

# Las porfirias cutáneas: Ayer y hoy a través de su historia en el servicio del Hospital Clínico de Barcelona

*José María Mascaró Ballester\**  
*Servicio de Dermatología del Hospital Clínico de Barcelona*

## **I.- Prólogo**

Excelentísimo señor Presidente, Muy Ilustres Señoras y Señores Académicos, apreciados Colegas, Señoras y Señores,

Al iniciar esta conferencia no puedo evitar que mis palabras iniciales surjan más del corazón que de la mente, que expresen más mi sentir que lo que la razón me dicta. Con ésta reconozco, agradezco profundamente y valoro el gran honor que esta docta e histórica corporación me ha hecho al nombrarme académico honorífico y, de forma muy especial, trate de mostrar mi gratitud a los doctores Antonio Llombart y Carlos Guillén por haberme propuesto para ésta distinción. Pero por otra parte los sentimientos hacen que, a la vez que me invade una enorme ilusión, me emocione al ver presentes aquí a compañeros y amigos de la época que pasé en Valencia, a miembros de aquel equipo con quienes compartí trabajo, empeño en solucionar problemas, anhelos, así como momentos de esparcimiento, con quienes compartí días felices y a veces otros difíciles. Dicen que la memoria es lo que queda después de haberlo olvidarlo todo. Pero hay épocas, situaciones, relaciones y amistades que no se olvidan. Y me parece como si ahora, a través de un salto al pasado en la imaginación, volviese a revivir de nuevo todo aquello. Con afecto y nostalgia pero no con tristeza, porque lo que importa es que no haya sido un sueño sino que fue una época que verdaderamente existió

Como muestra de aquellos recuerdos sólo evocaré a título anecdótico que hace cuarenta y un años, en 1972, el título de la llamada “lección inaugural” tras mi toma de posesión como catedrático de Dermatología de la Facultad de Medicina de Valencia fue precisamente “Las porfirias”, a la que asistieron algunos de los hoy aquí presentes así como mi familia. Y también que en 1975, a propuesta del entonces Decano y entrañable amigo el profesor José Viña Giner fui nombrado, como Vicedecano, de esta Facultad, padrino del profesor Hans Krebs en la ceremonia de su investidura como Doctor Honoris Causa de la Universidad de Valencia. Aún conservo no sólo el periódico del día en el que se refiere e ilustra dicho acto sino el programa del mismo con la dedicatoria manuscrita por él que reza “*al profesor Jose Mascaró con mi agradecimiento por su ayuda como padrino*”, firmado Hans Krebs. Pocas personas pueden decir que han apadrinado a un Premio Nobel de Medicina.

Y entro en el tema de mi discurso que, centrado en la misma patología que aquel lejano 1972, tiene una distinta orientación y enfoque. Hablaré sobre *“Las porfirias cutáneas: Ayer y hoy a través de su historia en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico de Barcelona”*.

## **II.- El Inicio**

Actualmente el registro de Porfirias del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico de Barcelona sobrepasa los mil casos, correspondiendo en su mayoría a pacientes afectos de porfiria cutánea tarda, si bien existen casos de todos los tipos de dicha patología (1, 2). Y el objetivo de ésta conferencia es contar la historia del nacimiento y desarrollo de la Unidad de Porfirias de dicha institución

A inicio de la década de los 50 el doctor Joaquín Piñol, Profesor Adjunto de la Cátedra de Dermatología de la Universidad de Barcelona, llamó la atención de su Jefe, el Profesor Xavier Vilanova, sobre un creciente número de pacientes cuyo común denominador era presentar un síndrome de fragilidad cutánea y emisión de orina oscura. Los estudiaron, reconocieron el proceso que padecían y publicaron así los primeros casos de PCT identificados en el país (3). Piñol siguió interesado en el tema y en 1969, tres años después de suceder a su Maestro, con la ayuda de algunos expertos extranjeros que vinieron a pasar unas semanas en nuestro servicio (los británicos Ian Magnus, Georges Elder y Sidney Smith y el italiano Giancarlo Topi) organizó la Unidad de Porfirias del Hospital Clínico de Barcelona. Yo que, tras una estancia de 10 años en el Hospital Saint Louis de Paris había regresado al Servicio en 1967, me integré ilusionado en la misma. Y fué la Dra. Catherine Galy, mi primera esposa, quien se ocupó del seguimiento directo de los pacientes desde el inicio de dicha Unidad hasta la marcha de ambos a Valencia en 1972.

## **III.- ¿Qué se conocía sobre las Porfirias en aquellos tiempos?**

En aquella época se utilizaba ya la clasificación de la Escuela de Watson que dividía las porfirias en hepáticas y eritropoyéticas, según el órgano en el que radicaba primordialmente la síntesis anormal de porfirinas.

Por otra parte seguíamos también una clasificación de base clínica, distinguiendo las porfirias agudas en las que los pacientes manifestaban crisis de dolor agudo abdominal o manifestaciones neurológicas, las porfirias cutáneas es decir aquellas cuya sintomatología consistía en alteraciones dermatológicas y las porfirias mixtas en las que los pacientes o sus familiares podían alternar unos y otro cuadros. En lo que se refiere a las **Porfirias cutáneas**,

que son en las únicas en las que centraré mi exposición, sabíamos que podían presentarse con dos tipos de manifestaciones: a) Un síndrome agudo de fotosensibilidad con lesiones eritemato-edemato-purpúricas en zonas expuestas a la luz o bien: b) Un síndrome subagudo de hiperfragilidad cutánea con ampollas y erosiones por traumatismos mínimos. Conocíamos también que si un paciente presentaba crisis neuroabdominales agudas era necesario indagar si en la orina encontrábamos precursores de las porfirinas. Si se trataba de una forma cutánea había que distinguir si presentaba fragilidad cutánea en la que convenía investigar las porfirinas en orina y heces ya que lo más probable era que padeciese una porfiria cutánea tarda. En cambio si lo que predominaba era la fotosensibilidad sin hiperfragilidad era necesario determinar las porfirinas en sangre y heces dado que, siendo el diagnóstico de presunción una protoporfiria, al no ser hidrosoluble la protoporfirina, esta no se encontraba en la orina.

En relación a la **porfiria cutánea tarda (PCT)** sabíamos que era un proceso más frecuente en varones entre 30 y 50 años, con antecedentes de etilismo crónico. De hecho el registro de nuestra unidad recoge que el 93 por ciento de nuestros casos de PCT son varones, que la edad media cuando se hizo el diagnóstico era de 49 años y que en la mitad de los casos el diagnóstico se llevó a cabo antes del año del inicio clínico, es decir precozmente.

La clínica consistía en un síndrome de hiperfragilidad cutánea, con ampollas serohemorrágicas y erosiones por traumatismos mínimos, sobre todo dorso de las manos donde las cicatrices superficiales a menudo se cubrían de quistes de milium. A ello se asociaba con frecuencia hipertrichosis, sobre todo malar y fotoenvejecimiento con pigmentación oscura difusa y elastoidosis con quistes y comedones en zona facial.

Cuando la PCT llevaba una larga evolución sabíamos que podían aparecer lesiones esclerodermiformes en tronco, cuello, cara y cuero cabelludo (en este caso capaces de ocasionar alopecia definitiva por fibrosis perifolicular) de progresión lenta, sin iniciarse con el característico *lilac ring* característico de la morfea (4, 5).

Sabíamos también de la prácticamente constante afectación hepática, desde la hepatitis crónica a la cirrosis, de desarrollo de lento. En los más de cuatrocientos casos de PCT a los que en casi la mitad de ellos hemos llevado a cabo biopsia hepática, únicamente en un 14 por ciento era normal y en estos el tiempo de evolución de la enfermedad era menor de un año; ello porque la afectación del hígado se desarrolla lentamente. De igual manera, si bien en un 86 por ciento de los casos existía una hepatopatía, desde la hepatitis crónica persistente o agresiva a la cirrosis, ésta última sólo la hallamos en un 10 por ciento porque se constituye al cabo de una larga evolución de la enfermedad (6)

Sabíamos que la orina es oscura por el elevado contenido en porfirinas, con fluorescencia roja bajo la luz de Wood. El patrón de excreción de porfirinas característico de la PCT se fue estableciendo: abundancia de uroporfirina seguida cuantitativamente por la porfirina heptacarboxílica, mientras que en las heces se halla una porfirina pentacarboxílica denominada isocoprofirina muy característica de la PCT (7).

En lo que se refiere a la **protoporfiria eritropoyética (PPE)** sabíamos que era la segunda porfiria cutánea más frecuente, debida al déficit de ferroquelatasa, con inicio clínico habitual en la infancia por un síndrome de fotosensibilidad. Tras breve exposición a la luz, solar o a veces de fuentes artificiales, los pacientes aquejan quemazón, prurito o dolor en las zonas expuestas y poco después aparece en ellas eritema, edema y a veces púrpura. Es muy raro que las manifestaciones objetivas se hallen ausentes, como en el caso de un niño de nuestra serie que, por tal motivo y debido a la ignorancia de sus familiares respecto a su fotosensibilidad, acabó siendo referido al psiquiatra ya que cuando se hallaba en el exterior se rascaba y frotaba reiterada y prolongadamente la cara y los brazos.

Progresivamente la piel expuesta de éstos pacientes se engruesa, toma color amarillento y se constituyen cicatrices varioliformes y pliegues profundos, radiados en torno a la boca y muy característicos en los nudillos. La analítica muestra presencia de PP en el plasma sanguíneo, los hematies, la bilis y las heces (pero no en la orina al no ser la PP hidrosoluble). Por ello los eritrocitos son fluorescentes en luz de Wood, fenómeno de poca duración por la rápida transformación de la PP en oxiporfirina que no es fluorescente. La PPE puede ocasionar afectación hepatobiliar y el 5 a 10 por ciento de los pacientes desarrollan una hepatopatía de grado variable (desde hepatitis crónica colostática, hasta cirrosis por el depósito e incluso la síntesis de PP en el hígado).

La **porfiria eritropoyética congénita (PEC) o enfermedad de Günther** descrita a principios del siglo XX, fue la primera identificada. Conocíamos que era un proceso muy raro debido a la deficiencia de uroporfirinógeno-III-sintetasa, lo que determina la síntesis, a nivel de la médula ósea, de gran cantidad de porfirinas isómero I, es decir aquellas que, a diferencia de los isómeros III, no generan el hemo. Las manifestaciones habituales de éste raro proceso recesivo comienzan en la infancia. La orina es de color oscuro y el proceso cursa con fotosensibilidad e hiperfragilidad cutáneas con ampollas y erosiones en zonas descubiertas, desencadenadas por la luz y los traumatismos mínimos. Los dientes de la primera dentición son color rojo oscuro (eritrodoncia) y fluorescentes en luz de Wood por el depósito de porfirinas en los mismos al igual que sucede en los huesos (13).

Progresivamente las cicatrices y la consiguiente fibrosis dan lugar a alteraciones severas que predominan en la cara con mutilación de la zona nasal y labios, y en las manos con lenta pérdida de la parte distal de los dedos, hasta que las manos se convierten en muñones informes. Otras manifestaciones acompañantes son la hipertricosis facial y de las extremidades. En la esfera ocular suele desarrollarse fotofobia, epifora, madarosis, ectropión, conjuntivitis, queratitis y desarrollo bilateral de la denominada *escleromalacia perforans* que consiste en una úlcera esclerocorneal indolora de color negruzco ya que permite ver la pigmentación de las coroides subyacente si bien no conlleva hernia de la misma (14).

Hemos seguido así la evolución de algunos casos durante muchos años, uno de ellos más de treinta, asistiendo impotentes a la progresión de la enfermedad ante la dificultad de evitar que la luz y los traumatismos mínimos fueran agravando el cuadro y las mutilaciones, sin que los intentos terapéuticos consiguieran resultados apreciables (15).

Las porfirinas anormales sintetizadas en la medula ósea están presentes en los eritroblastos y eritrocitos, lo que determina crisis de hemólisis que pueden ser desencadenados por la luz (fotohemólisis). Por todo ello los pacientes presentan una anemia hemolítica que puede ser muy severa con disminución de la vida media de los hematíes, reticulocitosis y progresiva esplenomegalia.

En 1969 Piñol publicó un caso de porfiria que no podía clasificarse en ninguna de las formas conocidas hasta entonces de este grupo de enfermedades y la publicó denominándola **porfiria hepatoeritropoyética (PHE)**, término que posteriormente fué universalmente reconocido (16, 17)

La **PHE** es una porfiria recesiva muy rara. La clínica suele comenzar en la infancia con fotosensibilidad e hiperfragilidad cutánea manifiesta por ampollas y cicatrices de tendencia mutilante como en la PEC, si bien no existe ni eritrodoncia ni anemia hemolítica. La orina es asimismo de color oscuro y fluorescente por su elevado contenido en porfirinas. A nivel ocular puede constituirse el mismo cuadro que en la PEC pudiendo incluso originarse la *escleromalacia perforans*. Por otra parte en la PHE patrón de excreción de porfirinas es análogo al de la PCT: en la orina predomina la UP seguida cuantitativamente por la heptacarboxílica mientras que en las heces se observa como en aquella la IsoCP pentacarboxílica; ello debido a que la enzima deficitaria es la misma que en la PCT, es decir la UP-D.

#### **IV.- Fallece nuestro Maestro**

En 1977 nuestro Maestro Piñol falleció prematuramente a la misma edad (60 años), por el mismo proceso (cáncer de pulmón) y análogas circunstancias que lo determinaron (ambos muy fumadores) que su predecesor Xavier Vilanova. Y me cupo entonces el honor y la responsabilidad de sucederle, teniendo que dar fin a mi etapa en la Cátedra de Dermatología en la Facultad de Medicina de Valencia a la que dediqué seis inolvidables años de mi vida y donde dejé muchos amigos y compañeros de los que hoy tengo aquí la dicha de ver algunos de ellos. Más que por el hecho de tener a nuestras familias lejos, en Barcelona, Paris y Montpellier, en mi decisión de irme influyó la insistencia no sólo de nuestros antiguos compañeros del Hospital Clínic de Barcelona sino, sobre todo, de Lourdes la viuda de Piñol y Mercedes la de Vilanova. Todavía conservo la carta en la que ésta última me decía: “*Creo que debes venir a tomar el mando del servicio en el que te iniciaste, que Xavier y Joaquín llevaron con prestigio y del que ellos desearían fueses continuador de su obra*”.

#### **V.- Una sucesión sin pausas**

Fue así como, desde 1978 hasta 2002 año de mi jubilación y ulteriormente hasta 2005 como Profesor Emérito, tomé las riendas de la Cátedra, del Servicio hospitalario y de la Unidad de Porfirias, continuando el camino en el que me había introducido mi Maestro Piñol. Fueron en mi caso 30 años si contabilizo los iniciales antes de mi marcha a Valencia. Sucesión que después de mí ha proseguido con Mario Lecha, Carmen Herrero y Teresa Estrach. En este lapso he tenido ocasión de pronunciar conferencias, llevar a cabo simposios y foros e intervenir en toda clase de reuniones científicas en los cinco continentes sobre nuestra experiencia y estudios. De todo ello deseo destacar la sesión de hora y media (sucesivamente en forma de *Focus Session, Forum o Discussion Group*) que a lo largo de 26 años consecutivos (desde 1983 a 2008) por invitación de su comité científico he llevado a cabo en la Reunión Anual de la *American Academy of Dermatology*; ello gracias a la aceptación y calificaciones de la audiencia inscrita en las mismas y marcando así una excepción al reglamento de dicha sociedad que señala que un mismo orador no debe continuar con el mismo tema más de cuatro años consecutivos. Creo que con todo ello he cumplido el encargo de Piñol de dar a conocer nuestra Unidad y nuestros trabajos.

Así comienza lo que podríamos denominar “*Una sucesión sin pausas*”. De Joaquín Piñol a José María Mascaró, Mario Lecha, Carmen Herrero y Teresa Estrach. Una saga dermatológica que mantiene aún ahora su actividad y líneas de trabajo.

## VI.- ¿Qué hay de nuevo en porfirias desde entonces?

Y ¿qué hay pues de nuevo en éste campo con relación a lo que se conocía en la época inicial a la que hasta ahora me he referido?

Hoy la **PCT** se subdivide en cuatro tipos (I, II, III y IV) en función de su carácter esporádico (PCT I), familiar (PCT II y III) o que esté inducida por un agente tóxico (PCT IV). En la PCT II el déficit de UP-D se expresa en todas las estirpes celulares, incluso en los eritrocitos, mientras que en los tipos I y III el defecto se expresa únicamente en el hepatocito.

Se sabe también que en la aparición de la PCT I intervienen una serie de factores desencadenantes. La influencia del alcohol y de otros agentes hepatotóxicos eran conocidos desde antaño, suponiéndose que el hierro que se depositaba en el hígado era debido a los alimentos y sobre todo a bebidas alcohólicas que lo aportaban en gran cantidad y que juega un papel hepatolesivo. Pero desde hace unos años se ha ido conociendo la importancia de otros factores patogénicos y especialmente de la intervención de las infecciones víricas, como la del virus de la hepatitis C (VHC). En 1993 nuestro grupo publicó un estudio personal según el cual el 75% de una serie de 100 pacientes de PCT I eran portadores de anticuerpos anti-VHC, cifra muy elevada comparada con los controles en los que se encuentra en menos del 2 % (18).

Era la primera vez que se señalaba éste hecho que luego fué confirmado por otros estudios de nuestro equipo y también de grupos de trabajo de distintos países. Asimismo diversos autores señalaron la importancia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Lim y colaboradores comprobaron que en la fase inicial de la infección por el VIH pueden producirse alteraciones en la vía metabólica del hemo (19). Ello ha sido corroborado por otros investigadores y en nuestra unidad hemos observado 30 casos de PCT en pacientes VIH positivos.

Pero sin duda una de las aportaciones más interesantes es la de que un elevado porcentaje de los pacientes de PCT I son portadores homocigotos, heterocigotos o heterocigotos compuestos de mutaciones de los genes responsables de la hemocromatosis familiar, lo que explica la siderosis hepática (20, 21, 22, 23)..

La inactivación de la UP-D puede asimismo ser debida a un uroporfometano resultante de la oxidación parcial del uroporfirinógeno por el citocromo P450 en virtud de un mecanismo ferodependiente. (24). En suma la PC I resulta de una serie de factores que pueden asociarse.

En la PCT I la afectación hepática es prácticamente constante (6). Suele tratarse de una hepatopatía asintomática con alteración poco marcada del funcionalismo hepático y moderada

elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalinas. Dado que no hay correlación entre clínica, la analítica y la alteración del hígado, dentro de las novedades diagnósticas cabe señalar la utilidad de los estudios de imagen no invasivos (ecografía, elastografía en RM, fibroscan) así como de la determinación de los niveles séricos del aminopéptido del procolágeno III, todo ello muy valioso para predecir si existe fibrosis hepática (25, 26, 27) si bien puede ser necesaria la biopsia hepática que conserva su valor.

A modo de ejemplo les muestro unas imágenes ecográficas de dos casos de PCT. En el primero muestran un hígado grande pero de borde regular y parénquima homogéneo, lo que sin duda hace patente una afectación hepática, tal vez esteatosis pero ciertamente no cirrosis. En el segundo caso la ecografía, además del aumento de tamaño, borde irregular y parénquima no homogéneo, se observa la imagen que denota la existencia de una cirrosis: la gran dilatación de la vena porta que traduce la hipertensión portal debida a dicho proceso.

La hepatopatía evoluciona lentamente, desde la hepatitis crónica a la cirrosis y en 5 a 15 por ciento de los casos se desarrolla un carcinoma hepatocelular (28). Los factores de riesgo para este último son el sexo masculino, la edad superior a 50 años, la larga evolución, la cirrosis y la infección por el virus de la hepatitis C.

En lo que respecta a la **Protoporfiria Eritropoyética**, para el seguimiento de los pacientes valen las mismas consideraciones sobre las exploraciones no invasivas que para la PCT. Pero hoy en día se sabe que, además de la forma autosómica dominante que es la más frecuente (95% de los casos) en la que existe una mutación de un alelo de la ferroquelatasa y baja expresión del otro, hay formas recesivas (mutación de los dos alelos) y otras ligadas al cromosoma X consecutivas a una mutación de la ALAS2 que, si bien son muy raras, conviene conocer ya que se asocian asimismo a un mayor riesgo de fallo hepático. (29, 30, 31, 32). Sabemos también que hay signos clínicos y analíticos que pueden predecir la inminencia del fallo del hígado, como el súbito aumento de la fotosensibilidad o los signos de colostasis (ictericia, desaparición de las porfirinas en las heces y presencia de uroporfirina en la orina). En nuestra casuística, de 13 casos de EPP homocigota 4 presentaron fallo hepático.

Aprovecharé aquí para referir un caso de mucho interés. Se trataba de un paciente afecto de fallo hepático agudo por cirrosis, hospitalizado en el Servicio de Medicina Interna y candidato a un trasplante de hígado. Estando hospitalizado presentó unas lesiones eritematocostrosas en la parte alta del pabellón de la oreja derecha y, temiendo que pudiese tratarse de una infección cutánea que fuera conveniente tratar antes de la cirugía, nos llamaron a consulta. Cuando vimos al paciente nos llamó la atención la localización de la lesión de la oreja y el aspecto de la piel del dorso de la nariz: engrosada y con alguna cicatriz varioliforme. Nuestro



diagnóstico clínico de PPE fue confirmado por los estudios analíticos ulteriores. La piel engrosada de la nariz, como de los nudillos es bastante típica de ésta forma de porfiria. En cuanto a la lesión de la oreja, era el resultado de una reacción fototóxica ya que estando hospitalizado leía en la cama con la ayuda de la luz de un foco situado justo sobre el lado derecho de su cabeza. Y ¿por qué era importante llevar a cabo el diagnóstico en éste caso?. Pues porque en estos pacientes se ha descrito la posible reacción fototóxica de los órganos y vísceras expuestas durante la intervención a la intensa luz de los focos del quirófano, capaz de determinarles la muerte. Para evitarlo hay que tomar varias medidas: 1) Mantener al paciente en la oscuridad varios días antes de la intervención ya que si un enfermo de PPE sufre un episodio de fotosensibilidad se torna más fotosensibles los días sucesivos. 2) Filtrar los focos de luz del quirófano de forma que no lleguen al campo operatorio radiaciones de longitud de onda inferior a 500 nm. 3) Someterlo a hemodialisis (antes se llevaba a cabo exsanguino transfusión) para extraer y disminuir la PP de la sangre (33, 34). Con ello puede evitarse ésta gravísima complicación y por ello la historia de éste enfermo ilustra la importancia de conocer la problemática.

Antes hemos visto que la **Porfiria Hepato Eritropoyética** que con con clínica semejante a la PEC presenta un patrón de excreción de porfiinas análogo a la PCT (en orina uroporfirina, seguida cuantitativamente por la heptacarboxilica y en heces isocoprofina) (35, 36). Estudios de nuestro grupo permitieron más tarde determinar que la **PHE** es el equivalente homocigoto o doble heterocigoto de la PCT familiar y por ello cursa con un déficit mucho más severo de la UP-D que en ésta última (en la PHE la actividad es inferior al 10% de la normal mientras que en la PCT II y III persiste el 50%)(37).

Ulteriormente nuestro grupo estudió la frecuencia de la mutación G281E que es que ocasiona el proceso en la mayoría de los casos y de la que en España son portadores 1 de cada 1.800 habitantes (38).

De la **Porfiria Eritropoyética Congénita** se conoce ahora su variabilidad genética. La forma recesiva está habitualmente determinada por la mutación C73R en forma homocigota. Si bien se sabe que puede ser asimismo debida, aunque raramente, a mutaciones de la ALAS2 o de la GATA1. Pueden observarse también formas clínicamente muy distintas de la PEC clásica, presentándose con un cuadro de hiperfragilidad cutánea o fotosensibilidad moderadas, sin eritrodoncia, ni anemia hemolítica ni lesiones de tendencia mutilante. Y fue un trabajo de Warner en 1992 (39) el que por primera vez señalaba la existencia en ésta enfermedad de una correlación genotipo-fenotipo mostrando que los pacientes homocigotos para la mutación C73R son los que cursan con la enfermedad clásica y severa, mientras que los heterocigotos compuestos, con solo un alelo con dicha mutación o con otras distintas, daban lugar a la

enfermedad pero de expresión clínica muy moderada y discreta, por lo que solo por la clínica no pueden ser diagnosticados con precisión (40).

Ello ocurre también con la otra forma severa de porfiria, la PHE, de la que les muestro aquí algunos casos personales que clínicamente no pueden ser reconocidos ya que se presentan como formas de PCT II ó III o de PPE, requiriéndose para el diagnóstico preciso del tipo de porfiria (PEC ó PHE) verificar el patrón de excreción de porfirinas o incluso el defecto enzimático (41).

## **VII.- Del presente al futuro: Tratamiento**

Para concluir revisaremos sucintamente el **Tratamiento** de las porfirias cutáneas. Y podríamos resumir diciendo que en la PCT y la PPE siguen siendo válidas las terapéuticas clásicas. En la PCT la administración de cloroquina a bajas dosis y la sangría y en la PPE la administración de betacaroteno, ello asociado en ambos casos a la fotoprotección y la protección de los traumatismos.

En la PCT las pautas de dichos tratamientos son: sangrías semanales de 300-500 cc cada semana hasta un total de 2-4 litros (nosotros optamos por los volúmenes menores y también preferimos la flebotomía a la desferoxiamina que usan otros autores) y la cloroquina a la dosis de 100 mg dos veces por semana. En los casos de PCT asociada a insuficiencia renal crónica, es útil la eritropoyetina (60 U/kg subcutánea 1-2 por semana).

Por otra parte existe actualmente un nuevo argumento a tener en cuenta a propósito del por qué una terapéutica tan arcaica como la flebotomía sigue siendo válida en el siglo XXI (42, 43, 44). Y es que los portadores homocigotos de las mutaciones que ocasionan la hemocromatosis familiar no responden a la cloroquina y si en cambio a las sangrías. Este es pues el motivo de que esta terapéutica, con la pauta que hemos señalado, siga siendo la de elección para muchos de los pacientes de PCT, sea porque comprobemos que la cloroquina no actúa en ellos, sea porque se determine que son homocigotos para la HF.

Frente a la PPE, aunque existan otras posibles opciones, entre ellas la fototerapia (PUVA, UVB) llevada a cabo en primavera antes del periodo de mayor insolación, para incrementar la barrera natural que constituye la propia melanina frente a la radiación lumínica, el betacaroteno (120-180 mg/día para adultos y 15-90 mg/día para niños) suele darnos buenos resultados y aumenta la tolerancia a la radiación solar, si bien no está indicado en los grandes fumadores. Los antihistamínicos pueden ser de utilidad para reducir la intensidad de la reacción aguda y la colestiramina (3g/3-4 veces x día) para reducir el depósito de PP en el hígado.

En lo que respecta a las formas más severas que ocasionan mutilaciones, los tratamientos se reducen prácticamente a la fotoprotección y la prevención de los traumatismos para evitar o minimizar aquellas. En la PEC es importante corregir la anemia (con pequeñas transfusiones repetidas o tratamientos orientados hacia la misma finalidad) ya que ésta obliga al organismo a sintetizar más porfirinas. Asimismo se han aconsejado la esplenectomía y el tratamiento de la osteodistrofia con pamidroato sódico o análogo, dado que al evitar el sol éstos pacientes acusan adicionalmente un déficit de vitamina D.

Estos pacientes, afectos de complicaciones oculares y otras múltiples, deben ser estudiados de forma multidisciplinaria (por hematólogos, internistas, dermatólogos y según la edad, también por pediatras) (45).

Existen evidentemente otras posibilidades y representan los **avances más recientes** en el pronóstico y el tratamiento de éstos procesos.

Hoy día es posible llevar a cabo el **diagnóstico prenatal** de las formas más severas y mutilantes, como la PEC y la PHE. Nosotros lo llevamos a cabo en un caso de PHE moderada y en que la madre quedó embarazada de nuevo. El líquido amniótico libre de porfirinas y la biopsia corial mostrando la ausencia de las mutaciones causales del proceso en el hermano nos permitieron afirmar que el futuro recién nacido (una niña que crece sana en la actualidad) no sólo no se hallaría afecto sino que ni siquiera sería portador de la afección (41).

Los **trasplantes de órganos** pueden evidentemente ser útiles. Sea el **trasplante de órganos sólidos**, como el de hígado en las formas con fallo del mismo (PCT ó PPE) si bien hay que tener en cuenta que en la PPE, si no se lleva a cabo además un trasplante de médula ósea o de precursores de células hematopoyéticas, el hígado recientemente trasplantado acabará presentando la misma patología que el que se ha reemplazado.

Otro avance es el disponer hoy de la posibilidad de llevar a cabo el **trasplante de precursores de las células hematopoyéticas** en las formas severas de las porfirias eritropoyéticas, procedimiento que ahora reemplaza favorablemente al de médula ósea.(46, 47, 48).

Finalmente en algunos casos se ha realizado la **terapia génica**, que en las formas graves es la esperanza para el futuro; ello mediante la transferencia del ADNc y la actividad del enzima a precursores hematopoyéticos gracias a vectores víricos (retrovirus, lentivirus) y con ello restablecer la actividad enzimática deficitaria del paciente (49, 50) VERIFICAR).

Llego al final ya que, al hablar del futuro, tengo que reconocer que si bien recibí el testigo de la Unidad de Porfirias de mis predecesores, a mi vez lo pasé a mis sucesores y ellos siguen en esa larga e inconclusa carrera. Voy pues a concluir con un corto Epílogo.

## VIII.- Epílogo

Al llegar al término de mi exposición voy a utilizar unas frases que escribí hace unos años. Valerse de párrafos propios evidentemente no constituye un plagio. Significa reafirmarse en las propias ideas y convicciones.

Con el transcurso de los años he pasado a interesarme más en la pequeña historia, en la anécdota, que en lo que podríamos denominar los “hechos relevantes”. Más en las circunstancias que rodean a un acontecimiento trascendente que a éste en sí. Así, la tozudez de Galileo al afirmar “*eppur si muove*” hasta arriesgar su libertad, me seduce más que su descubrimiento del movimiento de la tierra. Como que el rey Felipe II escribiese a su hija Isabel que había perdido un guante que “*podía aprovechar el que quedaba llevándolo en la mano sin ponérselo*” me fascina más que el en sus dominios no se pusiera nunca el sol.

Hace años, al inicio de mi vida profesional, me interesaban más las obras que las personas, más los descubrimientos que los descubridores. Pensaba que el hombre pasa pero sus obras perduran. Pero con los años he acabado por convencerme de que todo, incluso las grandes realizaciones, se modifican y extinguen. ¡Cuántas teorías y hallazgos no han perdido su valor, menos el histórico, con el paso del tiempo! Incluso las pirámides un día desaparecerán (¿no perdió la esfinge de Gizeh un fragmento de su rostro hace pocos lustros?). Todo es polvo y al polvo volverá. El hombre, la pequeña historia personal, la anécdota, el que podríamos denominar “momento inolvidable” son efímeros pero, paradójicamente, en su corta vivencia que semeja el fugaz esplendor de una flor o el brillo de la luz sobre las gotas de rocío, reside una mágica grandeza que precisamente radica en su extrema brevedad.

Desde hace cincuenta años mi exlibris lleva escrita una frase de Publio Terencio Africano: “*Homo sum: humani nihil a me alienum puto*” (“*soy hombre y nada de lo humano me es ajeno*”). Desde la mayor proeza hasta la más banal de las debilidades humanas, cada vez me interesa más el qué y el porqué de todo lo que se refiere a la conducta, las circunstancias y la pequeña historia de ése frágil y delicado ser, el hombre, centro de una creación hecha para ser su entorno.

En tiempos en los que se idolatra la tecnología, recuerdo un fragmento del cuento del “Pequeño Príncipe” de Saint-Exupery en el que le explican al principito que se ha descubierto

una pastilla que permite evitar la necesidad de beber; así cada día se ahorran unos minutos y en unas semanas ello representa una hora economizada. “Y ¿qué harás con el tiempo que has ganado?” pregunta él, y añade “yo lo aprovecharía para ir andando lentamente hasta una fuente y beber un poco de agua fresca”.

¿Es poesía lo que estoy predicando? ¿Es un panegírico de lo que podríamos llamar “la relatividad de lo que es importante”? Dejo a cada uno que lo considere a su manera. Es un modo de ver las cosas que poco a poco ha ido ganado espacio en mi interior, como un pequeño jardín cerrado al que sólo yo puedo acceder.

Todo pasa. También los grandes hitos y las obras que consideramos trascendentes, como lo hacen el hombre, la anécdota o la risa de un niño. Pero el maravilloso encanto de una sonrisa infantil vale tanto o más, en de la escala de valores de mi jardín interior, que el mayor de los descubrimientos.

Todo pasa y todo pasará. Hasta que un día, al cerrarse el gran paréntesis que comenzó con lo escrito en los primeros versículos del Génesis: “*al principio Dios creó el Cielo y la Tierra*”, se abrirá una nueva dimensión, una nueva era. Un infinito en el que, verdaderamente, los hechos y los descubrimientos, no tendrán más valor ni importancia que el eco de aquella risa infantil que será lo más parecido a la paz sin límite ni término que colmará a todos los hombres de buena voluntad.

#### **IX.- Bibliografía citada en el texto**

(1) Mascaró JM. The porphyrias. A brief overview based on 25 years of experience (1969-1994) by the Department of Dermatology of the Hospital Clinic and Faculty of Medicine of Barcelona, Spain. *J Dermatol* 1995, 22: 823

(2) Piñol Aguadé J, Galy-Mascaró C, Mascaró JM. Clinical studies of 63 cases of various porphyrias in Barcelona over the two year period 1968-1970. *S Afr J Lab Clin Med* 1971, 17: 201

(3) Vilanova X, Piñol Aguadé J. Contribución al estudio de las porfirias crónicas. *Actas Dermo Sif* 1952, 43 : 453, 497 y 585

(4) Piñol-Aguadé J, Mascaró JM, Galy-Mascaró C. La alopecia porfírica. *Med Cutánea* 1971, 5: 235

- (5) Galy-Mascaró C. Aportaciones al conocimiento de las porfirias. Tesis doctoral, Valencia 1974
- (6) Mascaró JM, Piñol Aguadé J, Bruguera M, Galy-Mascaró C. El hígado porfírico: correlaciones entre la histopatología, la clínica y el laboratorio. *Actas Derm Sif* 1973, 64: 177
- (7) Kushner JP, Barbuto AJ, Lee GR. An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity. *J Clin Invest.* 1976; 58:1089
- (8) Barnes HD, Hurworth E, Millar JHD. Erythropoietic porphyrin hepatitis. *J Clin Pathol.* 1968; 21:157
- (9) [Cripps DJ](#), [Scheuer PJ](#).:Hepatobiliary changes in erythropoietic protoporphyria. *J Cut Pathol* 1965;12: 3965
- (10) Mascaró J, Piñol Aguadé J, Bruguera M, Galy-Mascaró C. Histopatología del hígado en la protoporfiria eritropoyética. *Med Cutánea* 1971, 6: 441
- (11) Mascaró JM, Piñol Aguadé J, Galy-Mascaró C, Bruguera M, Esquerda E. Ultraestructura del hígado en la protoporfiria eritropoyética. *Med Cutánea* 1973, 5: 369.
- (12) Bruguera M, Esquerda JE, Mascaró JM, Piñol J. Erythropoietic protoporphyria. A light, electron and polarization microscopical study of the liver in three patients. *Arch Pathol Lab Med* 1976, 100: 587
- (13) [Romeo G](#), [Levin EY](#). Uroporphyrinogen 3 cosynthetase in human congenital erythropoietic porphyria. *Proc Natl Soc Sci USA* 1969; 63: 856
- (14) Piñol Aguadé J, Mascaró JM, Galy-Mascaró C, Capdevila J. Sur quelques manifestations cutanées et oculaires peu connues des porphyries. *Ann Derm Syph* 1969, 96: 265
- (15) Mascaró-Galy, Mascaró JM, Alberó F: Porphyrie érythropoietique congénitale de Günther chez une petite fille agée de huit mois. *Ann Dermatol Venereol* 104: 32, 1977
- (16) Piñol Aguadé J, Castells A, Indacochea A, Rodes J. A case of biochemically inclassifiable hepatic porphyria. *Brit J Dermatol* 1969, 81 : 270

- (17) Piñol Aguadé J, Herrero C, Almeida J, Castells Mas A, de Asprer J, Palou J, Giménez A. Porphyrine hepato-érythrocytaire. Une nouvelle forme de porphyrie. *Ann Dermatol Venereol* 1975, 102 : 129
- (18) Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, Teres J, Mascaró JM : Is hepatitis C infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993, 341 : 788
- (19) Lim, HW, Pereira A, Sassa S, Kim M, Zolla-Pazner S et al: Early-stage HIV infection and hepatitis C virus infection are associated with elevated serum porphyrin levels. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 956
- (20) de Villiers JN, Hillermann R, Loubser L, Kotze MJ: Spectrum of mutations in the HFE gene implicated in haemochromatosis and porphyria. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1517
- (21) Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, Edwards CQ, Kushner JP: Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000; 95: 1565
- (22) Santos M, Clevers HC, Max JJ: Mutations of the hereditary hemochromatosis candidate gene HLA-H in porphyria cutanea tarda. *New England J Med* 336: 1327, 1997
- (23) Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Hemochromatosis genotypes and risk of 31 diseases endpoints: Meta-analyses including 66.000 cases and 226.000 controls. *Hepatology* 2007; 46: 1071
- (24) Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin NR, Kushner JP: A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Sci USA* 2007; 104: 5079
- (25) Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, Hextall JM, Smith CH, Klaber M, Rogers S. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Brit J Dermatol* 2005; 152: 444
- (26) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V: Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006; 55: 403

- (27) D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, Bedossa P, Colombo M: The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. J Hepatol. 2013; 59: 251
- (28). Lim HW, Mascaró JM. The Porphyrins and Hepatocellular Carcinoma. Dermatologic Clinics 1995, 13: 135
- (29) Puy H, Gouya L, Deybach JC: Porphyrins Lancet 2010: 375, 924
- (30) Darvich E, Herrero C: Nuevos avances en la porfirias eritropoyéticas. Actas Dermo Sif 2013; 104: 212
- (31) Gouya L, Schneider-Yin X, Rüfenacht U, Herrero C, Lecha M, Mascaró JM, Nordmann Y, Deybach JC, Minder EI. Mutations in the human ferrochelatase gene of 4 Spanish patients with erythropoietic protoporphyria J Invest Dermatol. 1998; 111: 406
- (32) Herrero C, To-Figueras J, Badenas C, Méndez M, Serrano P, Enríquez-Salamanca R, Lecha M: Clinical, biochemical, and genetic study of 11 patients with erythropoietic protoporphyria including one with homozygous disease. Arch Dermatol 143: 1125; 2007
- (33) Eefsen M, Rasmussen A, Wulf HC, Brock A, Hansen BA: Erythropoietic protoporphyria and pretransplantation treatment with nonbiological liver assist devices. Liver Transpl 13: 655, 2007
- (34) Meermann L, Verwer R, Sloof MJH, van Hattum J, Beukeveld GJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB: Perioperative measures during liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. Transplantation 57: 155, 1994
- (35) Smith SG: The use of thin layer chromatography in the separation of free porphyrins and porphyrin methyl esters. Brit J Dermatol 1975; 93: 291
- (36) Piñol Aguadé J, Herrero C, Almeida J, Smith SG, Belcher RV: Thin layer chromatography and counter-current analysis in porphyrias. Brit J Dermatol 1976, 93 : 277
- (37) Elder G, Smith S, Herrero C, Mascaró JM, Muniesa AM, Czarnecki DB, Brennan J, Poulos V, de Salamanca RE: Hepatoerythropoietic porphyria, a new uroporphyrinogen decarboxylase defect or homozygous porphyria cutanea tarda? Lancet I 1981: 916



- (38) Roberts AG, Elder GH, De Salamanca RE, Herrero C, Lecha M, Mascaro JM: A mutation (G281E) of the human uroporphyrinogen decarboxylase gene causes both hepatoerythropoietic porphyria and overt familial porphyria cutanea tarda: biochemical and genetic studies on Spanish patients. *Invest Dermatol* 1995; 104: 500
- (39) Warner CA, Yoo HW, Roberts AG, Desnik RJ J. Congenital erythropoietic porphyria: identification and expression of exonic mutations in the uroporphyrinogen III synthase gene. *J Clin Invest* 1992, 89: 697
- (40) To-Figueras J, Badenas C, Mascaro JM, Madrigal I, Merino A, Bastida P, Lecha M, Herrero C: Study of the genotype-phenotype relation in four cases of congenital erythropoietic porphyria. *Blood Cells Mol Dis* 38: 242-246, 2007
- (41) Ged C, Ozalla D, Herrero C, Lecha M, Mendez M, de Verneuil H, Mascaro JM: Description of a new mutation in hepatoerythropoietic porphyria and prenatal exclusion of a homozygous fetus. *Arch Dermatol* 138: 957-960, 2002
- (42) Stölzel U, Köstler E, Schuppan D, Richter M, Wollina U, Doss MO, Wittekind C, Tannapfel A: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 2003; 139: 309
- (43) Mascaro JM, Herrero C: New reasons for an archaic treatment: phlebotomy in sporadic porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 2003; 139: 379
- (44) Toll A, Celis R, Ozalla D, Ercilla G, Herrero C, Mascaro JM: Hemochromatosis gene mutations and response to chloroquine in sporadic porphyria cutanea tarda. *Acta Dermato Venereol* 2006; 86: 279
- (45) Katugampola RP, Anstey AV, Finlay AY, Whatley S, Woolf J, Mason N, Deybach JC, Puy H, Ged C, de Verneuil H, Hanneken S, Minder E, Schneider-Yin X, Badminton MN: A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases. *Brit J Dermatol* 2012; 167: 888
- (46) Lanino E, Monreale G, Faraci M, Dallorso S et al: Correction of severe congenital erythropoietic porphyria by BMT from an unrelated donor. *Blood* 2000; 96: 362b
- (47) Shaw PH, Mancini AJ, McConnell JP, Brown D, Kletzel M: Treatment of congenital erythropoietic porphyria in children by allogenic stem cell transplantation: A case report and review of the literature. *Bone Marrow Trans* 2001; 27: 101

(48) Martinez Peinado C, Díaz de Heredia C, To-Figueras J, Arias-Santiago S, Nogueras P, Elorza I, Olivé T, Bádenas C, Moreno MJ, Tercedor J, Herrero C: Successful treatment of congenital erythropoietic porphyria using matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Dermatol. 2013; 30 484

(49) Moreau-Gaudry F, Ged C, Barbot C, Mazurier, F, Boiron JM, Bensidhoum M, Reiffers J, de Verneuil H. Correction of the enzyme defect in cultured congenital erythropoietic disease cells by retrovirus-mediated gene transfer. Hum Gen Therapy 1995; 6: 13

(50) Fontanellas A, Mazurier F, Moreau-Gaudry F, Belloc F et al: Correction of uroporphyrinogen decarboxylase deficiency (hepatoerythropoietic porphyria) in Epstein-Barr virus-transformed B-cells lines by retrovirus-mediated gene transfer: Fluorescence-based selection of transduced cells. Blood 1999; 94: 465

#### **X.- Otras Referencias Bibliograficas (no señaladas específicamente en el texto)**

\*.- Berenguer J, Blasco J, Cardenal C, Pujol T, Cruces J, Herrero C, Mascaró JM, de la Torre C, Mercader JM. Hepatoerythropoietic porphyria: neurologic findings. Am J Neuro Radiol 1997, 18: 1557

\*.- Herrero C, Bassas S, Bruguera M, Muniesa AM, Lecha M, Mascaró JM. Serum ferritin in porphyria cutanea tarda, in Moore MR. A century of porphyria. Molecular aspects of Medicine, 1990, 11: 80

\*.- Herrero C, Ozalla D, Sala M, Otero R, Santiago-Silva M, Lecha M, To-Figueras J, Deulofeu R, Mascaró JM, Grimalt R, Sunyer J. Urinary porphyrin excretion in a population highly exposed to hexachlorobenzene. Arch Dermatol. 1999; 135:400

\*.- Mascaró JM, Bruguera M, Herrero C, Muniesa AM. Microscopic abnormalities in the liver of two patients with Porphyria variegata. J Cut Pathol 1985, 12: 395

\*.- Mascaró J, Herrero C, Lecha M, Porphyria cutanea tarda and related conditions. Sem Dermatol 1986; 5: 115

\*.- Muniesa AM, Herrero C, Lecha M, Mascaró JM. Usefulness of chromatographic analysis of fecal porphyrins in the diagnosis of porphyrias. J Dermatol 1990, 17: 199

\*.- Mascaró JM. Porphyrias in children. Pediatr Dermatol 1992; 9: 371