



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

GENERALIDADES DE LAS PORFIRIAS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

MARÍA TERESA CRUZ LEÓN

TUTORA: MTRA. VIOLETA ZURITA MURILLO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y HERMANAS

Que me brindaron su apoyo, consejos y en los momentos difíciles me alentaron a seguir adelante, anhelando que siempre me preparara para enfrentarme a la vida, hoy se ven culminados nuestros esfuerzos y mis deseos, iniciándose así una etapa de mi vida en la que siempre estarán en mi corazón.

Por ello a Dios y a ustedes. Gracias.

DR. ANTONIO VACA PRESBITERO

Gracias por la ayuda y tiempo que me brindó para la elaboración de este trabajo.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Le doy gracias por haberme permitido ser parte de ella durante toda mi carrera profesional.

MTRA. VIOLETA ZURITA MURILLO

Gracias por asesorarme y confiar en mí para poder concluir una meta más en mi vida.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS GENERALES.....	3
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Definición.....	5
1.3. Biosíntesis del grupo hem.....	6
1.4. Clasificación de las porfirias.....	9
2. PORFIRIA VARIEGATA (PV).....	10
2.1. Etiología.....	10
2.2. Epidemiología.....	10
2.3. Manifestaciones clínicas.....	10
2.4. Hallazgos de laboratorio.....	12
2.5. Histopatología.....	12
2.6. Diagnóstico.....	12
2.7. Tratamiento.....	13
3. PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA (PIA).....	14
3.1. Etiología.....	14
3.2. Epidemiología.....	14
3.3. Manifestaciones clínicas.....	15
3.4. Hallazgos de laboratorio.....	15
3.5. Histopatología.....	16
3.6. Diagnóstico.....	17
3.7. Tratamiento.....	18

4. COPROPORFIRIA HEREDITARIA (CPH).....	19
a.1. Etiología.....	19
4.2. Epidemiología.....	19
4.3. Manifestaciones clínicas.....	19
4.4. Hallazgos de laboratorio.....	20
4.5. Histopatología.....	20
4.6. Diagnóstico.....	20
4.7. Tratamiento.....	21
5. PORFIRIA CUTÁNEA POR DEFICIENCIA DE (ALA).....	22
DESHIDRATASA	
5.1. Etiología.....	22
5.2. Epidemiología.....	22
5.3. Manifestaciones clínicas.....	22
5.4. Hallazgos de laboratorio.....	23
5.5. Histopatología.....	23
5.6. Diagnóstico.....	23
5.7. Tratamiento.....,	24
6. PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA (PHE).....	25
6.1. Etiología.....	25
6.2. Epidemiología.....	25
6.3. Manifestaciones clínicas.....	25
6.4. Hallazgos de laboratorio.....	26
6.5. Histopatología.....	26
6.6. Diagnóstico.....	26
6.7. Tratamiento.....	27

7. PORFIRIA CUTÁNEA TARDA (PCT).....	28
7.1. Etiología.....	28
7.2. Epidemiología.....	28
7.3. Manifestaciones clínicas.	29
7.4. Hallazgos de laboratorio.....	30
7.5. Histopatología.....	32
7.6. Diagnóstico.....	33
7.7. Tratamiento.....	33
8. PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA (PPE).....	35
8.1. Etiología.....	35
8.2. Epidemiología.....	35
8.3. Manifestaciones clínicas.....	36
8.4. Hallazgos de laboratorio.....	38
8.5. Histopatología.....	38
8.6. Diagnóstico.....	40
8.7. Tratamiento.....	40
9. PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (PEC).....	39
9.1. Etiología.....	42
9.2. Epidemiología.....	42
9.3. Manifestaciones clínicas.....	42
9.4. Manifestaciones orales.....	44
9.5. Hallazgos de laboratorio.....	45
9.6. Histopatología.....	45
9.7. Diagnóstico.....	45
9.8. Tratamiento.....	46
CONCLUSIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	49
APÉNDICE.....	53



INTRODUCCIÓN

El presente trabajo, expone la importancia médica, dermatológica y odontológica que tienen las porfirias en el ser humano.

Las porfirias son enfermedades metabólicas hereditarias, adquiridas, producidas como consecuencia de alteraciones en la biosíntesis del hemo. Cada porfiria se caracteriza por una deficiencia enzimática primaria que se refleja en un patrón anormal de acumulación y excreción de los precursores ácido δ - aminolevulínico (ALA), porfobilinógeno (PBG) y/o porfirinas.

Independientemente de su origen genético o adquirido, los trastornos del metabolismo de las porfirinas tienen una expresión clínica polimorfa que puede ir desde cuadros de intensa fotosensibilización a una crisis de abdomen agudo asociado a neuropatías o hepatopatías y hasta la muerte en el 10 % de los casos en las formas agudas. El fundamento del tratamiento en el ataque agudo, desde el enfoque fisiopatológico, es actuar directamente sobre el camino del hemo y de esta forma controlar los desequilibrios producidos por la acumulación de los intermediarios que llevan el desarrollo del ataque e identificar y eliminar los factores precipitantes tales como drogas, ingesta de alcohol, alimentación adecuada y exposición prolongada a los rayos del sol.

Una de las porfirias más frecuentes, que como cirujanos dentistas nos compete da lugar a la acumulación de uroporfirinógeno I, un isómero anormal de un precursor de la protoporfirina. Este compuesto tiñe la orina de rojo, provoca una fuerte fluorescencia de los dientes bajo la luz ultravioleta y hace que la piel sea anormalmente sensible a la luz. Muchos individuos con esta porfiria son anémicos porque no se sintetiza suficiente hemo.



1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Antecedentes

Uno de los primeros casos documentados de porfiria cutánea fue el publicado por Schulz, quién describió el caso de un hombre de 33 años de edad con una fotosensibilidad cutánea pronunciada y esplenomegalia; Schulz, designó a este cuadro con el nombre de péñfigo leproso, una enfermedad ampollar. La orina excretada por este paciente era de color rojo. Los estudios espectroscópicos efectuados por Schultz y después por Baumstark¹ permitieron identificar pigmentos urinarios anormales que fueron designados con los nombres de urorubrohematina y urofuscohematina. Es muy probable que este pigmento anormal consistiera en uroporfirina (URO) y que el paciente presentara una porfiria, aunque no era posible saber de que tipo.² Anderson³ publicó el caso de dos hermanos con una fotosensibilidad cicatrizal que designó con el nombre de hydroa estival. Esta enfermedad había comenzado durante la infancia y presuntamente se asocia con la presencia de “hematoporfirina” en la orina. Anderson sugirió que el pigmento urinario anormal estaba relacionado con la enfermedad cutánea.

Estudios detallados llevados a cabo por Günther en 1911 condujeron a la primera clasificación de las porfirias.⁴ Günther pensaba que el pigmento oscuro presente en la orina de los pacientes con porfiria era hematoporfirina, una porfirina sintética, pero en estudios efectuados después por Fischer se demostró que este pigmento era una porfirina natural que el autor denominó como URO dado que fue aislada de la orina de un paciente con porfiria

¹ Baumstark F. Zwei pathologische Harnfarbstoffe. *Arch Dtsch Ges Physiol.* 1874;9:568.

² Taddeini L, Watson CJ: The clinical porphyries. *Semin Hematol.* 1968;5:335.

³ Anderson TM. Hydroa estivale in two brothers, complicated with the presence of haematoporphyrin in the urine. *Br J Dermatol.* 1898;10:1.

⁴ Gunther J: Die Hamatoporphyrin. *Dtsch Arch Klin Med.* 1911;105:89.



congénita⁵. El estudio detallado de Mathias Petry, el famoso pero desafortunado paciente con una porfiria eritropoyética congénita, contribuyó significativamente al conocimiento moderno de la porfiria y de la fotosensibilidad cutánea asociada a ella.⁶

Otros tipos de porfiria, conocidos con los nombres de porfiria intermitente aguda (PIA) y porfiria cutánea tarda (PCT), fueron definidos en Suecia por Waldenström en el año de 1937.⁷ La primera de estas porfirias asociada con síntomas abdominales y neurológicos, demostró ser muy frecuente en las provincias del área más septentrional de Suecia, cerca de Laponia, y comparativamente rara en Sudáfrica. Más tarde Brusting,⁸ Waldenström⁹ y Schmid¹⁰ caracterizaron con mayor detalle a la PCT en diversas poblaciones humanas y demostraron que ciertos factores ambientales, como los fármacos y las sustancias químicas (xenobióticos), pudieran afectar la expresión clínica de esta enfermedad. Barnes y Dean describieron en forma separada y conjunta, un tipo de porfiria observada sobre todo en Sudáfrica y caracterizada por manifestaciones cutáneas idénticas a las de la PCT y ataques agudos idénticos a los de la PIA.¹¹⁻¹²⁻¹³ Esta enfermedad, definida con el nombre de porfiria variegata (PV), actualmente es diagnosticada en todo el mundo.¹⁴⁻¹⁵

⁵ Fischer H. Über das Urinporphyrin. *Z Physiol Chem*. 1915;95:34.

⁶ Fischer H. Zur Kenntnis der natürlichen. Porphyrine, Chemische Befund bei einem Fall von Porphyrinurie (Petry). *Z Physiol Chem* .1925;150:44.

⁷ Waldenström J. Studien ubre Phorphyrie. *Acta Med Scand*. 1937;82(suppl):1.

⁸ Brusting LA. Observations on porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol Syphilol*. 1954;70:551

⁹ Waldenström J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med*. 1957;22:758.

¹⁰ Schmid R. Cutaneous porphyria in Turkey. *N Engl J Med*. 1960;263:397.

¹¹ Barnes HD. A note on porphyrinuria with a resume of eleven South African cases. *Clin Proc*. 1945;2:200.

¹² Dean G. Porphyria. *Br Med J*. 1953;2:1953

¹³ Dean G, Balnes HD. Porphyrias in Sweden and South Africa. *S Afr Med J*. 1959;32:246.

¹⁴ Fronke VL. Porphyries variegata: Study of a large Kindred in the United States. *Am J Med*. 1978;65:80.

¹⁵ Mustajoki P. Variegata porphyria. *Ann Intern Med*. 1978;89:238.



Otra porfiria originada en la médula ósea, la protoporfiria eritropoyética (PPE), fue descrita en 1961 por Magnus y Col, en Inglaterra¹⁶ y un trastorno extremadamente raro, la coproporfiria eritropoyética, fue identificada en Alemania por Heilmeyer y Clotten en 1964.¹⁷ En 1955, Berger y Goldberg, en Escocia, describieron por primera vez la coproporfiria hereditaria (CPH).¹⁸ En 1969 fue descrita por Piñol Aguadé la porfiria hepatoeritropoyética (PHE)¹⁹ como un tipo de porfiria asociada con la anemia sideroblástica.²⁰ Doss y Col,²¹ describieron en 1979 la porfiria por deficiencia hereditaria de deshidratasa del ácido aminilevulínico (ALA), también conocida como plumboporfiria.²² En 1990 Poh-Fitzpatrick y Col,²³ describieron una porfiria asociada con el síndrome de Alagille, una forma familiar de enfermedad hepática colestásia.

1.2. Definición

Las porfirias son trastornos hereditarios y adquiridos del metabolismo de las porfirinas con aumento de las mismas o de productos intermedios por deficiencia enzimática en la biosíntesis del grupo hem; las alteraciones ocurren en el hígado o la médula ósea.

¹⁶ Magnus IA. Erythropoietic protoporphyria: A new porphyria síndrome with solar urticaria due to protoporphyrinaemia. *Lancet*. 1961;2:448.

¹⁷ Heilmeyer L, Clotten R. Congenital erythropoietic coproporphyria. *German Med Monthly* 1964;9:353.

¹⁸ Berger H, Goldberg A. Hereditary coproporphyria. *Br Med J*. 1955;2:85.

¹⁹ Pinol AJ. A case of biochemically unclassifiable hepatic porphyria. *Br J Dermatol*. 1969;81:270.

²⁰ Rothstein G. Sideroblastic anemia with termal photosensitivity and greatly increased protoporphyrin. *New Engl J Med*. 1969;280:587.

²¹ Doss M. New type of hepatic porphyria with porphobilinogen syntase defect and intermittent acude manifestation. *Klin Wochenschr*. 1979;57:1123.

²² Dyer J. Plumboporphryia (ALAD deficiency) in a lead worker; A scenario for potential diagnostic confusion. *Br J Ind Med* 50: 1993;50:1119.

²³ Poh F. Cutaneous photosensitiviy and coproporphyrin abnormalities in Alagille syndrome. *Gastroenterology*. 1990;99:831.



Las porfirinas inducen fotosensibilidad cutánea endógena a energía lumínica en los límites de los 400 NM, y alteraciones en dientes, huesos, bazo y otros órganos.²⁴

Las porfirinas son componentes bioquímicos ubicuos y fundamentales para el ser humano. La importancia biológica de las porfirinas y sus complejos de hierro en los procesos metabólicos radica en su capacidad de actuar como mediadores de las reacciones de la oxidación, como sustancias oxidativas en el metabolismo de los esteroides, los fármacos y los compuestos químicos ambientales, o como mediadores del intercambio de gases, como el oxígeno y el dióxido de carbono, entre el ambiente y los tejidos corporales.²⁵

1.3. Biosíntesis del grupo hem

La síntesis del hemo depende de la acción secuencial de ocho enzimas intracelulares. La primera (ALA sintasa) y las últimas tres (COPRÓGENO oxidasa, PROTÓGENO oxidasa y ferroquelatasa) se localizan en las mitocondrias, mientras que las otras enzimas intermedias (ALA deshidratasa, PBG desaminasa, URÓGENO III sintasa y URÓGENO descarboxilasa) se encuentran en el citosol.

²⁴Arenas R. Dermatología Atlas, Diagnóstico y Tratamiento, 2ª ed, McGraw-Hill. Interamericana, México, 1996, pág. 163.

²⁵ Fitzpatrick TB, Freedberg IM, et al. Fitzpatrick Dermatology in general Medicine, 6ª ed, Médica Panamericana, Argentina, 2005, pp. 1619-1620.



El primer paso para la biosíntesis del grupo hem y los tres últimos tienen lugar en la mitocondrias; y los pasos medios en el citosol.²⁶ Alrededor del 85% del hemo se sintetiza en la médula ósea, en donde es utilizado para la producción de hemoglobina; la mayor parte del hemo restante se sintetiza en el hígado y se emplea para la producción de citocromo P450, catalasa y diversos citocromos mitocondriales. El hemo es un elemento esencial para una diversidad de procesos metabólicos dada su capacidad de incorporar y liberar oxígeno y facilitar el transporte de electrones.

Las porfirinas son metabolitamente activas sólo cuando son queladas. Hem es un anillo porfirínico quelado por el hierro, el cual siempre funciona como un grupo prostético de una proteína. El anillo de porfirina esta compuesto por un anillo tetrapirrólico plano con hierro (Fe++) insertado en el centro. El hierro se mantiene en su sitio mediante un complejo de coordinación. La síntesis del anillo de porfirina se inicia en la mitocondria, continúa con en el citoplasma y reingresa a la mitocondria para combinarse con las cadenas de globina en el citoplasma.

La síntesis del hem comienza con la condensación de glicina y succinil coenzima A (CoA) para formar ácido δ aminolevulínico (ALA). Esta reacción sucede en la mitocondria en presencia de fosfato de piridoxal, CoA, hierro ferroso y ALA sintetasa. Esta reacción es un sitio de control importante en la síntesis del hem. La ALA abandona la mitocondria y, en el citoplasma, dos ALA lineales se condensan y se ciclan para formar el pirrolato, porfobilinógeno. Dicha reacción de deshidratación se cataliza por la enzima del citoplasma, ALA deshidratasa. Este importante producto intermedio, el porfobilinógeno, es el bloque de construcción primaria para la formación de

²⁶ Behrmon RE; Kliegman RM, et al. Nelson Tratado de Pediatría Vol I, 16ª ed, McGraw-Hill. Interamericana, 6ª ed, México, 2000, pég. 472.



todos los tetrapirroles naturales, entre ellos no sólo el hem sino también las cobalaminas. En la siguiente reacción, cuatro moléculas de porfobilinógeno se condensan para formar un tetrapirrol lineal (hidroximetilbilano), el cual se cicla más tarde para formar un uroporfirinógeno III. La reacción de ciclado requiere tanto uroporfirinógeno I sintetasa (porfobilinógeno) y uroporfirinógeno III consintetasa solo se forma el isómero simétrico tipo I, el cual no tiene un papel fisiológico. La descarboxilación de las cadenas de uroporfirinógeno, catalizadas por la enzima citoplasmática uroporfirinógeno descarboxilasa resulta en la formación de coproporfirinógeno III. Dentro de la mitocondria, la enzima coproporfirinógeno oxidativa de carboxilasa cataliza la no saturación del anillo porfirínico y la conversión de las cadenas laterales de propionato a los grupos vinil, formando protoporfirinógeno IX. El protoporfirinógeno es oxidado a protoporfirina IX mediante la protoporfirinógeno oxidasa. El paso final en la mitocondria es la quelación de hierro con el anillo protoporfirínico catalizado por la ferroquelatasa (Fig.1).

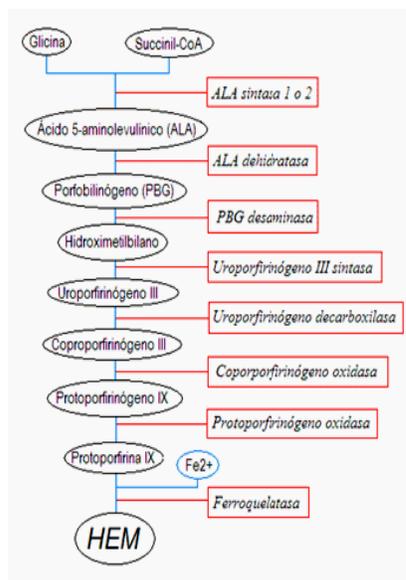


Fig.1 Biosíntesis del hem.²⁷

²⁷ Mckenzie SR. Hematología Clínica, 2ª ed, El Manual Moderno, S.A de C.V, México, 2000, pp. 52-59.



1.4. Clasificación de las porfirias

La mayoría de las clasificaciones de las porfirias se basan en el sitio primario de expresión del defecto enzimático, por lo tanto se distinguen, las formas eritropoyéticas y las formas hepáticas. Otro enfoque es clasificar en porfirias agudas y no agudas.²⁸

Eritropoyéticas:

- Porfiria eritropoyética congénita
- Protoporfiria eritropoyética
- Porfiria cutánea tarda
- Porfiria hepatoeritropoyética

Hepáticas:

- Porfiria variegata.
- Coproporfiria hereditaria
- Porfiria aguda intermitente
- Porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa

²⁸ Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1630.

2. PORFIRIA VARIEGATA

2.1. Etiología

La porfiria variegata también denominada protocoprofiria genética sudafricana o enfermedad de Royal. El trastorno al parecer es causado por un déficit heterocigoto de la actividad de la enzima oxidasa de protoporfirinógeno y se hereda de forma autosómica dominante.¹

2.2. Epidemiología

La incidencia de la PV de 3 por cada 1000 habitantes existentes entre los sudafricanos blancos y los habitantes de color de Ciudad del Cabo. Esta enfermedad se transmite como un rasgo autonómico dominante.²

2.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la PV consisten en: antecedentes personales o historia familiar de compromiso crónico de la piel, con ataques o no de dolor abdominal, estreñimiento, vómito, debilidad muscular y manifestaciones neuropsiquiátricas de estupor y coma; lesiones cutáneas por fotosensibilidad en zonas de traumatismos menores. Las lesiones cutáneas de la PV están representadas por ampollas, erosiones o úlceras secundarias a traumatismos mínimos de la piel expuesta a la luz solar (Fig.2). También se observan hiperpigmentación, milios, hipertrichosis y aumento de la fragilidad cutánea. Estas lesiones son más frecuentes en el clima cálido de Sudáfrica y más raras en las

¹ Orkin M, Maibach HI, et al. Dermatología, El Manual Moderno, S.A. de C.V, México, 1994, pág. 566.

² Behrmon. Op. cit. pág. 480.

regiones donde el ambiente es más frío. Las ampollas a menudo son sanguinolientas, curan con lentitud y evolucionan hacia la formación de milios con cierto grado de cicatrización. En raros casos, el paciente refiere antecedentes de fotosensibilidad aguda durante un periodo de exposición al sol o inmediatamente después de éste; esas reacciones pueden consistir en ardor, eritema y edema. En los estados crónicos las alteraciones cutáneas pueden caracterizarse por engrosamiento de la piel y formación de cicatrices (Fig. 3). Estas características clínicas y bioquímicas por lo general se observan durante la pubertad, excepto en el paciente homocigota que puede presentar signos y síntomas al nacer o poco tiempo después.³



Fig. 2 Paciente sudafricana con daño actínico⁴

2.4. Hallazgos de laboratorio

³ Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1634

⁴ Ib. pág. 1636.

Durante los ataques agudos están elevados el ácido aminolevulínico y el porfobilinógeno en orina, pero de otra manera suelen estar normales. En todos los pacientes está elevada la protoporfirina en las heces y, en menor grado, la coproporfirina, durante ataques agudos y entre los mismos. Al igual que en la porfiria cutánea tardía, suelen estar aumentadas las uroporfirinas urinarias, pero menos que la coproporfirina.⁵ En el plasma se observa invariablemente una emisión de fluorescencia que probablemente corresponde a un conjugado de protoporfirina-péptido.

La actividad de ALA sintasa está aumentada en el hígado de pacientes con porfirias hepáticas en quienes los ataques agudos se caracterizan por un complejo síndrome neurológico visceral.⁶

2.5. Histopatología

Las lesiones cutáneas de la PV consisten en ampollas subepidérmicas.⁷

2.6. Diagnóstico

Se considera la posibilidad de una PV en el diagnóstico diferencial de la porfiria aguda, especialmente si la actividad de PBGD es normal.

En la PV se observa una fluorescencia de porfirina plasmática característica, con una emisión de fluorescencia máxima distinta de la PCT. La distinción entre la PV y la CPH suele efectuarse mediante un análisis de porfirinas fecales y solo es posible en los pacientes que únicamente presentan manifestaciones cutáneas. La presencia en la orina de porfirinas 8 y 7-carboxílicas y de isocoproporfirina suele bastar para distinguir la PCT de la PV. El déficit de

⁵ Orkin. Op. Cit. pág. 566.

⁶ Behrmon. Op. pág. 480.

⁷ Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1634.

protoporfirinógeno oxidada puede demostrarse en los fibroblastos o en los linfocitos.⁸

2.7. Tratamiento.

El tratamiento preventivo de la PV es evitar las drogas desencadenantes. La fotosensibilidad puede reducirse al mínimo mediante el empleo de ropas de protección: la cantaxantina un análogo del caroteno β resulta de cierta utilidad. También se recurrió a la administración de una carga de glucosa e infusiones de hematina con resultados inciertos. La flebotomía y los agentes antipalúdicos son ineficaces.⁹



Fig. 3 Engrosamiento de la piel facial¹⁰

⁸ Ib. pág. 1635.

⁹ Orkin. Op. cit. pág. 566.

¹⁰ Fitzpatrick. Op cit. pág 1636.

3. PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PIA)

3.1. Etiología

La PIA, a la que también se le denomina porfiria sueca, pirroloporfiria o porfiria aguda intermitente, es un trastorno autosómico dominante con localización cromosómica en 11q23.3, que se debe a un déficit parcial de PBG desaminasa, la mayoría de los pacientes (- 85 %) presentan un déficit de la actividad enzimática (- 50 % del valor normal) en todos los tejidos, incluyendo los eritrocitos y caracterizada por la eliminación excesiva de ALA y PBG. La expresión clínica de la enfermedad suele ir ligada a factores ambientales o adquiridos (estado nutricional, fármacos, esteroides, otros productos químicos de origen endógeno o exógeno). La biopatología esencial de la enfermedad es un trastorno neurológico que puede afectar a los sistemas nerviosos periférico, autónomo y central.

3.2. Epidemiología

La incidencia máxima se da en Lapponia, Escandinava y el Reino Unido, aunque se han descrito en muchos grupos de la población. La prevalencia de la PIA se estimó en 1-2 de cada 100 000 habitantes en Europa y en 2.4 de cada 100 000 en Finlandia. Sin embargo, la frecuencia de una actividad de PBG desaminasa baja, que incluye a los pacientes con PIA como a los portadores del gen latente, haciendo a 1 de cada 500 habitantes de Finlandia. Las manifestaciones clínicas del trastorno aparecen después de la pubertad, y son más comunes en las mujeres que en los hombres.¹

3.3. Manifestaciones clínicas

¹ Behrmon. Op. cit. pág. 477.

Las manifestaciones clínicas de la porfiria aguda intermitente son típicamente síntomas y signos agudos que reflejan trastornos gastrointestinales, neurológicos y psiquiátricos. Las manifestaciones son muy variables y pueden durar de varios días a varios meses, alternando con periodos asintomáticos. El ataque agudo a menudo está caracterizado por dolor abdominal, constipación y vómito. El abdomen generalmente es blando, sin rebote o resistencia muscular. Otros síntomas son taquicardia, hipertensión y retención urinaria; además puede existir neuropatía motora periférica. La ansiedad aguda y cambios en la conducta pueden progresar a la confusión, psicosis franca y hasta el coma. Las convulsiones tónico – clónicas están presentes en 17 a 32% de los pacientes. Las convulsiones son resultado de una profunda hiponatremia, que puede ser causado por secreción adecuada de arginina vasopresina. Las hormonas secuenciales femeninas modifican el inicio y expresión de la enfermedad, pero el mecanismo exacto por el cual alteran la enfermedad permanece indeterminado.²

3.4. Hallazgos de laboratorio

El defecto genético principal de la PAI conduce a una deficiencia de PBG desaminasa, que a su vez causa excreción urinaria excesiva de ALA y PBG. También puede producirse un aumento del nivel urinario de porfirinas. Durante un ataque agudo, la excreción urinaria de ALA y PBG puede llegar hasta 100 mg/24 horas. Durante la remisión clínica de la enfermedad la excreción urinaria de ALA y PBG disminuye, pero suele permanecer por encima de los valores normales.

Se dispone de dos pruebas de screening rápidas para evaluar el nivel de PBG en muestras de orina fresca. La primera consiste en la exposición de la orina a luz solar durante varias horas. El viraje hacia un color rojo oscuro sugiere la presencia de PBG, pero no la demuestra con certeza, ya que procesos fotocatalíticos en la orina también puede llevar a la formación de porfobilina, otro

² González CJ, López RE, et al. Porfiria Intermitente Aguda en el embarazo. *An Med_(Mex)* 2006;51(3):136.

pigmento oscuro. La segunda prueba de screening rápida, conocida como reacción de Hoesh, es también un procedimiento sencillo para detectar el exceso de PBG en la orina. Consiste en el agregado de 11 gotas de orina fresca al reactivo de Ehrlich (3g de *p*- dimetilaminobenzaldehído disuelto en 125ml de ácido acético y 24ml de ácido perclórico). El color rojo cereza uniforme de la muestra indica una reacción positiva. Esta prueba se basa en la formación de un cromógeno como consecuencia de la combinación de PBG y reactivo de Ehrlich, que produce un pigmento rojo con una absorción intensa a 552nm. La bien conocida prueba de Watson-Schwartz se basa en este mismo principio, pero en muchos casos no es de utilidad. Ante la sospecha de PAI es esencial la determinación cuantitativa de ALA y PBG en la orina de 24 horas mediante cromatografía de intercambio iónico o cromatografía líquida de alta performance.³

3.5. Histopatología

Los hallazgos histopatológicos en la piel no presentan particularidades.

3.6. Diagnóstico

En los enfermos y portadores latentes de PAI, se detecta una deficiencia de uroporfirinógeno sintasa, que convierte el porfobilinógeno en uroporfirinógeno tipo I.

A menudo el examen de la orina de personas aparentemente normales o de pacientes demuestra la presencia de trazas importantes de porfobilinógeno, lo cual indica que existe porfiria latente. Las muestras frescas de orina pueden presentar coloración normal, pero tras su exposición a la luz del sol toman una coloración

³ Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1632-1633.

rojo borgoña. Este cambio de coloración se puede precipitar añadiendo a la orina unas pocas gotas de ácido e hirviéndola durante 30 minutos.

La PBG produce una reacción de Ehrlich positiva. También se usa con frecuencia la modificación hecha por Watson-Shwartz de la reacción de Ehrlich. En esta prueba se emplean 5ml de reactivo de Ehrlich a los que se añaden 10ml de solución saturada de acetato sódico y de orina. Por último se extrae la solución con cloroformo y después con butanol. En la capa acuosa aparece un color rojo intenso. La prueba es negativa en la porfiria eritropoyética y en la porfiria cutánea tarda.⁴

3.7. Tratamiento

No existe tratamiento específico para la PAI. Es importante evitar los factores desencadenantes, como los medicamentos, hormonas esteroideas sexuales y el adelgazamiento extremo. Se ha utilizado con frecuencia la sobrecarga de glucosa (2 L de glucosa al 20% en el curso de 24 horas dividido en dosis de 500ml) a través de un catéter venoso central, que parece ser beneficiosa en muchos casos. Las infusiones de hematina, a dosis de 200 a 300mg/día IV en suero fisiológico se han conseguido mejorías clínicas y una notable disminución de la excreción de ALA y PBG.⁵

⁴ Domonkos AN, Arnold HL, et al. Tratado de Dermatología, 3ª ed, Salvat Editores S.A, Barcelona, 1985. pág. 749.

⁵ Ib. 749.

Las fenotiacinas (clorpromacina) pueden ser útiles para el dolor. Se ha empleado el tetraetilamonio para proporcionar alivio del intenso dolor abdominal; los opiáceos y el propoxifeno resultan útiles como analgésicos y en algunas mujeres es útil la suspensión de la ovulación mediante el uso de de análogos de larga acción, de la hormona liberadora luteinizante. Se ha descrito también el uso de análogos sintéticos del hem.⁶

⁶ Halabe CJ, Lifshitz AG, et al. El Internista Medicina Interna para Internistas, MacGraw-Hill Interamericana, México, 1997, pág. 1154.

4. COPROFORFIRIA HEREDITARIA

4.1. Etiología

Es una enfermedad causada por un déficit heterocigoto en la actividad de copro oxigenasa que se hereda de modo autosómico dominante. Clínicamente, la enfermedad es similar a la PIA aunque suele ser más leve. Además, la CPH puede cursar con fotosensibilidad. De manera excepcional puede producirse un déficit homocigoto de esta enzima, que se asocia con una forma más grave de la enfermedad.¹

4.2. Epidemiología

La enfermedad es de distribución universal y, al igual que la PAI, se observa con mayor frecuencia en las mujeres y probablemente se herede en forma autosómica dominante. Se han comunicado menos de 50 casos de CPH.

4.3. Manifestaciones clínicas

Los ataques agudos son similares a los de la PIA, pero en la CPH predomina la sintomatología en forma de dolor abdominal, estreñimiento, vómito neuropatías y síntomas psiquiátricos. La fotosensibilidad cutánea se registra en el 20% o 30% de los casos.² Los episodios pueden acelerarse con el embarazo, el ciclo menstrual y los esteroides anticonceptivos, pero el factor desencadenante más frecuente es la administración de fármacos especialmente el fenobarbital.

4.4. Hallazgos de laboratorio

¹ Behrmon. Op .cit. pág. 479.

² Fitzpatrick. Op. cit., pág. 1636.

La CPH se caracteriza por un aumento de la excreción de coproporfirina tipo III en la orina y los heces. La coproporfirina fecal puede quelarse con cobre y la protoporfirina fecal puede registrar un ligero ascenso.

La hiperexcreción de ALA, PBG y uroporfirina por la orina acompaña a las exacerbaciones de la enfermedad, pero, a diferencia de lo que ocurre en la PIA, estas alteraciones se normalizan habitualmente en los intervalos entre los episodios. Es característica una reducción del 50% aproximadamente en la actividad de Coproporfirinógeno oxidasa en los heterocigotos y de alrededor del 90-98% en los heterocigotos.³

4.5. Histopatología

No se han comunicado hallazgos

4.6. Diagnóstico

Los ataques agudos son similares a los de la PAI. El diagnóstico diferencial se basa en la determinación del nivel fecal de porfirinas y la concentración de COPRÓGENO oxidasa en los fibroblastos, o la evolución de mutaciones del gen de la coprógeno oxidasa en los leucocitos. Las lesiones cutáneas se asemejan a las de la PCT y la PV. La predominancia de COPRO III en las heces es más sugestiva de CPH que de PV, ya que en ésta PROTO y COPRO están generalmente elevadas.⁴

4.7. Tratamiento

³ Behrmon. Op. cit., .pág. 479.

⁴ Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1636.

La CPH puede ser tratada evitando las drogas desencadenantes, dieta alta en carbohidratos y la administración I.V de hem en la forma de arginate. ⁵

La fotosensibilidad puede reducirse al mínimo mediante el empleo de ropas de protección; la cantaxantina (un análogo del caroteno β) resulta de cierta utilidad. ⁶

⁵ Dong SL. Structural basis of hereditary coproporphyrin. *PNAS* 2005;102(40):1432.

⁶ Behrmon. Op. Cit. pág. 479.

5. PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE ALA DESHIDRATASA

5.1. Etiología

La porfiria por deficiencia de la ALAD es un trastorno autosómico recesivo que se debe a un déficit homocigoto de ALAD. Es la forma más rara de las porfirias.¹

5.2. Epidemiología

Hasta la fecha sólo se han descrito cuatro casos, fue primero reportado en dos jóvenes Alemanes no relacionados con un síndrome de porfiria hepática aguda intermitente severa y una actividad de ácido δ aminolevulínico deshidratasa de más o menos 1% de control.²

5.3. Manifestaciones clínicas

Los pacientes con deficiencia de ALAD presentan vómito, dolor de brazos, piernas y neuropatía, que se exagera con el estrés, consumo de alcohol o la disminución del consumo de alimentos. Se ha descrito un caso de especial de un recién nacido con deficiencia de la ALAD cuyo curso clínico se caracteriza desde el nacimiento por hipotonía muscular generalizada e insuficiencia respiratoria.³

5.4. Hallazgos de laboratorio

¹ Ib. pág. 475.

² Gross U, Hoffmann GF, et al. Erythropoietic and hepatic porphyries. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000; 23:65

³ Behrmon. Op. cit. pág. 475.

La excreción urinaria de la ALA está notablemente elevada, mientras que la excreción urinaria de PBG se sitúa dentro de los límites normales. Las porfirias urinarias y eritrocitarias también se caracterizan por un incremento apreciable (100 veces). La excreción fecal de porfirina es normal o puede mostrar una elevación marginal. Los pacientes con deficiencia de ALAD presentan una notable reducción de la actividad de la ALAD en los eritrocitos, así como en las células no eritroides (- 2% de lo normal) mientras que sus progenitores muestran reducciones de aproximadamente un 50% en la actividad enzimática.⁴

5.5. Histopatología

No se han comunicado hallazgos histopatológicos.

5.6. Diagnóstico

Hay gran semejanza entre los síntomas de la porfiria por deficiencia de la ALAD y la PIA.

El diagnóstico definitivo se basa en la alteración de la actividad de la ALAD y el déficit de la proteína enzimática de los eritrocitos. Los datos que confirman el diagnóstico son las elevaciones masivas del ALA en orina, los incrementos sustanciales de las porfirinas en la orina y en los eritrocitos y tal vez, los discretos aumentos sustanciales de las porfirinas fecales.

Los síntomas clínicos homocigotos, mientras que los heterocigotos (los padres y algunos hermanos) se mantienen sin afectación clínica.⁵

5.7. Tratamiento

⁴ Ib. pág. 475.

⁵ Ib. pág. 475.

El tratamiento consiste en infusiones de 400 a 500g de glucosa y arginate hem. Otro recurso terapéutico utilizado en los ataques agudos es la administración IV de hematina (4mg/kg, cada 12 horas). Para prevenir los ataques, debe evitarse el ayuno, el consumo de alcohol y el uso de fármacos capaces de inducirlo.⁶

⁶ Halabe. Op. cit. pág. 1154.

6. PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA

6.1. Etiología

La PHE se debe a una deficiencia homocigota de urógeno descarboxilasa; en algunos casos este defecto es resultado de la herencia de un alelo mutante de ambos progenitores, mientras que en otros es consecuencia de una forma homocigota de PCT tipo II. Clínicamente la PHE se caracteriza por el inicio en la infancia de fotosensibilidad y fragilidad cutánea intensas. ¹

6.2. Epidemiología

Hasta la fecha se han descrito 20 casos.² Se comunicaron casos de PHE en Europa y América.³

6.3. Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad se manifiesta en la infancia temprana, y el signo más frecuente es la eliminación de orina de color oscuro. Las manifestaciones de fotosensibilidad cutánea severa comprenden la formación de ampollas y prurito. La fotosensibilidad parece disminuir con la edad y es seguida de hipertriosis, hiperpigmentación, eritrodoncia y cicatrización esclerodermoide similar a la observada en la enfermedad de Günther. Las manifestaciones oculares consisten en entropión asociado con escleritis cutánea y escleromalacia perforante. La esplenomegalia se comprobó en un pequeño porcentaje de pacientes, sobre todo después de los 10 años de edad, y también se documentó anemia hemolítica. En algunos casos

¹ Fitzpatrick. Op. cit, pág. 1651.

² Behmón. Op. cit, pág. 479.

³ Fitzpatrick. Op. cit, 1651.

se observaron alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, pero los niveles séricos de hierro y ferritina se mantienen normales ⁴

6.4. Hallazgos de laboratorio

Es frecuente observar elevaciones en las porfirinas urinarias, predominante de la uroporfirina del isómero de tipo I, con cantidades menores de porfirinas 7-carboxílicas, principalmente de tipo III. Las concentraciones de isocoproporfirina son iguales o superiores a las de coproporfirina también en la orina y las heces se aprecia con frecuencia una concentración elevada de Zn-protoporfirina eritrocitaria. Estos hallazgos sugieren una alteración de la síntesis de porfirinas en el hígado y la médula ósea.⁵

6.5. Histopatología

La biopsia cutánea revela ampollas subepidérmicas. Se aprecia material PAS-positivo en los capilares dérmicos y alrededor de éstos.

6.6. Diagnóstico

El diagnóstico diferencial se plantea con las porfirias de la infancia, como CEP, PTC, y PPE. La CEP se acompaña de eritrodoncia y cicatrices mutilantes, mientras que la PPE a menudo se presentan con fotosensibilidad cutánea aguda. A diferencia de la CEP, en la cual el hallazgo característico es el aumento del nivel eritrocitario de URO (relación URO/COPRO > 5:1). El PROTO elevado en los eritrocitos contribuye a diferenciar la PHE de la PCT. El análisis de las porfirinas

⁴ Ib. pág, 1651.

⁵ Behrmon. Op cit, pág. 479.

urinarias permite distinguir la PHE de la PPE ya que en ésta el nivel de porfirinas es normal.⁶

6.7. Tratamiento

La protección rigurosa de la luz solar.

⁶ Fitzpatrick. Op. cit. pp. 1651-1652.

7. PORFIRIA CUTÁNEA TARDA (PCT)

7.1. Etiología

La PCT define a un grupo heterogéneo de porfirias cutáneas debidas a una deficiencia de uroporfirinógeno, que pueden ser hereditarias o con mayor frecuencia adquiridas. Las dos formas de la enfermedad presentan reducciones en la actividad hepática de uroporfirinógeno; sin embargo, la actividad en los eritrocitos puede descender o no dependiendo del tipo de PCT.

La PCT tipo I es una enfermedad adquirida que se manifiesta de forma característica en el adulto, con una disminución en la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado, pero no eritrocitaria. La enfermedad se puede producir espontáneamente, pero es más frecuente que tenga lugar junto con factores ambientales desencadenantes, como el alcohol, los estrógenos o el consumo de fármacos. La PCT tipo II se hereda, en cambio, la forma autosómica dominante y se asocia a una disminución de la actividad de uroporfirinógeno descarboxilasa en los tejidos. La tipo III es hereditaria, pero el defecto está limitado al hígado y la actividad de uroporfirinógeno eritrocitario es normal.¹

7.2. Epidemiología

La distribución es mundial; es de las porfirias más frecuentes. Se encuentra frecuencia más alta en Sudáfrica, en la zona Bantú.² La enfermedad es más común en la edad mediana, pero puede desarrollarse más tempranamente. Anteriormente se pensaba que la PCT era más común en los varones, debido su mayor consumo de alcohol; la incidencia en mujeres ha aumentado hasta los

¹ Behrmon. Op cit, pág. 478.

² Arenas. Op. cit. pág. 164.

valores observados en los hombres, debido a un incremento en el consumo de esteroides anticonceptivos, estrógenos posmenopáusicos y alcohol.³

7.3. Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por la aparición de fotosensibilidad durante la tercera o cuarta década de la vida.⁴

Los pacientes suelen notar fragilidad de la piel en el dorso de las manos. Los golpes de éstas contra objetos desgarran la piel de la epidermis desde la dermis. El trastorno de la piel puede empeorar en el verano y es precipitado y se agrava por exposición a la luz solar. Los pacientes suelen desarrollar vesículas o ampollas francas después de un traumatismo (Fig. 4).

Además de la fragilidad y ampollas en las manos, la mayoría de los individuos tiene hipertrichosis. El vello fino en la cara se torna grueso y oscuro. En varones semeja al pelo de la barba pero puede ocurrir en la frente, mejillas y bajo los ojos. En mujeres, pueden ser más obvias las alteraciones hipertrichóticas que parece barba en toda la cara (Fig. 5).

La milia suele ocurrir en áreas de formación de ampollas. Las alteraciones esclerodermatosas simulan esclerosis sistémica progresiva. La piel expuesta al sol en estos casos suele estar indurada, amarilla, gruesa, y con limitación de la movilidad. Puede haber calcificación aunque rara vez.

La pigmentación incluye con frecuencia la cara y presenta un aspecto de caoba a pletórico.⁵

³ Behrmon. Op. cit. pág. 478.

⁴ Domonkos. Op. cit pág, 746.

⁵ Orkin. Op. cit. pág. 563.

Existe envejecimiento prematuro de la piel, con comedones y quistes foliculares, las uñas pueden ser distróficas y pigmentadas. Son más raras la alopecia difusa y las telangiectasias centofaciales. Puede haber síntomas oculares, neuropsiquiátricos, osteomusculares, digestivos y hepáticos.⁶

La porfiria cutánea tardía puede coexistir con lupus eritematoso y se ha relacionado con hepatitis y tumores hepáticos.⁷

7.4. Hallazgos de laboratorio

En la orina de los pacientes con PCT se observa un aumento de las concentraciones de uroporfirina y porfirinas, con incrementos menores de coproporfirina y porfirinas 5 y 6 carboxílicas. La isocoproporfirina puede detectarse en pequeñas cantidades en el suero o la orina; pero es la principal porfirina excretada en las heces y constituye el criterio diagnóstico más importante para la PCT. La excreción fecal diaria total de porfirina supera la excreción urinaria total.⁸ La orina de 24 horas contiene por lo general de 100µg de porfirinas en las personas normales, mientras que en los pacientes por porfiria alcanza de 300 a 70.000µg.⁹ Las porfirinas cutáneas están aumentadas, especialmente en las áreas protegidas de la fotoactivación. Es frecuente que exista una elevación de las concentraciones séricas de hierro y ferritina.¹⁰

⁶ Arenas. Op cit. pág. 164.

⁷ Orkin. Op. cit. pág. 563.

⁸ Behrmon. Op cit. pág. 479.

⁹ Domonkos. Op. cit pág, 747.

¹⁰ Behrmon. Op cit, pág, 479.



Fig. 4 Lesiones ampollares que contienen líquido blanco así como residuales en otras áreas de la mano y milios pequeños en la segunda articulación metacarpofalángica.¹¹



Fig. 5 Hiperpigmentación e hipertrichosis facial¹²

7.5. Histopatología

¹¹ Fitpatrick. Op. cit, pág, 1640.

¹² Arenas. Op. cit, pág, 167.

El hallazgo característico de PCT es una ampolla subepidérmica (Fig.6). Las ampollas típicas tienen una base corrugada y ondulada que se describió como “festoneada”. El infiltrado inflamatorio es mínimo o inexistente. La tinción con ácido periódico de Schiff pone de manifiesto un aumento leve de espesor de las paredes de los vasos sanguíneos papilares de menor magnitud.

Los estudios de inmunofluorescencia directa revelan depósitos de C3 e IgG con un patrón granular en la unión dermoepidérmica y en el interior y entorno de los vasos sanguíneos.



Fig. 6 Ampollas subepidérmicas en una lesión avanzada sin respuesta inflamatoria, con la forma de la papila dérmica parcialmente conservada.¹³

7.6. Diagnóstico

En la PTC la fluorescencia urinaria con iluminación ultravioleta y la cuantificación de las porfirinas, así como su separación e identificación mediante cromatografía

¹³ Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1643.

en capa fina o cromatografía de líquidos de alta resolución facilitan el diagnóstico.¹⁴

La PCT debe diferenciarse de otras enfermedades por fotosensibilidad, incluyendo otras porfirias, erupción polimorfa a la luz y lupus eritematoso. Las alteraciones esclerodermoides pueden sugerir esclerosis sistémica progresiva, síndrome de CREST o una enfermedad mixta del tejido conjuntivo. La fragilidad y múltiples erupciones pueden confundirse con excoriaciones neúroticas o epidermolisis bulosa adquirida. El diagnóstico diferencial de ampollas en las manos relacionado con la exposición o traumatismos incluye el pénfigoide buloso, pénfigo vulgar, epidermolisis bulosa, dermatitis herpetiforme, ampolla por lesión química o térmica relacionada con diálisis renal y administración de antiinflamatorio no esteroideo, tetraciclinas, o ácido nalidíxico.¹⁵

7.7. Tratamiento

El tratamiento de la PCT debe ser la eliminación del factor precipitante. Para ello quizá sería necesaria la abstinencia total de alcohol e interrumpir el uso de hierro o estrógenos par tratar los síntomas posmenopáusicos o como anticonceptivos.

El tratamiento de segunda elección es la flebotomía. Se eliminan casi 500ml de sangre por semana o cada tercer semana hasta que la hemoglobina disminuya 10g/dl. Las flebotomías se reanudan cuando los valores de hemoglobina aumentan de 12g/dl hasta que se reduce la excreción urinaria de isoporfirina a 200 a 300µg en 24 horas el ión ferroso inhibe la descarboxilasa de uroporfirinógeno, de tal manera que la eliminación de hierro puede aumentar la actividad de la enzima. La vesicación y la fragilidad suelen ser los primeros signos que mejoran, también remite finalmente la hipertrichosis, alteraciones pigmentarias y características esclerodermoides.

¹⁴ Ib. pág. 479.

¹⁵ Orkin. Op. cit. pág. 564.

En forma habitual está contraindicada la cloroquina en pacientes con PCT. Sin embargo, puede ser útil en dosis pequeñas. La usual es alrededor de 125mg una o dos veces a la semana. Incluso esta dosis puede precipitar hepatitis clínica. Por último este tratamiento logrará la remisión de la afección.¹⁶

También se han utilizado desferoxamina por vía subcutánea o IV, y talidomida, 100 a 200 mg/día.¹⁷

Es importante vigilar el hígado muy de cerca.

¹⁶ Orkin. Ibid. Pág. 564

¹⁷ Arenas. Op. cit. pág. 164.

8. PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

8.1. Etiología

La PPE es una enfermedad metabólica autosómica dominante provocada por la disminución de la actividad enzimática de la ferroquelatasa¹ en los eritrocitos, los linfocitos estimulados por mitógenos y los fibroblastos cutáneos de pacientes y portadores no afectados.²

8.2. Epidemiología

La incidencia de EPP en Suecia es más o menos 1:200000 habitantes.³ La enfermedad se documentó con frecuencia creciente desde 1961, es probable que represente la segunda porfiria cutánea más frecuente después de la PCT. Los estudios realizados en un laboratorio en el que se llevaron a cabo pruebas diagnósticas en pacientes con fotosensibilidad cutánea indicaron que el 8% de las muestras se detectó un aumento del nivel eritrocitario de PROTO diagnóstico de PEE. Esta enfermedad ha sido comunicada en numerosos países del mundo es probable que afecte, ambos sexos y a todas las etnias; sus manifestaciones se inician habitualmente en la infancia.⁴

8.3. Manifestaciones clínicas

¹ Marini M, Saporano A, et al. Protoporfiria eritropoyética. El comienzo y el final de la enfermedad. 2002;VIII(2): 92.

² Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1645.

³ Wahlin S, Floderus Y, et al. The difficult Clinical Diagnosis of Erithopoietic Protoporphyrin. *Physiol. Res*, 2006;55(2):155.

⁴ Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1645.

Se debe sospechar de PEE en niños pequeños cuando ocurre llanto luego de unos minutos de la exposición al sol. En niños mayores es frecuente la sensación de quemadura, pinchazo y ardor (hipersensibilidad cutánea) en la piel fotoexpuesta. Otros signos característicos tempranos de la enfermedad, son eritema, edema y lesiones vesico-ampollares en dorso de nariz y manos. Menos frecuentemente se puede observar urticaria y púrpura (Fig. 7).

Las lesiones tardías y persistentes están representadas por cicatrices atróficas varioliformes, poco profundas, a veces vermiculares, redondeadas o lineales (Fig 8). La piel expuesta presenta erosiones, costras, quistes de milium y una infiltración difusa, dando un espesamiento céreo, especialmente en las mejillas, dorso de la nariz y sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, donde también se pueden observar pápulas eritematosas en empedrado, que junto a la oncodistrofia dan el aspecto de “manos envejecidas” no son infrecuentes las pseudorragadías peribucales y la atrofia de los pabellones auriculares.

La complicación más seria es el desarrollo de la afectación hepática (5 a 10%), que se produce por el depósito de la protoporfirina libre dentro de los hepatocitos y pequeños conductos biliares, con la consiguiente obstrucción del flujo biliar, inflamación portal, fibrosis, cirrosis micronodular y sangrado por varices esofágicas. Alrededor del 1 al 5% de los pacientes muere por falla hepática. También puede detectarse cálculos vesiculares y colelitiasis, con cálculos ricos en protoporfirina. La protoporfirina ejerce un efecto tóxico sobre el hígado, independientemente de la luz, por la formación de oxígeno activado.

Otras complicaciones que pueden presentar estos pacientes, son variadas alteraciones psiquiátricas y anemia microcítica e hipocrómica (20-90% de los casos).⁵

⁵ Marini M. Op cit. pág. 96.



Fig. 7 Lesiones varioliformes.⁶



Fig.8 Lesiones eritematosas, parcialmente erosivas y costras en la nariz, labio inferior y el mentón así como engrosamiento peculiar de la piel.⁷

8.4. Hallazgos de laboratorio

En la PPE la orina no presenta por lo general fluorescencia con iluminación de Wood, ya que existen cantidades normales de porfirinas.⁸ Los valores fecales casi siempre están elevados de protoporfirina y las concentraciones de la forma libre

⁶ Arenas. Op. cit. pág, 166.

⁷ Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1646.

⁸ Domonkos. Op cit. pág. 751.

en eritrocitos también están aumentados de manera característica. Pueden estar elevadas las protoporfirinas en plasma. Si se examinan los eritrocitos bajo un microscopio de fluorescencia con filtros adecuados, casi 20% de los eritrocitos fluorescerán de color rojo de manera pasajera.

8.5. Histopatología

La biopsia de piel expuesta al sol muestra material de color rosa homogéneo alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis superior con la tinción de H y E. De hecho, las paredes de los vasos contienen depósitos que se tiñen con colorante PAS (Fig. 9). En la inmunofluorescencia directa, se observan depósitos de globulina inmune en espacial IgG en las paredes de los vasos sanguíneos de la dermis superior o su alrededor y en ocasiones en la zona de la membrana basal (Fig. 10).⁹

Los valores normales son de 30 a 220µg por 100ml de eritrocitos; en la protoporfiria eritropoyética o en el envenenamiento por plomo, se obtienen cifras de 750 a 2.400.¹⁰

⁹ Orkin. Op cit. pág. 565.

¹⁰ Domonkos. Op cit. pág. 751.



Fig. 9 Biopsia de la piel de un paciente con protoporfiria eritropoyética. Engrosamiento marcado de las paredes de los vasos sanguíneos de la dermis superior, rodeados por material similar a la hialina que tiñe de color rojo brillante con la técnica de PAS.¹¹

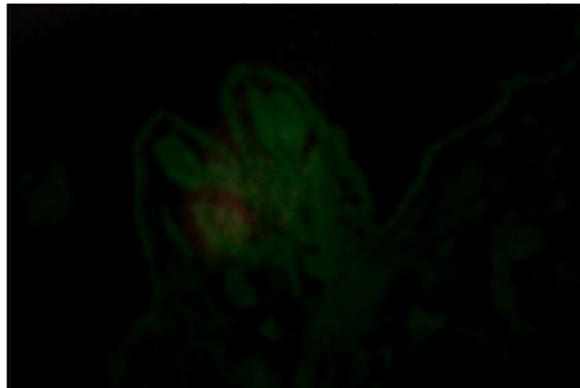


Fig.10 La inmunofluorescencia directa muestra que el material PAS-positivo localizado alrededor de los vasos sanguíneos papilares contienen inmunoglobulinas. También se aprecian depósitos de inmunoglobulinas a lo largo de la unión dermoepidérmica.¹²

8.6. Diagnóstico

¹¹ Fitzpatric. Op. cit. 1648.

¹² Ib. pág. 1648.

El diagnóstico se realiza basándose en la presencia de de lesiones cutáneas por fotosensibilidad, el aumento del contenido en protoporfirina de los eritrocitos, la presencia de eritrocitos fluorescentes en sangre periférica y la ausencia de porfirinuria.¹³

La prueba del parche con los presuntos alérgenos y la ausencia de un nivel aumentado de protoporfirina ayudan a un diagnóstico diferencial.

La PPE debe diferenciarse de otras causas de fotosensibilidad, como la hidroa estival, erupción lumínica polimorfa, urticaria actínica idiomática y otros tipos de porfiria. También es necesario tener presente la dermatitis por contacto y el angiodema.

La diferenciación definitiva se logra mediante la determinación de los niveles de porfirinas. En el diagnóstico diferencial también se debe de considerar la coproporfirina eritrocitaria (CPE), un trastorno sumamente raro, que presenta similitudes clínicas con la PPE y cuyo diagnóstico definitivo solo se obtiene por el estudio cromatográfico de las porfirinas eritrocitarias.¹⁴

8.7. Tratamiento

La base del tratamiento es la fotoprotección. Sólo las pantallas solares con óxido de zinc y dióxido de titanio son efectivas, se les puede agregar un pigmento absorbente como el óxido de hierro. Es importante el uso de ropas adecuadas, sombrero de ala ancha, guantes y anteojos de sol que excluya la luz UV y visible en la región azul del espectro.

¹³ Ib. pág. 751.

¹⁴ Fitzpatrick, Op. cit. pág. 1649.

Se recomienda iniciar el tratamiento con los β carotenos a dosis de 30-60mg/día en niños y 60-180mg/día en adultos, hasta alcanzar una carotinemias de 600 a 800 μ g por 100ml. El efecto protector tarda uno a dos meses, puede causar diarrea y se aconseja acompañar su ingesta con dieta hipergrasa. Para evitar la pigmentación anaranjada de las palmas, se puede indicar 35mg de cantaxantina por cada 25mg de β caroteno.

Otros tratamientos propuestos que están en estudio son la piridoxina, la cisteína, la terfenadina, la eritropoyetina y los hidroximetilrutósidos. La cimetina es útil para la fotosensibilidad porque inhibe la enzima delta amino ligúrico.

Para la hepatopatía: colestiramina 15 mg/día para eliminar la porfirina, ácido quenodesoxicólico 15mg/día y transfusiones sanguíneas hasta el trasplante hepático. Debe evitarse la exposición de los órganos internos a las luces de los quirófanos. Se deben suprimir las bebidas alcohólicas, los barbitúricos, sulfonamidas y anticonceptivos por vía bucal.¹⁵

¹⁵ Marini M. Op cit. pp. 96-97.

9. PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

9.1. Etiología

La PEC recibe también el nombre de enfermedad de Günther, es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la actividad de uroporfirinogeno III sintase, la cuarta enzima en la biosíntesis del hem. Clínicamente este defecto enzimático se expresa en vida uterina por un líquido amniótico pardusco debido a la presencia de cantidades excesivas de porfirinas.¹

9.2. Epidemiología

La PEC se documentó en diversos países del mundo. Hasta 1992 se habían comunicado menos de 200 casos. En casi todos los pacientes la enfermedad se instala durante la infancia. La PEC también puede afectar a otros mamíferos, como cerdos, bovinos, y gatos y estudios en estos modelos de experimentación contribuyeron significativamente al conocimiento de la enfermedad humana.²

9.3. Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por la aparición de orina roja en la lactancia que se observa en los pañales, fotosensibilidad mayor a longitudes de onda entre 320 y 450nm, esplenomegalia y anemia hemolítica. En la lactancia aparecen en las zonas expuestas a la luz vesículas y ampollas subepidérmicas, en la cara y dorso de las manos que curan dejando cicatriz hiperpigmentada dan lugar, eventualmente, a la formación de cicatrices mutilantes, en especial en la cara (Fig. 11). Esto y la

¹ Berry AA, Desnick RJ, et al. Two brothers Mild Congenital Erithropoietic Porphyrin Due to a Novel Genotype, *Arch Dermatol*, Dec 2005; 141:1575.

² Fitzpatrick. Op. cit. pág. 1649.

presencia constante de hipertrichosis, con aparición de pelo en las mejillas, cejas pobladas y largas pestañas, ha hecho que a estos pacientes se les designe con la denominación de “cara mono” o “hombre lobo”. Puede aparecer una alopecia cicatrizal del cuero cabelludo, aumento de la fragilidad de la piel, hiper o hipopigmentación irregular, fotofobia, queratoconjuntivitis, ectropión.³



Fig. 11 Vesículas y ampollas que dejan cicatrices varioliformes; hiperpigmentación y esclerosis.⁴

9.4. Manifestaciones orales

³ Domonkos. Op . cit pp. 751-752.

⁴ Arenas. Op. cit. pág.167.

Se caracterizan por la decoloración de los dientes deciduos y permanentes a rojizo marrón. Bajo la luz ultravioleta, los dientes afectados muestran una fluorescencia rojiza rosada (Fig.12).

Raras veces se observa eritema de la cavidad bucal, atrofia, vesículas y ulceraciones, especialmente en los labios y la encía vestibular (Fig. 13).⁵



Fig.12 Fluorescencia e dientes.⁶



Fig.13 Enrojecimiento de la encía vestibular y atrofia de la mucosa labial del labio superior.⁷

9.5. Hallazgos de laboratorio

⁵ Laskaris George. Patología de la cavidad bucal en niños y adolescentes. AMOLCA, Venezuela, 2001, pp. 224-226.

⁶ <http://flipper.diff.org/app/items/info/598>

⁷ Laskaris. Op. cit. pág. 224.

En orina revela la presencia de de altas cantidades de uroporfirinas y coproporfirinas pero en cambio, está ausente el porfobilinogeno y se incrementa el uroporfirinogeno en heces. En la orina de 24 horas puede encontrarse 5.000 µg. Es constante la anemia hemolítica.⁸En ampollas y dientes se observa fluorescencia roja con luz de Wood ⁹

9.6. Histopatología

Las lesiones ampollosas de la PEC son subepidérmicas y se acompañan de una inflamación muy leve. En las áreas de cicatrización puede apreciarse un aumento del espesor de los fascículos de colágeno. Pueden visualizarse depósitos perivasculares de porfirina cuando cortes no coloreados de piel o hígado se examinan con microscopia de fluorescencia.¹⁰

9.7. Diagnóstico

Se hace el diagnóstico prenatal al cuantificar la uroporfirina I en el líquido amniótico.¹¹

El diagnóstico de PEC puede ser confirmado por la presencia de coloración rosada de los pañales en los lactantes. Fotosensibilidad que se hace aparente en los primeros meses de vida manifestada por el desarrollo de vesículas y ampollas en las áreas expuestas a la luz del sol. Se pueden encontrar niveles elevados de porfirinas en orina y eritrocitos. ¹²

⁸ Domonkos. Op. cit pág 752.

⁹ Arenas. Op.cit. pág. 165

¹⁰ Fitzpatrick. Op cit. pág. 1650.

¹¹ Arenas. Op cit. pág. 165.

¹² Shetty AK. Ode David, et al. Picture of the Month. *Arch Pediatr Adolesc Med*, Nov 1999; 153:1198.

El diagnóstico diferencial de la PEC incluye otros tipos de porfiria que son caracterizadas por fotosensibilidad, tal como la PHE y PCT.

Aunque la PHE y la PCT pueden presentarse en, los primeros años de vida, la fotosensibilidad parece disminuir con la edad y es seguida por hipertrichosis, hiperpigmentación y cicatrices. La PPE usualmente se presenta en niños con sensación ardor y escozor ante la luz solar, siguiendo con lesiones fotocutáneas. Vesículas y ampollas son raras en esta forma de porfiria.

Los niños con xerodermia pigmentosa tienen severa fotosensibilidad pero porfirinas normales en su metabolismo.¹³

9.8. Tratamiento

El tratamiento de la PEC es esencialmente preventivo y sintomático y se basa en evitar absolutamente la exposición al sol, la vigilancia de la anemia y el tratamiento de las lesiones cutáneas recurrentes.

Los pacientes deben ser educados para la utilización de sombreros de ala ancha y ropa protectora. Las pantallas protectoras se utilizan con escasa frecuencia, ya que las únicas eficaces son a una longitud de onda mayor de 400nm, son opacas para el pasaje de la luz. Un factor protector solar > 30 que contengan óxido de zinc o dióxido de titanio. La eficacia de protectores como el β caroteno por vía oral (120 a 180mg/día).¹⁴

Los dientes que cambian de color pueden restaurarse cosméticamente con coronas con frente de porcelana.¹⁵

¹³ Ib. pág. 1198.

¹⁴ Fitzpatrick. Op. cit. pp. 1650-1651.

¹⁵ Eversole LR. Patología Bucal, Diagnóstico y Tratamiento. Médica Panamericana, Argentina, 1983, pág. 293.

La esplenectomía puede estar indicada para la anemia hemolítica intratable. Transfusión de eritrocitos, hematíes intravenosos, tratamiento con carbón oral activado para la disminución de de porfirinas en plasma. El trasplante de medula ósea alogénico puede ser curativo en casos severos.¹⁶

La esperanza de vida de estos pacientes es breve a pesar del tratamiento.

¹⁶ Bari AUJ. Congenital erythropoietic porphyria in three siblings. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.* Sep 2007; 73(5):342.

CONCLUSIONES.

Las porfirias son de suma importancia para el ser humano y sin embargo no se les atribuye debido a la inexistencia de datos estadísticos y falta de información.

La importancia de las porfirinas y sus complejos con el hierro en los procesos metabólicos en las porfirias, radica en la capacidad de actuar como mediadores de las reacciones de oxidación, ya sea como componentes oxidativos en el metabolismo de los esteroides, los fármacos y los agentes químicos ambientales, o bien como instrumento para el intercambio de gases como el oxígeno, el dióxido de carbono entre el medio ambiente y los tejidos corporales.

Las porfirias tienen un interés dermatológico dado que varias de ellas se asocian con manifestaciones cutáneas diferentes que posibilitan el diagnóstico a partir de los signos clínicos. Algunas porfirias tienen una gran importancia odontológica ya que presentan fluorescencia de los dientes temporales y permanentes.

El diagnóstico de estas enfermedades se puede lograr con la cuantificación y caracterización de los precursores del hemo en la orina y heces, los cuales confirman en muchos casos un diagnóstico clínico presuntivo y así establecer las medidas terapéuticas apropiadas para el tratamiento de los síntomas clínicos de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson, TM. Hydroa estivale in two brothers, complicated with the presence of haematoporphyrin in the urine. *Br J Dermatol.* 1898;10:1.

Arenas R. Dermatología Atlas, Diagnóstico y Tratamiento, 2ª ed, MacGraw-Hill. Interamericana, México, 1996, 642 pp

Bari AUI. Congenital Erythropoietic Porphyria in three siblings. *Indian J.Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73(5): 340-342.

Barnes HD. A note on porphyrinuria with a resume of eleven South African cases. *Clin Proc.* 1945;2:200.

Baumstark F. Zwei pathologische Harnfarbstoffe *Arch Dtsch Ges Physiol.*1874;9:568.

Behmon RE, Kliegman, RM, et al. Nelson Tratado de Pediatría Volumen I, 16ª ed, McGraw-Hill. Interamericana, México, 2000, 1351 pp.

Berger H, Goldberg A. Hereditary coproporphyrin. *Br Med J.* 1995;2:85.

Berry AA, Desnick RJ, et al. Two brothers Mild Congenital Erythropoietic Porphyria Due a Novel Genotype. *Arch Dermatol.*2005;141:1575-1579.

Brusting LA. Observations on porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol Syphilol.* 1954;70:551.

Dean G. Porphyria. *Br Med J.* 1953;2:1953

Dean GBHD. Porphyrias in Sweden and South Africa. *S Afr Med J.*1959;32:246.

Domonkos AN, Arnold HL, et al. Tratado de Dermatología, 3ª ed, Salvat Editores, S.A, Barcelona, 1985,1223 pp.

- Dong SL. Structural Basis of Hereditary Coproporphyrria. *PNAS*. ,2005;102(40):1432.
- Fischer H. Zur Kenntnis der natürlichen. Porphyrine, Chemische Befund bei einem Fall von Porphyrinurie (Petry). *Z Physiol Chem* .1925;150:44.
- Doss M. New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute manifestation. *Klin Wochenschr*.1979;57:1123.
- Dyer J. Plumboporphyria (ALAD deficiency) in a lead worker; A scenario for potential diagnostic confusion. *Br J Ind Med*, 50: 1993;50:1119.
- Eversole LR. Patología Bucal, Diagnóstico y Tratamiento. Médica Panamericana, Argentina , 1983, 333 pp.
- Fischer H. Über das Urinporphyrin. *Z Physiol Chem*.1915;95:34.
- Fitpatrick, TB, Freedberg, IM, et al. Fitpatrick Dermatología General en Medicina, 6ª ed, Médica Panamericana, Argentina, 2005,1897 pp.
- Fronke VL. Porphyries variegata: Study of a large Kindred in the United States. *Am J Med*. 1978;65:80.
- González CJ, López RE, et al. Porfiria Intermitente Aguda en el Embarazo. *An Med (Mex)*.2006;51(3):134-137.
- Gross U, Hoffmann GF, et al. Erythropoietic and hepatic porphyrias. *J. nherit. Metab. Dis.* .2000;23:641-661.
- Gunther J: Die Hamatoporphyrie. *Dtsch Arch Klin Med*.1911;105:89.
- Halabe CJ, Lifshitz GA, et al. El Internista Medicina Interna para internistas, McGraw-Hill. Interamericana, México, 1997, 1430 pp.

Heilmeyer L, Clotten R. Congenital erythropoietic coproporphyrinuria. *German Med Monthly* 1964;9:353.

<http://flipper.diff.org/app/items/info/598>

Laskaris, George. Patología de la cavidad bucal en niños y adolescentes, AMOLA, Venezuela, 2001, 338 pp.

Marini M, Saponaro A, et al. Protoporfiria eritropoyética El comienzo y el final de la enfermedad. *Dermatología Argentina*. 2002;VIII:92-97.

Mckenzie SR. Hematología Clínica, 2ª ed, Manual Moderno S.A de C.V, México, 2000, 872 pp.

Mustajoki P. Variegated porphyria. *Ann Intern Med*. 1978;89:238.

Magnus IA. Erythropoietic protoporphyria: A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyrinemia. *Lancet*. 1961;2:448.

Orkin M, Maibach HI, et al. Dermatología, El Manual Moderno, S.A de C.V, México, 1994, 872 pp.

Pinol AJ. A case of biochemically unclassifiable hepatic porphyria. *Br J Dermatol*. 1969;81:270.

Poh F. Cutaneous photosensitivity and coproporphyrin abnormalities in Alagille syndrome. *Gastroenterology*. 1990;99:831.

Rothstein G. Sideroblastic anemia with thermal photosensitivity and greatly increased protoporphyrin. *New Engl J Med*. 1969;280:587.

Schmid R. Cutaneous porphyria in Turkey. *N Engl J Med*. 1960;263:397.

Shetty AK, Ode, David, et al. Picture of the Month. *Arch Pediatrics Adolesc Med*. 1999;153:1197-1198.

Taddeini L, Watson CJ: The clinical porphyries. *Semin Hematol.* 1968;5:335.

Wahlin SFY. The difficult Clinical Diagnosis of Erythropoietic Protoporphyrinemia.
Physiol. Res. (Praga). 2006;55(Suppl. 2):155-157.

Waldenström J. Studien über Porphyrie. *Acta Med Scand.* 1937;82(suppl):1.

Waldenström J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med.*
1957;22:758.



APÉNDICE.

Valores normales de las porfirinas y sus precursores en el ser humano

Porfirinas o precursores de porfirinas	Orina ($\mu\text{g}/24$ horas)	Eritrocitos ($\mu\text{g}/100$ ml de células aglomeradas)	Plasma ($\mu\text{g}/100$ ml)	Heces ($\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco)
Ácido δ -aminolevulínico (ALA)	< 4.000	–	15 - 23	–
Porfobilinógeno (PBG)	< 1.500	–	–	–
Uroporfirinógeno (URO)	< 40	0-2,0	0-2	10-50
Coproporfirinógeno (COPRO)	< 280	0-2,0	0-1	10-50
Protoporfirinógeno (PROTO)	ausente	<90	0-2	0-20
X- porfirinógeno	ausente	ausente	ausente	trazas
Isocoproporfirinógeno (ISOCOPRO)	ausente	ausente	ausente	–