

## PORFIRIAS

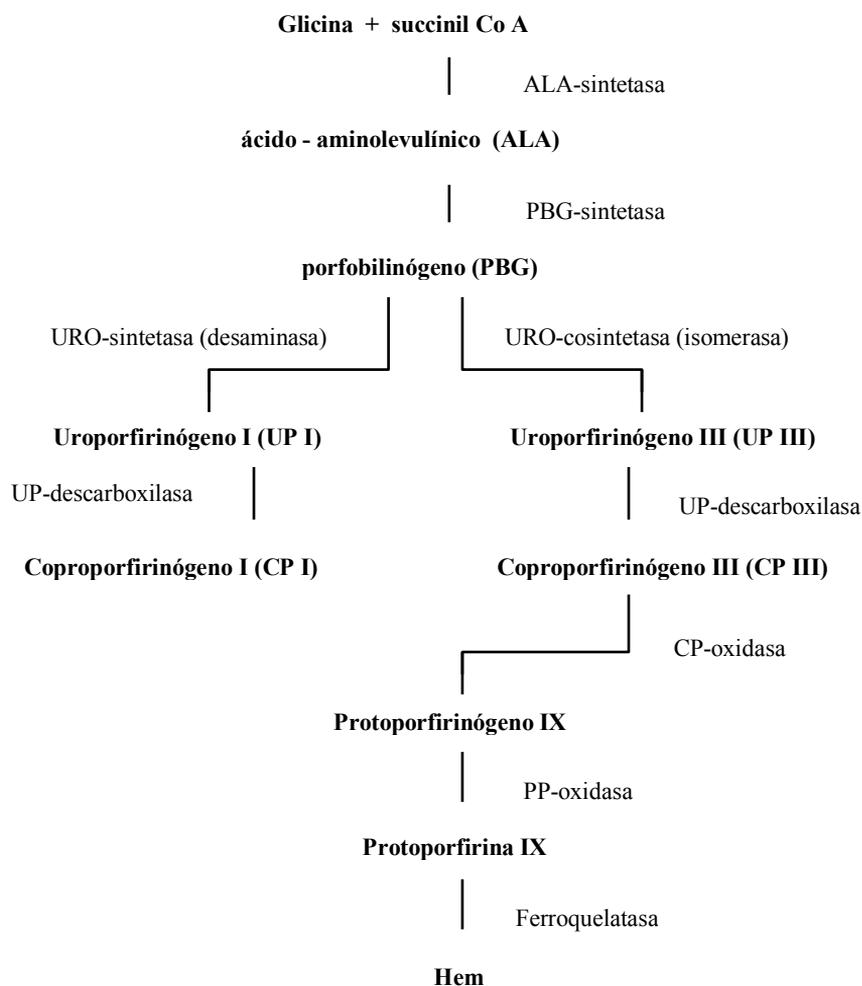
Las porfirias constituyen un grupo de enfermedades metabólicas relacionadas con la biosíntesis del **hem**, con rasgos clínicos característicos, asociados a patrones específicos de sobreproducción de precursores del hem.

En esta lección se explican las **porfirias humanas de origen hereditario**, no estudiaremos los trastornos adquiridos del metabolismo de las porfirinas, como sucede en la intoxicación por plomo y en algunas anemias.

Las **porfirinas**, derivados tetrapirrólicos cíclicos, se encuentran en todas las células vivas, tanto animales como vegetales; no poseen actividad farmacodinámica. Se encuentran como sustancias intermedias en el ciclo metabólico del hem. El ácido succínico uniéndose a un aminoácido, la glicina, dará lugar mediante una serie de pasos intermedios al hem, que uniéndose a una proteína, la globina, dará lugar a la hemoglobina. La deficiencia enzimática parcial de algunas de las enzimas catalizadoras entre el primer paso y los siguientes en la síntesis del hem dará lugar a un acumulo de porfirinas o de sus precursores.

En el ciclo metabólico de las porfirinas existe una doble vía, solamente una de ellas es una vía útil en la síntesis del hem:

### CICLO METABOLICO DE LAS PORFIRINAS



#### **CLASIFICACION.-**

Las Porfirias humanas que se transmiten de forma hereditaria tienen una penetrancia muy baja, ya que se considera que más de un 80 % de los portadores no tienen síntomas clínicos, e incluso, pueden no mostrar alteraciones bioquímicas. Por otro lado, la frecuencia de estas alteraciones genéticas en la población general es tan elevada que permite que aparezcan formas homocigóticas aún en ausencia de consanguinidad y que sea posible la coexistencia de dos enfermedades en un mismo paciente (porfirias duales).

Las porfirias se clasifican en **hepáticas y eritropoyéticas**, según el lugar donde se encuentra el defecto enzimático:

## PORFIRIAS HUMANAS HEREDITARIAS

---

### **PORFIRIAS HEPATICAS:**

a) Porfiria aguda intermitente (PAI)	autosómica dominante (62.1 %)
b) Porfiria cutánea tarda (PCT)	autosómica dominante (31.5 %)
P. hepatoeritropoyética (PHE)	forma homocigótica
c) Porfiria variegata (PV)	autosómica dominante (1.6 %)
d) Coproporfiria hereditaria	autosómica dominante (0.8 %)

### **PORFIRIAS ERITROPOYETICAS:**

a) Porfiria eritropoyética congénita (PEC)	autosómica recesiva (0.8%)
b) Protoporfiria eritropoyética (PPE)	autosómica dominante (3.2%)

Esta es la clasificación que vamos a utilizar para las porfirias humanas. Todas ellas tienen una forma de transmisión autosómica dominante, excepto la porfiria hepatoeritropoyética y la porfiria eritropoyética congénita que se transmiten de modo autosómico recesivo.

La porfiria aguda intermitente es la más frecuente, pero tiene menos interés dermatológico, ya que no presenta manifestaciones cutáneas.

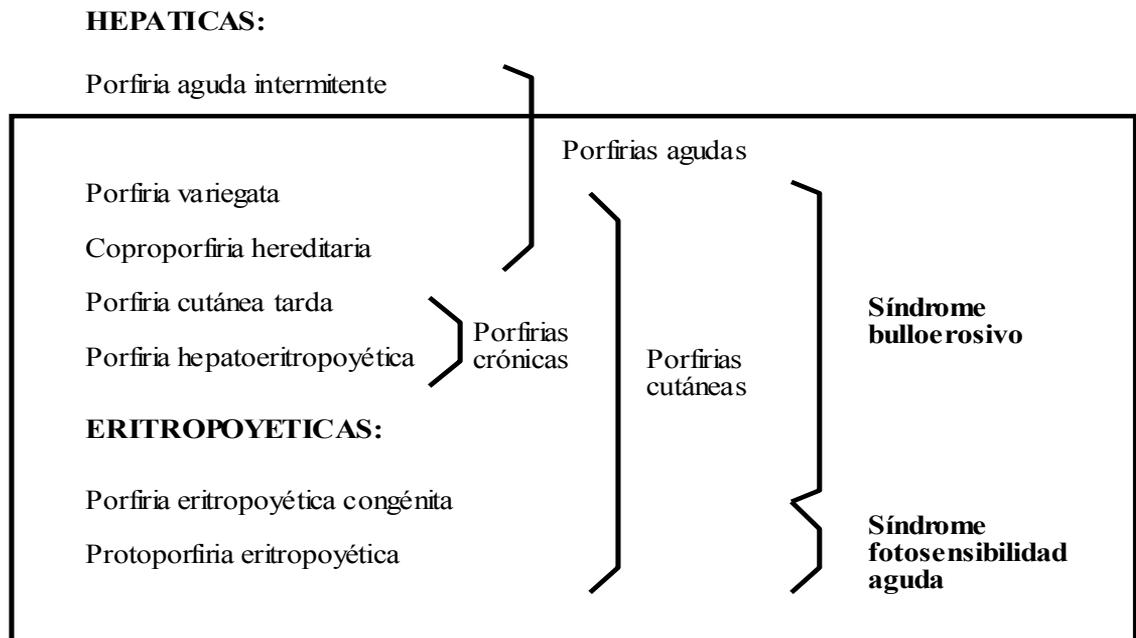
### **Desde el punto de vista clínico podemos hacer las siguientes subdivisiones:**

**1a.** Atendiendo a la localización del trastorno: **porfirias hepáticas y porfirias eritropoyéticas.**

**2a. Porfirias no cutáneas** (fuera del cuadro) **Porfirias con manifestaciones cutáneas** (dentro del cuadro)

**3a. Porfirias agudas**, que presentan brotes de sintomatología abdominal, circulatoria, neurológica y psíquica, y **porfirias cutáneas**, que presentan manifestaciones cutáneas características, pudiendo combinarse cuadros de porfiria aguda y cuadros de porfiria cutánea crónica.

**4a.** Porfirias que presentan un **síndrome bulloerosivo** y porfirias que presentan un **síndrome de fotosensibilidad aguda.**



### PATOGENIA.-

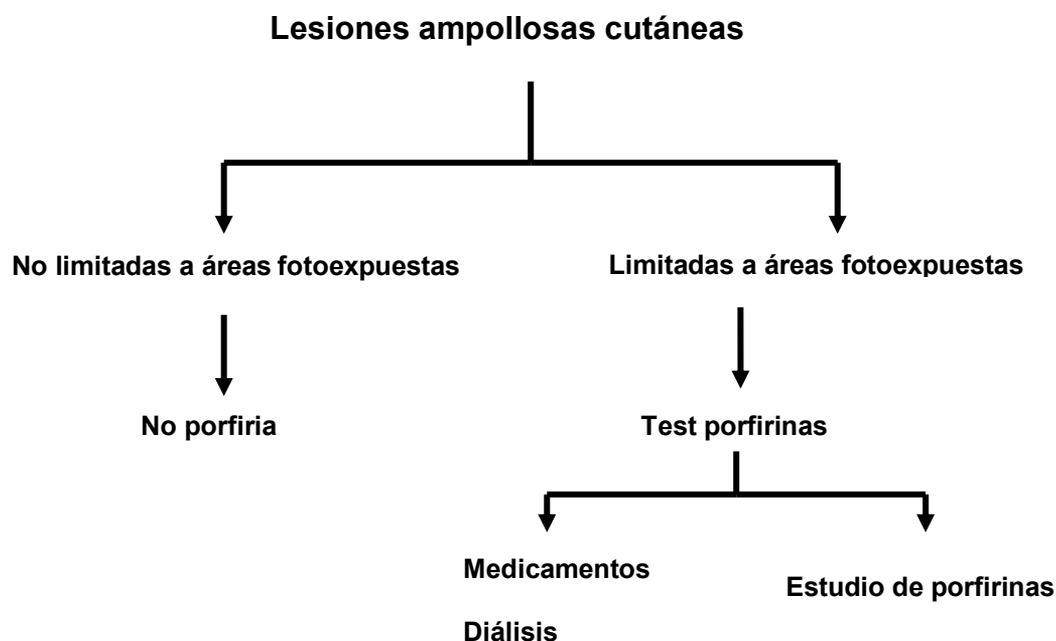
El cuadro clínico está directamente relacionado con la **radiación ultravioleta**, por lo que la localización de las lesiones tendrá lugar fundamentalmente en zonas descubiertas. Las porfirinas absorben la radiación ultravioleta que se encuentran en las proximidades de los **400 nm**.

**El cuadro bullo-erosivo tiene un carácter de fototoxicidad.** La radiación ultravioleta es absorbida por las porfirinas produciéndose una excitación de estas, liberándose moléculas de oxígeno, que darán lugar a reacciones oxidativas en las estructuras celulares, produciéndose un daño a nivel de las membranas lisosomiales, liberándose enzimas que producen la lisis de la membrana celular, dando lugar a las manifestaciones cutáneas propias del cuadro bullo-erosivo.

En el cuadro de fotosensibilidad aguda, la absorción de la radiación ultravioleta por la protoporfirina produce una liberación de sustancias mediadoras de mastocitos que dan lugar a la aparición de eritema, edema y prurito.

### CLINICA DE LAS PORFIRIAS.-

Enfoque del paciente con lesiones ampollosas:



## A. PORFIRIAS HEPATICAS.-

### 1. PORFIRIAS HEPATICAS AGUDAS.-

Se caracterizan por la síntesis aumentada de precursores de las porfirinas, ALA y PBG. Este grupo lo forman la PAI, PV y CPH.

#### a. Porfiria aguda intermitente.-

La más frecuentes de todas las variedades. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos. Las manifestaciones clínicas se relacionan con factores ambientales, alcohol, restricción calórica, infecciones, ingesta de medicamentos (barbitúricos, estrógenos, antibióticos). Estos pacientes en ocasiones simulan un cuadro abdominal agudo. Tiene un predominio en mujeres y suele comenzar alrededor de los 20-30 años.

No existe sintomatología cutánea y el cuadro clínico está caracterizado fundamentalmente por **dolor abdominal sin síntomas objetivos, orinas rojas**, taquicardia, síndrome mental, paresia flácida de los nervios periféricos y craneales, en ocasiones actitud agitada del paciente y crisis comiciales. La orina es roja en visión directa o por fluorescencia. Existe un aumento en la excreción por orina del Porfobilinogeno (PBG).

Recientemente se ha descrito una nueva variedad de porfiria, **Porfiria por déficit de porfobilinogeno-sintetasa**, caracterizada por crisis agudas de porfiria sin afección cutánea. Se

caracteriza por un incremento del ácido delta-amino-levulínico que se elimina por orina. Se debe a un déficit que se transmite de forma autosómica recesiva, lo que explica su escasa frecuencia.

Se debe sospechar una porfiria aguda ante un dolor abdominal, acompañado de la sintomatología descrita y orinas rojas. Se confirmará mediante las determinaciones de laboratorio que se exponen posteriormente.

#### **b. Porfiria variegata o porfiria mixta.-**

Constituida por un síndrome que asocia ampollas, erosiones y cicatrices residuales, semejante a la porfiria cutánea tarda, que describiremos posteriormente, con episodios de porfiria aguda. Posee un patrón porfirínico de laboratorio característico que analizaremos después.

#### **c. Coproporfiria hereditaria.-**

Posee un cuadro cutáneo semejante a la PV, aunque más discreto, acompañado de brotes de porfiria aguda.

## **2. PORFIRIAS HEPATICAS CRONICAS.-**

El cuadro cutáneo característico de las porfirias está representado por las **porfirias hepáticas crónicas**, constituidas por la porfiria cutánea tarda y la porfiria hepatoeritropoyética.

#### **a. Porfiria cutánea tarda.-**

Es la forma más común de porfirias cutáneas. Existen dos subtipos de PCT:

**1. PCT esporádica (PCT tipo I).** El compromiso enzimático reside únicamente a nivel de la célula hepática. Esta forma de porfiria posiblemente también está genéticamente predeterminada. Es la forma más frecuente en nuestro ambiente, ya que representa aproximadamente el 90 % de las formas de PCT observadas. Los síntomas se inician generalmente en la edad adulta y suele asociarse a alcoholismo y/o a hepatopatía vírica crónica. La prevalencia de infección por virus de la hepatitis B y C es muy elevada. La infección por VHB se ha encontrado entre un 57 a 70% de pacientes con PCT esporádica. Los estrógenos también pueden desencadenar la enfermedad. Se han descrito casos de porfiria cutánea tarda en intoxicaciones por hexaclorobenceno en Turquía. Se han descrito casos relacionados con tumores hepáticos (adenomas), que al ser extirpados desapareció el cuadro clínico.

En los enfermos hemodializados puede presentarse una clínica de porfiria cutánea tarda (**seudoporfiria**), probablemente porque las uroporfirinas no pasan al dializado.

**2. PCT familiar o hereditaria (PCT tipo II).** Se transmite de forma autosómica dominante, con escasa penetrancia, y se detecta disminución de un 50 % de la actividad enzimática en todos los tejidos.

Las lesiones cutáneas se encuentran localizadas en **áreas expuestas a la radiación ultravioleta**, generalmente dorso de manos, cara y nuca. Los pacientes muestran una especial **fragilidad cutánea**, presentando un falso signo de Nikolsky. Ante un pequeño traumatismo o un roce tangencial a la piel se produce un despegamiento de toda la epidermis, a diferencia del pénfigo vulgar, que presenta un despegamiento intraepidérmico. Como consecuencia, se producirá una erosión sangrante y la reparación se producirá mediante una **cicatriz**, que puede ocasionar obstrucción del poro excretor de las glándulas sudoríparas, dando lugar a la aparición de **quistes de milium** en la vecindad de las cicatrices. La fragilidad cutánea dará lugar a la aparición de **lesiones ampollosas subepidérmicas**, por lo que el **cuadro bullo-erosivo-cicatricial** queda establecido.

Se puede apreciar, especialmente en la cara una **hiperpigmentación** difusa, moteada o reticulada, que no se relaciona necesariamente con la aparición de lesiones vesiculoampollosas. A ello se asocia una **hipertrichosis**, especialmente en áreas frontotemporales, mejillas, cejas y pabellones auriculares, sin disposición viriloide. En pacientes con varios años de evolución, la piel adquiere un carácter de **envejecimiento prematuro**, observándose una piel engrosada y de aspecto romboidal; sin embargo, este cuadro senil precoz no suele asociarse a la aparición de lesiones de tipo precáncer o de epitelomas. En ocasiones este cuadro de envejecimiento toma un aspecto de **pseudoesclerodermia**, especialmente en cara y ocasionalmente en manos, con la aparición de mutilaciones o esclerodactilia, no asociadas a fenómenos de Raynaud.

Las **orinas son rojas** con un color que recuerda al vino de Burdeos. Si se observan a la luz de Wood puede verse una fluorescencia característica o se puede recurrir a un test rápido para la detección de porfirinas.

Por otro lado se puede observar con una cierta frecuencia diabetes, anemia y hemocromatosis con aumento de la sideremia, probablemente por un aumento en la absorción del hierro alimentario.

El patrón porfirínico del laboratorio en la PCT es característico.

#### **b. Porfiria hepatoeritropoyética.-**

Forma homocigótica y recesiva de porfiria cutánea tarda, descrita por Piñol-Aguadé en 1969. Se manifiesta antes de los 2 años de la vida con la aparición de orina oscura y clínica de porfiria cutánea tarda mutilante, semejante a la porfiria eritropoyética congénita, con una

bioquímica que sugiere una forma combinada de PCT y protoporfiria eritropoyética. Existen muy pocos casos descritos.

## **B. PORFIRIAS ERITROPOYETICAS.-**

### **a. Porfiria eritropoyética congénita o enf. de Günther.-**

De carácter hereditario recesivo, comienza en los primeros años de la vida y el cuadro clínico está constituido por un síndrome cutáneo caracterizado por **fotosensibilidad severa** y un síndrome hematológico de **fotohemólisis**.

Tras la exposición solar se produce la aparición de **lesiones vesiculoampollosas fluorescentes** bajo la radiación ultravioleta. Las ampollas se transforman en erosiones y lesiones costrosas que pueden sobreinfectarse, curando lentamente, dejando cicatrices residuales. La repetición de estos episodios puede conducir lentamente a la aparición de mutilaciones a nivel de nariz, pabellones auriculares y dedos. Al mismo tiempo se produce un engrosamiento de la piel que adquiere un aspecto pseudoesclerodermiforme con **hiperpigmentación e hipertrichosis**.

También es característica la **eritrodoncia**, por depósito de porfirinas a nivel de los dientes (en los dientes de leche a nivel del esmalte y dentina y en los dientes permanentes a nivel de la dentina), observándose una fluorescencia roja a la luz ultravioleta.

La enfermedad se acompaña de crisis de **anemia hemolítica**, debido a una vida más corta del hematíe por fotohemólisis, **plaquetopenia** y **esplenomegalia**. Todo esto origina un aumento de la eritropoyesis y síntesis aumentada de porfirinas.

Existe también fluorescencia a nivel de hígado y de bazo.

Las **orinas son rojas y fluorescentes**; encontrándose eritrocitos en sangre y eritroblastos en médula fluorescentes que pueden observarse al microscopio de fluorescencia (**fluorocitos y fluoroblastos**). Los exámenes de laboratorio son característicos.

### **b. Protoporfiria eritropoyética.-**

Porfiria autosómica dominante debido a una deficiencia en la actividad de la ferroquelatasa. Tiene una manifestación específicamente dermatológica. Los pacientes son conscientes de su **peculiar sensibilidad a las exposiciones solares**. La manifestación inicial típica es la aparición de sensación de quemazón después de transcurridos unos minutos o incluso varias horas de exposición a la luz solar, seguido al cabo de unas horas de eritema y edema, permaneciendo las lesiones varios días. Tras sucesivos episodios la piel va adquiriendo un aspecto característico de

piel curtida y engrosada en dorso de manos y región facial con lesiones verrugosas y brillantes, **similares a la hialinosis cutis**.

Al microscopio de fluorescencia pueden observarse hematíes fluorescentes fugaces debido a que la protoporfirina por acción de la luz ultravioleta se oxida al cabo de unos segundos y pierde su fluorescencia.

En los exámenes de laboratorio existe aumento en sangre y heces de protoporfirina IX.

### **HISTOLOGIA DE LAS PORFIRIAS.-**

El síndrome de fotosensibilidad aguda, habitualmente característico de la protoporfiria eritropoyética, muestra histológicamente un **material amorfo a nivel de la dermis papilar**, PAS diastasa resistente.

El patrón ampoloso está constituido por **ampollas subepidérmicas**, siendo característico que las papilas dérmicas queden prominentes y erectas, como dedos de guante dentro de la cavidad de la ampolla. Este aspecto festoneado se debe a la rigidez que los depósitos hialinos confieren a las asas capilares en las papilas.

### **EXAMENES DE LABORATORIO EN LAS PORFIRIAS.-**

Las porfirinas pueden detectarse mediante test de screening rápidos. En orina son especialmente sencillos: 4 cc de orina + 1 cc de alcohol amílico + 10 gotas de ácido acético glacial. Cuando el test es positivo se forma un anillo que es fluorescente a la luz de Wood.

En los siguientes gráficos se exponen las características bioquímicas en orina, heces y sangre más significativas de los diferentes tipos de porfirias:

En la porfiria cutánea tarda y en la porfiria hepatoeritropoyética, el aumento de las uroporfirinas (UP) y coproporfirinas (CP) se debe al aumento de los isómeros I y III.

En las porfirias agudas existe un aumento de los precursores, principalmente del porfobilinogeno en orina, estableciéndose su clasificación con la determinación de porfirinas en heces.

PORFIRIAS AGUDAS		ORINA		HECES	
		Porfobilinógeno		Coproporfina	Protoporfirina
PAI	Aguda	↑↑↑		—	—
	Remisión	↑		—	—
• PV	Aguda	↑↑		↑↑	↑↑↑
	Remisión	↑			↑↑
• CPH	Aguda	↑↑		↑↑↑	
	Remisión	↑		↑	

P. ERITROPOYÉTICAS Y HEPÁTICAS	ORINA		HECES	HEMATÍES
	Precursores	Porfirinas		
P.E. congénita	normal	↑↑↑ UP I ↑↑ CP I	↑ UP ↑↑ CP	↑↑ U ↑ C
Protoporfiria E.	normal	normal	↑ PP	↑↑ PP
P.C. tarda	normal	↑↑ UP ↑ CP	normal	normal
P.H.E.	normal	↑↑ UP ↑ CP	↑ CP	↑ PP

## TRATAMIENTO DE LAS PORFIRIAS.-

### a. Porfirias agudas:

1. Eliminación de los factores precipitantes, brazaletes de identificación, etc.
2. Administración adecuada de hidratos de carbono. Eventualmente glucosa (400 - 500 mg. / día i.v.) por el efecto supresor de los hidratos de carbono sobre el ALA - sintetasa
3. Administración de hem (3 mg. / Kg. peso / día i.v.)
5. Tratamiento sintomático: opiáceos, betabloqueantes, sodio, etc.
6. Nuevas terapéuticas: en los casos de exacerbaciones premenstruales, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteínica.

### b. Tratamiento de la fotosensibilidad:

1. **Barreras físicas a la radiación UV:** ropa, pantallas, filtros para ventanas, etc. Es preferible el empleo de bombillas incandescentes en lugar de los tubos fluorescentes.
2. **Filtros solares:** óxido de cinc, dióxido de titanio, etc.
3. **Betacaroteno:** especialmente en la Protoporfiria eritropoyética. Su estructura molecular le permite recibir buena parte del oxígeno excitado y actúa como depositario de los radicales libres. Se administra a la dosis de 180 a 300 mg. / día durante semanas. Su inconveniente es que produce una coloración amarillenta de la piel y heces.

### c. Tratamiento sistémico de la porfiria cutánea tarda:

1. Evitar **ingesta de alcohol**.
2. **Flebotomías terapéuticas:** el hierro inhibe la actividad de la UP - decarboxilasa, por lo que cuando existe hipersideremia las sangrías repetidas puede mejorar el cuadro clínico de la PCT.
3. Bajas dosis de **fosfato de cloroquina** (125 mg. oral / 2 veces por semana) produce la liberación de las porfirinas almacenadas en los hepatocitos, favoreciendo su eliminación renal.
4. La alcalinización de la orina impide la reabsorción de las porfirinas a nivel del túbulo distal.

En la práctica los dos métodos más utilizados son **flebotomía y cloroquina**, solos o combinados.

5. La pseudoporfiria del hemodializado resulta difícil de tratar, ya que las membranas del riñón artificial no permiten la eliminación efectiva de porfirinas. En ocasiones ha resultado eficaz la extracción moderada y prudente de sangre.

6. No se conoce tratamiento para inducir remisiones en la porfiria hepatoeritropoyética.

**d. Tratamiento de la porfiria eritropoyética congénita:**

1. **Transfusión de hematíes:** dado que el exceso de producción de porfirinas ocurre en las porfirias eritropoyéticas más en el hematíe que en el hígado, las transfusión de hematíes inhibe la hematopoyesis endógena, reduciéndose los niveles de porfirinas circulantes y disminuyendo la fotosensibilidad.

2. **Esplenectomía:** en los casos con esplenomegalia y destrucción acelerada de hematíes circulantes, con lo que se puede disminuir el ritmo de las transfusiones.

**e. Tratamiento de la protoporfiria eritropoyética:**

1. Los pacientes afectados tienen el **riesgo de desarrollar insuficiencia hepática** progresiva y fatal. En estos casos la resina de colestiramina, utilizada en el intento de secuestrar protoporfirinas de la bilis secretadas hacia la luz intestinal, previniendo así su recirculación enteropática, puede ser beneficiosa.

2. Control del posible aumento en el **riesgo de presentar litiasis biliar**.