

Las secuencias de ADN y las localizaciones cromosómicas están establecidas para los genes humanos de las enzimas implicadas en esta vía, y se han encontrado múltiples mutaciones relacionadas con la enfermedad para cada porfiria. Las porfirias hereditarias presentan una herencia autosómica dominante o recesiva, y recientemente se ha identificado una porfiria eritropoyética ligada al cromosoma X. Aunque el diagnóstico inicial de las porfirias mediante métodos bioquímicos sigue siendo esencial, resulta especialmente importante en los niños confirmar el diagnóstico demostrando la(s) mutación(es) genética(s) específica(s).

VÍA DE LA BIOSÍNTESIS DEL GRUPO HEMO

El grupo hemo es necesario para una variedad de hemoproteínas, como la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos respiratorios y las enzimas citocromo P450 (CIP). Se cree que las 8 enzimas que participan en la vía de la biosíntesis del grupo hemo son activas en todos los tejidos. La síntesis de la hemoglobina en las células precursoras eritroides representa alrededor del 85% de la síntesis diaria de grupo hemo en humanos. En los hepatocitos tiene lugar el resto de la síntesis, principalmente para la obtención de CIP, que son especialmente abundantes en el retículo endoplásmico (RE) hepático, y son recambiadas más rápidamente que muchas otras hemoproteínas, como las citocromos respiratorias mitocondriales. Como se muestra en la figura 85-1, los productos intermedios de las vías son los precursores de las porfirinas, el ácido δ -aminolevulínico (ALA, también conocido como ácido 5-aminolevulínico) y el porfobilinógeno (PBG), y las porfirinas (principalmente en forma reducida, conocidas como porfirinógenos). Al menos en el ser humano, estos productos intermedios no se acumulan en cantidades importantes en condiciones normales o tienen funciones fisiológicas importantes.

El déficit de cada enzima de la vía se asocia con una porfiria diferente (tabla 85-1). La primera enzima, la ALA sintetasa (ALAS) presenta dos formas. Una forma específica de las células eritroides, denominada ALA2, es deficiente en la anemia sideroblástica ligada

al cromosoma X, debido a mutaciones del gen *ALAS2* en el cromosoma Xp11.2. En un tipo de protoporfiria eritropoyética (PPE) se han encontrado mutaciones de la *ALAS2* que implican un aumento de su función, debidas a deleciones en el último exón. La forma más extendida de esta enzima, forma de gestión interna (*housekeeping*), denominada *ALAS1*, se encuentra en todos los tejidos, incluido el hígado, y su gen se localiza en el cromosoma 3p21.1. No se han descrito mutaciones de la *ALAS1* relacionadas con enfermedades.

La regulación de la síntesis del grupo hemo es diferente en los dos tejidos principales en los que tiene lugar dicha síntesis. La biosíntesis hepática del grupo hemo está controlada principalmente por la *ALAS1*. La síntesis de *ALAS1* hepática está regulada por una reserva de grupo hemo «libre» (v. fig. 85-1), que puede verse aumentada por el grupo hemo de nueva síntesis o por el liberado de las hemoproteínas, destinado al catabolismo de la biliverdina por la hemo oxigenasa.

En el eritrón los mecanismos reguladores permiten la producción de cantidades muy importantes de grupo hemo necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta al estímulo para la síntesis de la hemoglobina se produce durante la diferenciación celular, dando lugar al aumento del número de células. A diferencia de lo que ocurre en el hígado, el grupo hemo también posee un papel estimulante para la síntesis de hemoglobina, y la estimulación de la síntesis del grupo hemo en las células eritroides se acompaña de un aumento no sólo de la *ALAS2*, sino también de la inducción secuencial de otras enzimas que participan en la biosíntesis del grupo hemo. Se conocen diferentes transcripciones eritroides-específicas y no eritroides o «de gestión interna» (*housekeeping*) para las primeras 4 enzimas de la vía. Las diferentes formas de la *ALAS* son codificadas por genes localizados en cromosomas distintos, pero para cada una de las otras 3, las transcripciones eritroides y no eritroides se transcriben mediante promotores alternativos del mismo gen. El grupo hemo también regula la velocidad de su síntesis en las células eritroides mediante el control del transporte de hierro en los reticulocitos.

Tabla 85-1 LAS PORFIRIAS HUMANAS: LAS MUTACIONES, EL MOMENTO DE PRESENTACIÓN Y LAS CLASIFICACIONES BASADAS EN LOS SÍNTOMAS Y LOS TEJIDOS

ENFERMEDAD (ABREVIATURA)	ENZIMA (ABREVIATURA)	MUTACIONES DE ESTA ENZIMA	PRESENTACIÓN	CLASIFICACIONES			
				Hepática	Eritropoyética	Aguda/Neurológica	Cutánea
Porfiria por déficit de ácido δ -aminolevulínico deshidratasa (PDA)	Ácido δ -aminolevulínico deshidratasa (ALAD)	Homocigota	Principalmente tras pubertad	X	X*	X	
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Porfobilinógeno desaminasa (PBGD)	Heterocigota	Tras pubertad	X		X	
PAI homocigota		Homocigota	Infancia	X	X	X	
Porfiria eritropoyética congénita (PEC)	Uroporfirinógeno III sintetasa (URO3)	Homocigota	Intraútero o lactantes		X		X
Porfiria cutánea tarda (PCT) de tipo 1	Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD)	Ninguna	Adultos	X			X
PCT de tipo 2 ¹		Heterocigota	Adultos	X			
PCT de tipo 3		Ninguna	Adultos	X			
Porfiria hepatoeritropoyética (PHE)		Homocigota	Infancia	X	X*		X
Coproporfiria hereditaria (CPH)	Coproporfirinógeno oxidasa (CPO)	Heterocigota	Tras pubertad	X		X	X
CPH homocigota		Homocigota	Infancia	X	X	X	X
Porfiria variegata (PV)	Protoporfirinógeno oxidasa (PPO)	Heterocigota	Tras pubertad	X		X	X
PV homocigota		Homocigota	Infancia	X	X	X	X
Protoporfiria eritropoyética (PPE)	Ferroquelatasa (FeC)	Heterocigota (heteroalélica con alelo normal de baja expresividad) u homocigota	Infancia		X		X
Protoporfiria ligada al cromosoma X (PLX)	δ -aminolevulinato sintetasa 2 (ALAS2)	Ligada al cromosoma X	Infancia		X		X

*La PDA y la PHE se consideran principalmente porfirias hepáticas, pero la elevación marcada de la zinc protoporfirina eritrocítica sugiere un componente eritropoyético.

¹La PCT se debe a la inhibición de la UROD hepática. La herencia autosómica dominante del déficit parcial de UROD es un factor predisponente en casos clasificados como PCT familiar (tipo 2).

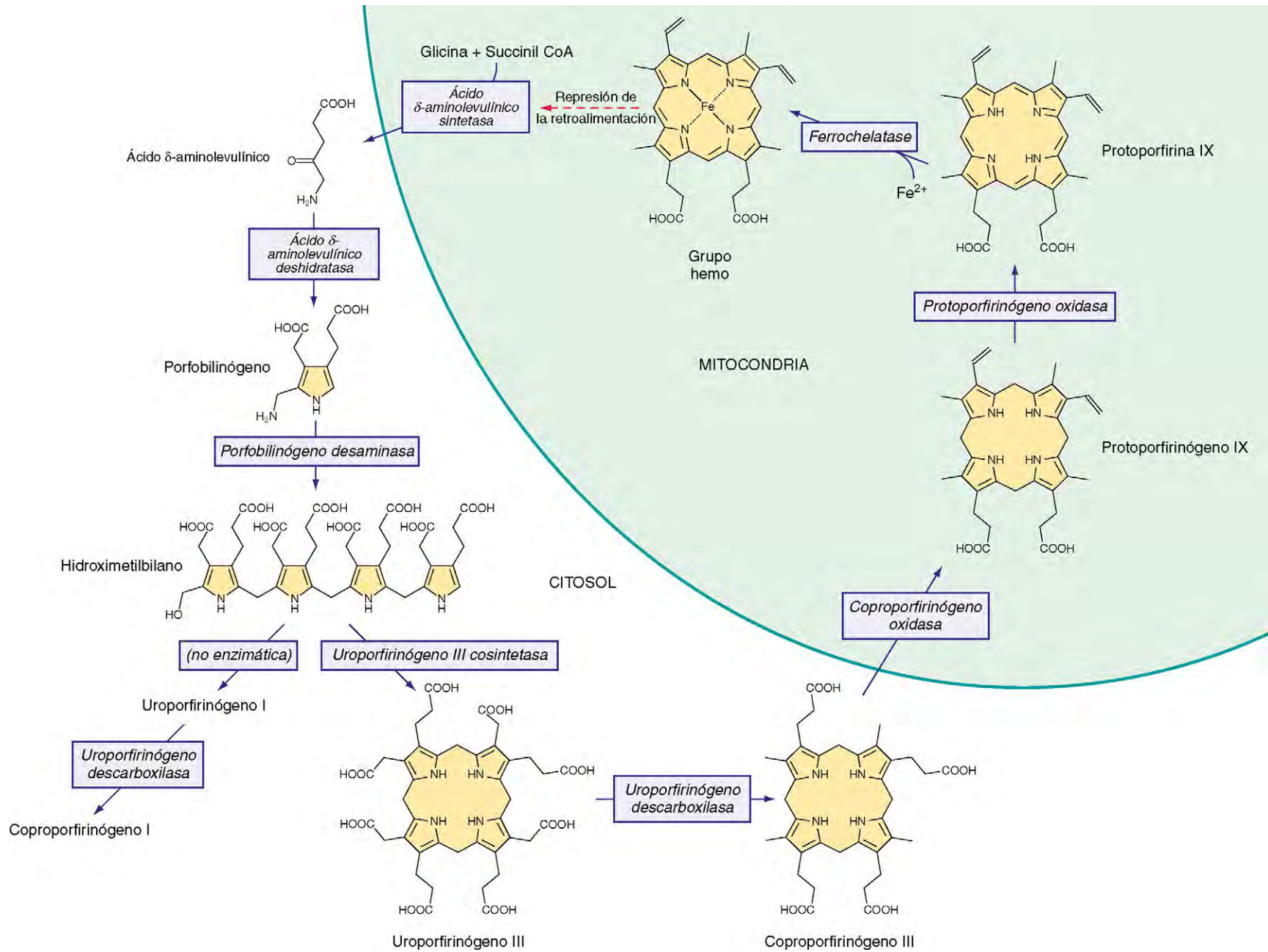


Figura 85-1 Enzimas y productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo. La vía está regulada en el hígado por el producto final, el grupo hemo, principalmente por represión de la retroalimentación (flecha discontinua).

Los productos intermedios de la vía biosintética del grupo hemo son convertidos en grupo hemo de manera eficiente, y sólo se excreta una pequeña cantidad de dichos productos. Algunos pueden sufrir modificaciones químicas antes de ser excretados. Mientras que los precursores de porfirinas ALA y PBG son incoloros, no fluorescentes y se excretan por la orina sin modificar en gran parte, el PBG puede degradarse en productos coloreados como la porfobilina, un pigmento marrónáceo, o bien polimerizarse espontáneamente a uroporfirinas. Las porfirinas son de color rojo y muestran una fluorescencia roja brillante cuando son expuestas a luz ultravioleta de longitud de onda larga. Los porfirinógenos, que son incoloros y no fluorescentes, son la forma reducida de las porfirinas, que, cuando se acumulan, se autooxidan fácilmente dando lugar a las porfirinas correspondientes fuera de la célula. Sólo los isómeros de coproporfirinógeno y uroporfirinógeno de tipo III son convertidos a grupo hemo (v. fig. 85-1).

El ALA y el PBG son excretados por la orina. La excreción de porfirinas y porfirinógenos en la orina o la bilis está determinada por el número de grupos carboxilo. Las que poseen muchos grupos carboxilo, como la uroporfirina (octacarboxil porfirina) y la heptacarboxil porfirina, son hidrosolubles y se excretan por la orina con facilidad. Las que poseen menor número de grupos carboxilo, como la protoporfirina (dicarboxil porfirina) no son hidrosolubles y se excretan a través de la bilis y las heces. La coproporfirina (tetracarboxil porfirina) se excreta repartida entre la bilis y la orina. Como la coproporfirina I se excreta más fácilmente por la bilis que la coproporfirina III, las alteraciones de la función hepatobiliar pueden aumentar la excreción total de coproporfirina y la proporción entre estos isómeros.

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Existen dos sistemas de clasificación que reflejan la fisiopatología subyacente o las características clínicas. Ambos sistemas resultan de utilidad para el diagnóstico y tratamiento (v. tabla 85-1). En las porfirias **eritropoyéticas** y **hepáticas**, la fuente del exceso de producción de porfirinas y de sus precursores son la médula ósea y el hígado, respectivamente. Las **porfirias agudas** producen síntomas neurológicos que se asocian al aumento del ALA y/o el PBG, precursores de las porfirinas. En las **porfirias cutáneas**, la fotosensibilidad se debe al transporte de las porfirinas en sangre desde el hígado o la médula ósea hasta la piel. La muy poco frecuente **porfiria dual** hace referencia a los casos de porfiria con dos déficits enzimáticos diferentes de la vía de la biosíntesis del grupo hemo.

Se debe destacar que en las tres porfirias más frecuentes, la porfiria aguda intermitente (PAI), la porfiria cutánea tarda (PCT) y la protoporfirina eritropoyética (PPE), la presentación clínica, los factores precipitantes, los métodos diagnósticos y los tratamientos eficaces son muy diferentes (tabla 85-2). Dos de las 4 porfirias agudas, la coproporfirina hereditaria (CPH) y la porfiria variegata (PV), también pueden producir lesiones que son indistinguibles de las de la PCT (v. tabla 85-1). La porfiria eritropoyética congénita (PEC) produce más lesiones ampollas, a menudo con infección secundaria y mutilación. La PPE se diferencia del resto de porfirias cutáneas por cursar de forma aguda con fotosensibilidad sin formación de ampollas tras la exposición a la luz solar. La PPE también es la porfiria más frecuente que se manifiesta antes de la pubertad.

Pruebas diagnósticas de laboratorio para el despistaje

Si los síntomas o los signos sugieren el diagnóstico de porfiria deben emplearse pruebas de laboratorio específicas y sensibles de despistaje. Si una prueba de cribado o de despistaje es significativamente anormal, se deben realizar pruebas más exhaustivas para establecer el tipo de porfiria. El uso excesivo de pruebas de laboratorio para el cribado puede dar lugar a gastos innecesarios e incluso a retrasos diagnósticos. En los pacientes con antecedentes de porfiria, las pruebas de laboratorio que eran la base del diagnóstico original deben revisarse, y si se consideran inadecuadas, se deben realizar pruebas adicionales.

La **porfiria aguda** debe sospecharse en los pacientes con síntomas neurovisceral, como el dolor abdominal postprandial, cuando la evaluación clínica inicial no sugiere otra causa. Deben medirse *en orina* los *precursores de las porfirinas (ALA y PBG)*. Los niveles de PBG urinario se encuentran aumentados prácticamente siempre durante los ataques agudos de PAI, CPH y PV, y no aumentan sustancialmente en ninguna otra situación médica. Por tanto, esta medición es sensible y específica. Todos los centros médicos principales deberían contar con un método para diagnosticar de manera rápida la presencia de PBG urinario, como el equipo Trace PBG (Thermo Scientific, 1-800-640-0640). Los resultados en las muestras de orina en **mancha (micción única)** son muy informativos, ya que durante los ataques agudos de porfiria son de esperar elevaciones muy importantes. La recogida de orina de 24 horas puede retrasar el diagnóstico de modo innecesario. La misma muestra de orina en mancha debe conservarse para la determinación cuantitativa de ALA y PBG, con el fin de confirmar los resultados cualitativos, y también para detectar a pacientes con porfiria ALA deshidratasa. Las porfirinas urinarias pueden permanecer aumentadas más tiempo que los precursores de las porfirinas en la CPH y la PV. Por tanto, resulta de utilidad medir las porfirinas urinarias totales en la misma muestra, teniendo presente que los aumentos de porfirinas en orina a menudo son inespecíficos. Con fines de cribado debe evitarse medir únicamente las porfirinas urinarias, ya que a menudo pueden verse aumentadas en muchos trastornos además de en las porfirias, como en hepatopatías crónicas, y el diagnóstico equivocado de porfiria puede deberse a elevaciones mínimas de las porfirinas urinarias, que carecen de valor diagnóstico.

El PBG es un pirrol incoloro que forma un pigmento violeta con el reactivo de Ehrlich (*p*-dimetilaminobenzaldehído). Otras sustancias, principalmente el urobilinógeno, también reaccionan con el aldehído de Ehrlich. Desde hace muchos años se dispone de un método cuantitativo fiable para la detección de ALA y PBG, que utiliza columnas de intercambio de aniones y cationes pequeños para separar las sustancias que puedan interferir antes de añadir el reactivo de Ehrlich. El ALA reacciona formando un pirrol, que también se mide con el reactivo de Ehrlich. El equipo Trace PBG que detecta el aumento de PBG se basa en este método.

PORFIRIAS CUTÁNEAS AMPOLLOSAS Las lesiones cutáneas ampollas debidas a las porfirias casi siempre se acompañan de elevaciones de las *porfirinas séricas totales*. Es preferible emplear un método fluorométrico, porque las porfirinas séricas en la PV se encuentran en su mayor parte unidas de modo covalente a proteínas plasmáticas y puede que sea más difícil detectarlas mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los límites normales de porfirinas plasmáticas se encuentran algo

Tabla 85-2 LAS TRES PORFIRIAS HUMANAS MÁS FRECUENTES Y SUS CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

	SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN	FACTORES AGRAVANTES	PRUEBAS DE CRIBADO MÁS IMPORTANTES	TRATAMIENTO
<i>Porfiria aguda intermitente</i>	Neurológicos	Fármacos (principalmente inductores de P450), progesterona, restricción dietética	Porfobilinógeno urinario	Hemina, glucosa
<i>Porfiria cutánea tarda</i>	Ampollas cutáneas y fragilidad (crónica)	Hierro, alcohol, tabaquismo, estrógenos, hepatitis C, VIH, hidrocarburos halogenados	Porfirinas plasmáticas (o urinarias)	Flebotomía, hidroxyclorequina o clorequina a dosis bajas
<i>Protoporfirina eritropoyética</i>	Dolor y tumefacción cutánea (principalmente aguda)		Porfirinas eritrocíticas (o plasmáticas)	β-caroteno

aumentados en los pacientes con enfermedades renales terminales. Las porfirinas urinarias también se encuentran aumentadas en estas porfirias, así como en muchas otras enfermedades.

PORFIRIAS CUTÁNEAS NO AMPOLLOSAS Aunque con una determinación de las porfirinas séricas totales generalmente es posible detectar la PPE, se considera más sensible la determinación de protoporfirina eritrocitaria. Las elevaciones de la protoporfirina eritrocitaria se producen en muchas otras circunstancias. Por tanto, el diagnóstico de PPE debe confirmarse demostrando la elevación predominante de protoporfirina libre más que de zinc protoporfirina. La interpretación de los resultados de las pruebas complementarias puede ser difícil porque el término «protoporfirina eritrocitaria libre» en ocasiones representa en realidad la zinc protoporfirina.

Pruebas diagnósticas confirmatorias

Cuando una prueba de cribado es positiva está justificado realizar pruebas adicionales. Una elevación marcada de los niveles de PBG puede observarse en la PAI, la CPH o la PV. Estas porfirias agudas pueden diferenciarse midiendo la PBGD eritrocitaria, las porfirinas urinarias (empleando la misma muestra en mancha de orina), las porfirinas fecales y las porfirinas séricas. Las diferentes porfirias causantes de lesiones cutáneas ampollasas se diferencian midiendo las porfirinas en orina, heces y plasma. Una vez que se establece el diagnóstico mediante pruebas bioquímicas, es importante confirmarlo mediante estudios de ADN.

Pruebas diagnósticas para las porfirias subclínicas

A menudo resulta complicado diagnosticar o «descartar» una porfiria en los pacientes que presentaron síntomas sugerentes meses o años atrás o en los familiares de pacientes con porfirias agudas, en los que las porfirinas y sus precursores pueden encontrarse en valores normales. En estos casos puede ser necesario realizar pruebas más exhaustivas y derivar al paciente a un especialista y a un laboratorio especializado en la materia. Antes de evaluar a los familiares, se debe haber realizado un diagnóstico de certeza en el caso inicial, y se deben revisar los resultados de las pruebas complementarias para elegir las pruebas que se deben realizar en los miembros de la familia. En caso necesario se deben repetir las pruebas en el caso inicial o en otro miembro de la familia. La identificación en el caso inicial de una mutación causante de la enfermedad facilita enormemente la detección de otros portadores del gen.

PORFIRIA POR DÉFICIT DE ÁCIDO δ -AMINOLEVULÍNICO DESHIDRATASA (PDA)

Esta porfiria en ocasiones se denomina *porfiria de Doss*, en honor del investigador que describió los 2 primeros casos. El término *plumboporfiria* resalta la semejanza entre esta enfermedad y el saturnismo, pero puede implicar incorrectamente que es debida a la exposición al plomo.

Etiología

Esta porfiria se debe al déficit de la ácido δ -aminolevulínico deshidratasa (ALAD) y se hereda de modo autosómico recesivo. Sólo se han confirmado 6 casos mediante análisis de mutaciones. La prevalencia del déficit heterocigoto de ALAD se ha estimado en <1% en Alemania y aproximadamente 2% en Suecia.

Patología y patogenia

La ALAD cataliza la condensación de 2 moléculas de ALA para formar el pirrol PBG (v. fig. 85-1). La enzima es inhibida por varias sustancias químicas endógenas y exógenas. La ALAD es la principal proteína fijadora de plomo en los hematíes, y el plomo puede desplazar a los átomos de zinc de la enzima. La inhibición de la actividad de la ALAD eritrocitaria también es un índice sensible de exposición al plomo.

Hasta la fecha todos los casos de PDA heredan una mutación de la ALAD diferente de cada progenitor. Se han identificado once

alelos anormales de la ALAD, principalmente mutaciones puntuales, en las que algunas expresan actividad parcial, como el mantenimiento parcial de la síntesis del grupo hemo. La cantidad de actividad enzimática residual puede predecir la gravedad fenotípica de esta enfermedad. Los estudios inmunohistoquímicos en 3 casos demostraron una proteína enzimática no funcional que presentaba reacción cruzada con anticuerpos anti-ALAD. Un caso de aparición tardía se asociaba con enfermedad mieloproliferativa y expansión de un clon afectado de células eritroides.

La PDA a menudo se clasifica como una porfiria hepática, aunque no se ha establecido el sitio de hiperproducción del ALA. Un paciente con enfermedad grave de aparición reciente recibió un trasplante hepático que no produjo una mejoría bioquímica o clínica significativa, lo que podría indicar que el origen del exceso de productos intermedios no era hepático. El exceso de coproporfirina III urinaria en la PDA podría originarse por el metabolismo del ALA en porfirinógenos, en un tejido distinto del tejido en el que tiene lugar la hiperproducción de ALA. La administración de dosis elevadas de ALA a sujetos normales también se acompaña de coproporfirinuria importante. El aumento de la protoporfirina eritrocitaria puede ser explicado, al igual que en todas las otras porfirias homocigotas, por la acumulación en las células eritroides de la médula ósea de productos intermedios del comienzo de la vía durante la síntesis de hemoglobina, seguido por su transformación en protoporfirina una vez finalizada la síntesis de hemoglobina. La patogenia de los síntomas neurológicos no es bien conocida.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos los síntomas son parecidos a los de otras porfirias agudas, como los ataques de dolor abdominal y la neuropatía. Los factores precipitantes, como la exposición a sustancias nocivas, no son evidentes en la mayor parte de los casos. Cuatro de los 6 casos descritos eran varones adolescentes. Un lactante sueco presentó una enfermedad más grave con alteraciones neurológicas y retraso del crecimiento. Un varón belga de 63 años desarrolló una neuropatía motora aguda al mismo tiempo que sufría un trastorno mieloproliferativo.

Pruebas complementarias

Las concentraciones urinarias de ALA, coproporfirina III y zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentran notablemente elevadas. La concentración urinaria de PBG se encuentra dentro de los valores normales o ligeramente aumentada. La actividad de ALAD en los hematíes se encuentra muy reducida y ambos progenitores presentan un descenso de la actividad de esta enzima de aproximadamente el 50% y una concentración normal de ALA en orina.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las otras 3 porfirias agudas se caracterizan por el aumento notable de ALA y PBG. Por el contrario, en la PDA el ALA se encuentra muy aumentado, no así el PBG. El déficit importante de ALAD eritrocitaria y un descenso de la actividad enzimática del 50% en los padres apoyan el diagnóstico. Se deben excluir otras causas de déficit de ALAD, como el saturnismo. La succinilacetona, similar estructuralmente al ALA, se acumula en la tirosinemia hereditaria de tipo 1, inhibe la ALAD y puede producir un aumento de la excreción urinaria de ALA y manifestaciones clínicas parecidas a las de la porfiria aguda. Se ha descrito el déficit adquirido, idiopático de ALAD. A diferencia del saturnismo, la actividad deficiente de la ALAD no vuelve a la normalidad mediante la adición in vitro de reactivos sulfhidrilos, como el ditiotreitól. Aunque no se encuentre otra causa del déficit de ALAD, resulta esencial confirmar el diagnóstico de PDA mediante estudios moleculares.

Tratamiento

La experiencia terapéutica es limitada, pero es similar a otras porfirias agudas. La glucosa parece no ser muy eficaz, pero se administra en los casos leves. El tratamiento con hemina ha sido aparentemente efectivo en las crisis agudas en los varones adolescentes.

Las infusiones semanales evitaron las crisis en 1 de estos casos. El tratamiento con hemina no fue eficaz ni desde el punto de vista clínico ni desde el bioquímico en los niños suecos con enfermedad grave, y produjo respuesta bioquímica pero no mejoría clínica en el varón belga con la forma de presentación tardía, que presentaba neuropatía periférica, pero no crisis agudas. La hemina también es eficaz para tratar los síntomas parecidos a los de la porfiria que se presentan en la tirosinemia hereditaria, y puede reducir de modo importante los niveles de ALA y coproporfirina urinarios en el saturnismo. Se aconseja evitar fármacos que resulten perjudiciales en otras porfirias agudas. El trasplante hepático no resultó eficaz en el niño con la forma grave de la enfermedad.

Pronóstico

El pronóstico generalmente es bueno en los casos típicos, aunque pueden producirse crisis recurrentes. La evolución fue desfavorable en el niño sueco con la forma más grave de la enfermedad, y es variable en los adultos que presentan la forma de aparición tardía asociada a trastornos mieloproliferativos.

Prevención y consejo genético

Los padres heterocigotos deben conocer el riesgo que presentan los hijos posteriores de padecer la enfermedad, al igual que en cualquier otra enfermedad autosómica recesiva. El diagnóstico intraútero es posible, pero no se ha notificado.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)

Este trastorno también se denomina *pirroloporfiria*, *porfiria sueca* o *porfiria intermitente aguda* y es el tipo más frecuente de porfiria aguda en la mayoría de los países.

Etiología

La PAI se debe al déficit de actividad enzimática de la forma de gestión interna (*housekeeping*) de la PBG desaminasa (PBGD). Esta enzima también se conoce como hidroximetilbilano (HMB) sintetasa; el término antiguo uroporfirinógeno I sintetasa se considera obsoleto. La PBGD cataliza la desaminación y la condensación de 4 moléculas de PBG para formar un tetrapirrol lineal, el HMB (también conocido como preuroporfirinógeno; v. fig. 85-1). Un cofactor dipirrometano único fija los productos pirrólicos intermedios en la zona catalítica hasta que se unen 6 pirroles (incluyendo el cofactor dipirrólico de manera lineal, tras lo que se libera el tetrapirrol HMB. La apo-desaminasa genera el cofactor dipirrólico para formar la holo-desaminasa, y esto ocurre más fácilmente a partir de HMB que de PBG. De hecho, las concentraciones elevadas de PBG pueden inhibir la formación de holo-desaminasa. El producto HMB puede transformarse en un compuesto cíclico de modo no enzimático para formar uroporfirinógeno I no fisiológico, pero en presencia de la siguiente enzima de la vía, se transforma más rápidamente para originar uroporfirinógeno III.

Las formas eritroide y de gestión interna (*housekeeping*) de la enzima son codificadas por un solo gen, localizado en el cromosoma 11 (11q24.1 → q24.2), que contiene 15 exones. Las 2 isoenzimas son proteínas monoméricas y difieren sólo en una leve diferencia de peso molecular (aproximadamente 40 y 42kd, respectivamente); resultan de la unión alternativa de distintos transcritos de ARNm originados de 2 promotores. El promotor de gestión interna funciona en todos los tipos celulares, incluidas las células eritroides.

El patrón hereditario de la PAI es autosómico dominante, existen casos homocigotos muy raros que se presentan en la infancia. En numerosos grupos de población con PAI, incluyendo la población negra, se han identificado más de 300 mutaciones *PBGD* como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado, de unión, inserciones y deleciones. La mayoría de las mutaciones se encuentra en una o en pocas familias. Pero, debido a los efectos de fundación, algunas son más frecuentes en ciertas zonas geográficas, como el norte de Suecia (W198X), Holanda (R116W), Argentina (G116R), Nueva Escocia (R173W) y Suiza (W283X). En aproximadamente el 3% de los casos pueden encontrarse mutaciones de novo. La *porfiria* de

Chester fue descrita inicialmente como una variante de porfiria aguda en una familia numerosa inglesa, pero se descubrió que era debida a una mutación *PBGD*. La naturaleza de la mutación *PBGD* no justifica la gravedad de la presentación clínica, que varía enormemente entre diferentes familias.

La mayoría de las mutaciones da lugar a que la actividad de las isoenzimas eritroides y de gestión interna sea aproximadamente la mitad de la normal y a una cantidad de sus respectivas proteínas enzimáticas del 50% de la normal en todos los tejidos de los pacientes heterocigotos. En alrededor del 5% de los pacientes con PAI sin relación de parentesco existe un déficit de la isoenzima de gestión interna, pero la isoenzima específica de las células eritroides es normal. Las mutaciones que producen esta variante suelen encontrarse en el exón 1 o su sitio donante 5' de unión o en el codón de inicio de traducción. Los métodos inmunoquímicos pueden diferenciar las mutaciones CRIM-positivas (es decir, que presentan un exceso de material inmunológico con reactividad cruzada [CRIM] relativa a la actividad de la enzima mutada), mientras que las mutaciones CRIM-negativas o no sintetizan una proteína enzimática mutada, o la proteína es inestable y no es detectable inmunológicamente empleando anticuerpos anti-PBGD. Se ha descrito el caso de un niño con PAI homocigota que heredó una mutación CRIM-positiva diferente de cada progenitor.

Patología y patogenia

Se cree que la inducción de la enzima hepática limitante de velocidad ALAS1 se encuentra en la base de las exacerbaciones agudas de esta y de las demás porfirias agudas. La PAI permanece latente (asintomática) en la gran mayoría de los portadores heterocigotos de mutaciones *PBGD*, lo que suele ser casi siempre el caso antes de la pubertad. Cuando no existen antecedentes de síntomas agudos, la excreción de precursores de porfirinas suele ser normal, lo que indica que la mitad de la actividad normal de la PBGD hepática es suficiente y la actividad de la ALAS1 hepática no se encuentra aumentada. Muchos factores no genéticos que resultan en la expresión clínica de la PAI, como ciertos fármacos y hormonas esteroideas, poseen la capacidad de inducir ALAS1 y CIP hepáticos. Cuando existe un aumento de la síntesis hepática de grupo hemo, la actividad de la PBGD del 50% puede resultar limitante, y pueden acumularse ALA, PBG y otros productos intermedios de la vía de síntesis del grupo hemo. Además, la síntesis del grupo hemo se ve afectada y la represión de la ALAS1 hepática mediada por el grupo hemo es menos eficaz.

Sin embargo, no se ha demostrado que la actividad de la PBGD hepática permanezca constante en valores de alrededor del 50% del valor normal durante las crisis y remisiones de PAI, como sí ocurre en los eritrocitos. Un estudio previo indicaba que durante el ataque agudo la actividad enzimática en el hígado es considerablemente inferior al 50% de la actividad normal. La actividad de la PBGD hepática puede verse aún más reducida una vez activada la PAI si, como se ha sugerido, el exceso de PBG interfiere con la unión del cofactor dipirrometano para esta enzima. También parece probable que factores genéticos desconocidos en la actualidad desempeñen un papel patogénico en, por ejemplo, pacientes que siguen sufriendo crisis incluso cuando evitan los factores precipitantes.

El hecho de que la PAI curse casi siempre de manera latente antes de la pubertad sugiere que los factores endocrinos, y especialmente los niveles adultos de hormonas esteroideas, son importantes para la expresión clínica. Los síntomas son más frecuentes en las mujeres, lo que apunta al papel de las hormonas femeninas. Las crisis premenstruales probablemente son debidas a la progesterona endógena. Las porfirias agudas en ocasiones son agravadas por esteroides exógenos, como los anticonceptivos orales que contienen progestinas. De manera sorprendente, el embarazo suele tolerarse bien, lo que sugiere que los cambios metabólicos beneficiosos pueden mejorar los efectos de las concentraciones elevadas de progesterona.

Los fármacos que resultan poco seguros en las porfirias agudas (tabla 85-3) son los que poseen la capacidad de inducir ALAS1 hepática, lo que se asocia estrechamente con la inducción de CIP.

Tabla 85-3 FÁRMACOS CONSIDERADOS SEGUROS O NO SEGUROS EN LAS PORFIRIAS AGUDAS

NO SEGURO	SEGURO
Barbitúricos	Analgésicos opioides
Sulfonamidas*	Aspirina
Meprobamato* (también mebutamato*, tibutamato*)	Paracetamol
Carisoprodol*	Fenotiazinas
Glutetimida*	Penicilina y derivados
Metiprilon	Estreptomina
Etclorvinol*	Glucocorticoides
Mefenitoína	Bromuros
Fenitoína*	Insulina
Succinimidas	Atropina
Carbamazepina*	Cimetidina
Clonazepam	Ranitidina ¹
Primidona*	Acetazolamida
Ácido valproico*	Alopurinol
Pirazolonas (aminopirina, antipirina)	Amilorida
Griseofulvina*	Betandina
Ergóticos	Bumetanida
Metoclopramida*	Cimetidina
Rifampicina*	Cumarinas
Pirazinamida*	Fluoxetina
Diclofenaco*	Gabapentina
Progesterona y progestinas sintéticas*	Gentamicina
Danazol*	Guanetidina
Alcohol	Ofloxacino
Inhibidores de la ECA (especialmente enalapril)	Propranolol
Bloqueantes de los canales de calcio (especialmente nifedipino)	Succinilcolina
Ketoconazol	Tetraciclina
Rifampicina	

*En EE.UU., en la ficha técnica de estos fármacos se advierte que su uso debe hacerse con precaución, están contraindicados en las porfirias o puede aparecer un cuadro de porfiria como efecto adverso. Los estrógenos también se consideran perjudiciales en las porfirias, pero su efecto negativo en las porfirias agudas se ha basado principalmente en la experiencia con el uso de combinaciones estrógenos-progestina. Aunque los estrógenos pueden agravar la PCT, existen pocos indicios de que resulten perjudiciales en las porfirias agudas.

¹En EE.UU. su uso en pacientes con porfiria debe hacerse con precaución, según aparece en la ficha del fármaco. Sin embargo, este fármaco es considerado seguro por otras fuentes.

Este listado parcial no incluye toda la información disponible acerca de la seguridad de los fármacos en las porfirias agudas. Se deben consultar otras fuentes para obtener información de los fármacos que no aparecen en la tabla.

Algunos productos químicos (p. ej., la griseofulvina) pueden aumentar el recambio del grupo hemo al estimular la destrucción de CIP específicas para formar un inhibidor (p. ej., la N-metil protoporfirina) de ferroquelatasas (FeC, la última enzima de la vía). Los antibióticos de la familia de las sulfonamidas son nocivos, pero aparentemente no inducen la síntesis hepática del grupo hemo. El etanol y otros alcoholes son inductores de la ALAS1 y algunas CIP.

Los **factores nutricionales**, principalmente la reducción de la ingesta de calorías e hidratos de carbono, como puede ocurrir en ciertas enfermedades o en los regímenes de adelgazamiento, pueden aumentar la excreción de precursores de porfirinas e inducir crisis de porfiria. El aumento de la ingesta de hidratos de carbono puede reducir las crisis. La ALAS1 hepática se encuentra regulada por el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas γ coactivador 1 α (PGC-1 α), lo que puede representar una conexión importante entre el estado nutricional y las exacerbaciones de las porfirias agudas.

Existen **otros factores** implicados. Los compuestos químicos del humo de los cigarrillos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, pueden inducir CIP hepáticas y la síntesis del grupo hemo. Una encuesta realizada a pacientes con PAI encontró una asociación entre el tabaquismo y las crisis repetidas de porfiria. Las crisis pueden deberse al estrés metabólico y a las alteraciones nutricionales asociadas a enfermedades graves, infección o cirugía.

Las observaciones clínicas indican el efecto aditivo de múltiples factores predisponentes, como fármacos, hormonas endógenas, factores nutricionales y tabaquismo. Es menos probable que la exposición a fármacos y otros factores precipitantes produzcan

una crisis en los pacientes que no han presentado síntomas recientes que en aquellos con síntomas de porfiria recientes y frecuentes.

MECANISMOS NEUROLÓGICOS El mecanismo de la lesión neural en las porfirias agudas es mal conocido. Se ha sugerido que las manifestaciones cerebrales de la PAI pueden deberse al vasoespasmio producido por la disminución de la producción de óxido nítrico por la óxido nítrico sintetasa (una hemoproteína). La hipótesis más apoyada en la actualidad es que uno o más de los precursores del grupo hemo, o quizá algún producto derivado, es neurotóxico. El aumento de la concentración de ALA en la PAI, la CPH, la PV, la PDA, el saturnismo y la tirosinemia hereditaria de tipo 1, que presentan manifestaciones neurológicas similares, sugiere que esta sustancia o algún derivado puede ser neuropático. Las porfirias derivadas del ALA, una vez que es captado por las células, pueden ser potencialmente tóxicas. El ALA también puede reaccionar con receptores de ácido γ -aminobutírico (GABA). Varios casos de PAI grave que mejoraron notablemente tras recibir un trasplante hepático alógeno apoyan la hipótesis de que los precursores hepáticos del grupo hemo son los causantes de las manifestaciones neurológicas.

Epidemiología

La PAI afecta a todas las razas y constituye la porfiria aguda más frecuente, con una prevalencia aproximada de 5/100.000 en la mayoría de los países. En Suecia se ha estimado una prevalencia de 7,7/100.000, incluyendo los casos latentes con precursores de porfirinas normales. La prevalencia mucho mayor en el norte de Suecia (60-100/100.000) se debe a una mutación común y al efecto fundador. La prevalencia conjunta de PAI y PV en Finlandia es de alrededor de 3,4/100.000. Un estudio entre pacientes psiquiátricos crónicos estadounidenses empleando la determinación de PBGD en hematíes encontró una prevalencia elevada (210/100.000) de déficit de PBGD, pero un estudio en México observó una prevalencia similar en pacientes psiquiátricos y en controles. El cribado de la población mediante la determinación de la PBGD sintetasa eritrocitaria o el análisis de ADN reveló una prevalencia de aproximadamente 200 heterocigotos/100.000 en Finlandia y 1 caso en cada 1.675 (60/100.000) en Francia. Por tanto, los portadores de mutaciones PBGD que pueden producir PAI pueden ser frecuentes.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones neurovisceralas de las porfirias agudas pueden presentarse en cualquier momento tras la pubertad, pero raramente antes. Resulta excepcional que en los primeros años de la infancia los pacientes con PAI homocigota presenten alteraciones neurológicas graves.

En los pacientes heterocigotos, los ataques agudos se caracterizan por una constelación de síntomas inespecíficos, que pueden volverse graves y potencialmente mortales. El **dolor abdominal** ocurre en el 85-95% de los casos, suele ser grave, continuo, mal localizado, en ocasiones de tipo cólico y acompañado de signos de íleo, como distensión abdominal y disminución de los borborismos. Las náuseas, los vómitos y el estreñimiento son frecuentes, y puede producirse un aumento de los borborismos y diarrea. La disfunción vesical puede producir polaquiuria y disuria. La **taquicardia**, el signo más frecuente, se presenta hasta en el 80% de las crisis. A menudo se acompaña de hipertensión, agitación, temblor fino o amplio e hipersudación, que se atribuyen a la hiperactividad simpática y al aumento de las catecolaminas. Otras manifestaciones frecuentes son los síntomas mentales; el dolor en las extremidades, la cabeza, el cuello o el tórax; la debilidad muscular, y las alteraciones sensitivas. Como todas estas manifestaciones son más neurológicas que inflamatorias, el dolor abdominal a la palpación, la fiebre o la leucocitosis son mínimos o inexistentes.

La neuropatía porfírica es principalmente motora y parece deberse a degeneración axonal más que a desmielinización. La afectación sensitiva se traduce en dolor en las extremidades, que puede describirse como muscular u óseo, y entumecimiento, parestesias y disestesias. La paresia puede producirse al principio de la crisis, pero con mayor frecuencia se trata de una manifestación

tardía de la misma, que no es reconocida ni tratada adecuadamente. Más raramente puede presentarse una neuropatía grave cuando el dolor abdominal es leve o inexistente. La debilidad motora comienza con mayor frecuencia en los músculos proximales de las extremidades superiores y progresa a la periferia de las extremidades inferiores. Suele ser simétrica, pero en ocasiones puede ser asimétrica o focal. Inicialmente, los reflejos tendinosos pueden encontrarse poco afectados o ser hiperactivos y con el tiempo disminuyen o desaparecen. Los nervios craneales, con más frecuencia el VII y el X, pueden verse afectados, y se han descrito casos de ceguera por afectación de los nervios ópticos y los lóbulos occipitales. Las manifestaciones más frecuentes de afectación del sistema nervioso central son las crisis epilépticas, la ansiedad, el insomnio, la depresión, la desorientación, las alucinaciones y la paranoia. Las crisis epilépticas pueden deberse a hiponatremia, a la misma porfiria o a otra causa no relacionada. La depresión crónica y otros síntomas mentales se presentan en algunos pacientes, pero a menudo su atribución a la porfiria es difícil.

La **hiponatremia** es frecuente durante las crisis agudas. El mecanismo más probable es la secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), pero la depleción de sal por la pérdida renal excesiva de sodio, las pérdidas gastrointestinales y la ingesta deficitaria se han señalado como las causas de la hiponatremia en algunos pacientes. En ocasiones se encontraron reducciones inexplicables del volumen sanguíneo total y del volumen de hematíes; en estos casos, el aumento de la secreción de ADH podría tratarse de una respuesta fisiológica adecuada. Otras alteraciones electrolíticas pueden ser la hipomagnesemia y la hipercalcemia.

La crisis suele resolverse muy rápidamente, a no ser que el tratamiento se retrase. El dolor abdominal puede desaparecer en pocas horas y la paresia en pocos días. Incluso la neuropatía motora grave puede mejorar a lo largo de meses o varios años, pero puede dejar cierta debilidad residual. La progresión de la neuropatía a un cuadro de parálisis respiratoria, bulbar y muerte es poco común si se instaura el tratamiento adecuado y se eliminan los fármacos nocivos. Las arritmias cardíacas pueden dar lugar a un cuadro de muerte súbita.

Pruebas complementarias

Las concentraciones de ALA y PBG se encuentran muy aumentadas durante la crisis aguda y pueden disminuir tras la misma, aunque generalmente permanecen elevadas a menos que la enfermedad se vuelva asintomática por un período prolongado. Un estudio poblacional sueco indicó que pueden presentarse síntomas sugerentes de porfiria durante la infancia, a diferencia de los adultos, incluso aunque en la orina no se encuentren aumentados los precursores porfiricos. Este estudio no realizó una comparación con la frecuencia de aparición de dichos síntomas en un grupo de niños control.

Las porfirinas también se encuentran muy elevadas, lo que explica la orina rojiza de los pacientes con PAI. Se trata principalmente de uroporfirinas, que pueden formarse no enzimáticamente a partir de PBG. Pero, como las porfirinas urinarias que se encuentran elevadas son predominantemente isómeros III, es probable que su formación sea en gran parte enzimática, lo que podría producirse si el exceso de ALA de síntesis hepática entra en células de otros tejidos y es convertido a continuación en porfirinas a través de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Se cree que la coloración marrónácea de la orina es debida a la porfobilina, un producto de degradación del PBG, y a los dipirrimetanos. En la PAI las porfirinas fecales totales y las porfirinas séricas se encuentran en valores normales o levemente aumentados. La protoporfirina eritrocitaria puede encontrarse levemente aumentada en los pacientes con PAI manifiesta.

La actividad de la PBGD eritrocitaria es de aproximadamente la mitad de la normal en la mayor parte de los pacientes (70-80%) con PAI. Los límites normales son amplios y se superponen parcialmente con los límites de los pacientes heterocigotos. Como se ha mencionado, algunas mutaciones del gen de la PBGD hacen que la enzima sea deficitaria tan sólo en tejidos no eritroides. La actividad de la PBGD también es muy dependiente del envejecimiento del

eritrocito, y un aumento en la eritropoyesis debido a una enfermedad concurrente en un paciente con PAI puede aumentar la actividad hasta valores normales.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La elevación del PBG urinario establece que un paciente presenta 1 de las 3 porfirias agudas más frecuentes (v. tabla 85-2). Se prefiere medir el PBG sérico cuando coexiste una nefropatía grave, pero es menos sensible cuando la función renal es normal. La medición del ALA en orina es menos sensible que la de PBG y también menos específica, pero detectará la PDA, el cuarto tipo de porfiria aguda. En la mayoría de los pacientes existe una disminución de la actividad de PBGD en los hematíes, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico en un paciente con PBG elevado. La normalidad de la actividad enzimática en los hematíes no excluye la PAI.

El conocimiento de la mutación PBGD en una familia permite la identificación fiable de otros portadores del gen. El déficit de PBGD puede documentarse en el feto mediante la medición de la actividad enzimática en las células del líquido amniótico, o lo que es más fiable, mediante el hallazgo de una mutación PBGD en estas células.

Complicaciones

La PAI y otras porfirias agudas se asocian con frecuencia con alteraciones leves de las pruebas de función hepática. El riesgo de sufrir una hepatopatía más avanzada y carcinoma hepatocelular también aumenta durante la vida adulta, quizá 60-70 veces, incluso en los pacientes asintomáticos con elevación de las porfirinas o de sus precursores. Un reducido número de pacientes que sufrieron esta neoplasia presentaba elevaciones de la α -fetoproteína sérica. Se recomienda realizar pruebas de cribado, al menos anualmente, mediante ecografía u otra técnica de imagen a los pacientes con porfirias agudas, en especial si superan los 50 años.

El riesgo de hipertensión crónica y alteración de la función renal, más frecuentemente con signos de nefritis intersticial, es mayor en la PAI. El efecto nefrotóxico del ALA puede ser un factor patogénico. El cuadro puede progresar a insuficiencia renal grave y requerir un trasplante renal.

En algunos pacientes con PAI se producen elevaciones de la concentración sérica de tiroxina debido al aumento de la globulina fijadora de tiroxina. En esta enfermedad, la hipercolesterolemia y la elevación de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) parecen ser menos frecuentes de lo que se creía anteriormente.

Tratamiento

HEMINA La hemina intravenosa, combinada con medidas de soporte y sintomáticas, es el tratamiento de elección de la mayoría de las crisis agudas de porfiria. El tratamiento precoz con hemina se acompaña de una respuesta clínica y bioquímica favorable, que es menor cuando éste se retrasa. Ya no se recomienda comenzar el tratamiento con hemina en una crisis grave únicamente después de que fracase el tratamiento con glucosa intravenosa durante varios días. Los ataques leves, sin manifestaciones graves como paresia e hiponatremia, pueden tratarse inicialmente con glucosa intravenosa. Tras su administración intravenosa, la hemina se une a la hemopexina y a la albúmina sérica y es captada principalmente en los hepatocitos. Tras su entrada al hepatocito, la hemina aumenta la reserva reguladora de grupo hemo, inhibe la síntesis de ALAS1 hepática y reduce de manera importante la sobreproducción de precursores porfirinicos.

En Estados Unidos la hemina* se encuentra disponible para su administración intravenosa como una preparación de hematina liofilizada (Panhematin, Lundbeck). Los productos de degradación comienzan a formarse tan pronto como el producto

* Hemina es el nombre genérico de todas las preparaciones hemo utilizadas para su administración intravenosa. *Hemina* también es un término químico que hace referencia a la forma oxidada (férrica) de *hemo* (hierro protoporfirina IX), y suele aislarse como cloruro de hemina. En solución alcalina, el cloruro es sustituido por el ión hidroxilo, formando hidroxihemo, o *hematina*.

liofilizado es reconstituido con agua estéril, y son los responsables de la flebitis del punto de infusión y del efecto anticoagulante transitorio. La pérdida del acceso venoso debido a la flebitis es común tras administraciones repetidas. La estabilización de la hematina liofilizada mediante reconstitución con albúmina humana al 30% puede evitar estos efectos adversos, y se recomienda especialmente cuando se utiliza una vena periférica para la infusión. Entre los efectos adversos poco frecuentes de la hemina se encuentran la fiebre, el dolor, el malestar general, la hemólisis, la anafilaxia y el colapso circulatorio. El arginato de hemina, una preparación de hemina más estable, se encuentra disponible en Europa y Sudáfrica.

El tratamiento con hemina debe iniciarse sólo después de haber confirmado inicialmente el diagnóstico de porfiria aguda por la elevación importante de la concentración de PBG en orina (lo que se determina más rápidamente empleando un equipo). Cuando se cuenta con informes diagnósticos previos, no es preciso confirmar el aumento de PBG en cada crisis recurrente, siempre que por el cuadro clínico se excluyan otros trastornos que puedan causar los síntomas. La dosis estándar de hemina para el tratamiento de las crisis de porfiria aguda es de 3-4 mg/kg/día durante 4 días. Las dosis inferiores tienen menos efecto sobre la excreción de precursores de porfirinas y probablemente su beneficio clínico sea inferior.

MEDIDAS GENERALES Y DE SOPORTE Los fármacos que pueden agravar las porfirias (v. tabla 85-3) deben ser interrumpidos siempre que sea posible, y deben identificarse otros factores precipitantes. La hospitalización está justificada, excepto si el ataque es leve, para el tratamiento del dolor grave, las náuseas y los vómitos, para la administración de hemina y fluidos, y para el control de la capacidad vital, el estado nutricional, la función neurológica y los electrolitos. El dolor suele precisar analgésicos opioides; el riesgo de adicción tras la recuperación de la crisis aguda es bajo. Las fenotiazinas, como la clorpromazina, se emplean para el tratamiento de las náuseas, los vómitos, la ansiedad y la agitación. El hidrato de cloral o las dosis bajas de benzodiacepinas de acción corta pueden administrarse para tratar la agitación o el insomnio. Los fármacos bloqueantes β -adrenérgicos pueden resultar útiles durante las crisis agudas para controlar la taquicardia y la hipertensión, pero pueden ser peligrosos en pacientes con hipovolemia e insuficiencia cardíaca incipiente.

ADMINISTRACIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO Los efectos de los hidratos de carbono sobre la inhibición de la ALAS1 hepática y la reducción de la excreción de precursores de porfirinas son escasos en comparación con los del tratamiento con hemina. Por tanto, únicamente las crisis leves (dolor ligero, sin paresia o hiponatremia) son tratadas mediante cargas de hidratos de carbono. En ocasiones las soluciones de polímeros de glucosa por vía oral son toleradas. La dosis recomendada de glucosa intravenosa en los adultos hospitalizados por crisis de porfiria es de 300 g, generalmente en solución al 10%. Las cantidades de hasta 500 g al día pueden ser más eficaces, pero el mayor volumen puede favorecer la hiponatremia.

OTROS TRATAMIENTOS El trasplante hepático resultó eficaz en varios pacientes con PAI grave. Sin embargo, se precisan más pruebas de su eficacia antes de poder recomendar su práctica. La cimetidina, un inhibidor de CIP bien conocido, puede evitar las formas experimentales de porfiria inducidas por agentes químicos, en las que se produce la activación de estas enzimas, pero estos modelos no son muy relevantes para la PAI humana. El uso del fármaco se basa en observaciones no controladas.

CRISIS EPILÉPTICAS Y OTRAS COMPLICACIONES Las crisis epilépticas debidas a hiponatremia u otros desequilibrios electrolíticos pueden no precisar tratamiento prolongado con fármacos anticonvulsivantes, la mayor parte de los cuales posee cierta capacidad para agravar las porfirias agudas. Los bromuros, la gabapentina, y posiblemente la vigabatrina, son fármacos seguros. El clonazepam puede resultar menos perjudicial que la fenitoína o los barbitúricos. El control de la hipertensión puede ayudar a la prevención de la insuficiencia renal crónica, que puede progresar y hacer necesario el trasplante renal.

FÁRMACOS SEGUROS Y POCO SEGUROS Los pacientes suelen controlar bien los fármacos que no deben utilizar. En la tabla 85-3 se enumeran algunos fármacos de los que se conoce o se sospecha firmemente su seguridad o peligrosidad en las porfirias agudas. La European Porphyria Initiative y la American Porphyria Foundation proporcionan listados actualizados, más extensos, en sus páginas web interactivas (www.porphyrria-europe.com), (www.porphyrriafoundation.com). Se carece de información relativa a la seguridad de numerosos fármacos, en especial para los de reciente introducción, y en ocasiones las opiniones son conflictivas.

Las progestinas exógenas, generalmente combinadas con estrógenos, pueden inducir crisis de porfiria. Los estrógenos no suelen ser perjudiciales cuando se administran de modo aislado en animales o en cultivos de hepatocitos. Los corticoides sintéticos con un sustituto etinil pueden destruir las CIP hepáticas, por lo que probablemente deban ser evitados en los pacientes con porfiria aguda. El danazol está especialmente contraindicado.

OTRAS CONSIDERACIONES La cirugía mayor debe ser realizada con seguridad en los pacientes con porfiria aguda, en especial cuando deban evitarse los barbitúricos. Se recomienda utilizar halotano como anestésico por inhalación y propofol y midazolam como fármacos para la inducción intravenosa.

El embarazo suele ser bien tolerado, lo que es sorprendente, ya que la concentración de progesterona, un inductor potente de la ALAS1 hepática, se encuentra muy elevada durante el embarazo. Algunas mujeres sufren crisis durante el embarazo, que en ocasiones se relacionan con el descenso de calorías de la dieta o con la toma de metoclopramida, un fármaco contraindicado, que en ocasiones se utiliza para tratar la hiperemesis gravídica.

La diabetes mellitus y otras enfermedades endocrinas no son factores desencadenantes conocidos de las crisis porfíricas. De hecho, la aparición de un cuadro de diabetes mellitus, con la hiperglucemia resultante, puede reducir la frecuencia de las crisis y disminuir la concentración de precursores de porfirinas en los pacientes con PAI.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con porfirias agudas ha mejorado notablemente en las últimas décadas. En Finlandia, por ejemplo, el 74% de los pacientes con PAI o PV consideraba disfrutar de una vida normal y menos del 30% sufrió crisis recurrentes durante varios años de seguimiento. En los pacientes con síntomas agudos, las crisis recurrentes se presentaron con mayor frecuencia en los 3 años siguientes. Además, sólo el 6% de los portadores de genes que nunca habían sufrido crisis comenzó a presentar síntomas. El mejor pronóstico puede depender de la detección más temprana, el mejor tratamiento de las crisis agudas y la sustitución de los fármacos perjudiciales, como los barbitúricos y las sulfonamidas, por fármacos más seguros. Un reducido número de pacientes puede seguir sufriendo crisis recurrentes, dolor crónico y otros síntomas, incluso aunque eviten los factores precipitantes conocidos.

Prevención

Para prevenir las crisis resulta importante identificar los múltiples factores incitantes y evitarlos lo máximo posible. Se deben revisar los fármacos utilizados para tratar las enfermedades concurrentes. Como los factores dietéticos a menudo no son aparentes, puede resultar útil consultar con un médico especialista en dietética. Se recomienda seguir una dieta bien equilibrada, con alto contenido en hidratos de carbono (60-70% de las calorías totales) y suficiente para mantener el peso corporal. Existen pocas pruebas que apoyen que el aporte adicional de hidratos de carbono en la dieta ayude a evitar las crisis, y pueden dar lugar a que el paciente gane peso. Los pacientes que deseen perder peso deberían hacerlo gradualmente y cuando se encuentren clínicamente estables. La pérdida de peso rápida tras la cirugía bariátrica puede agravar las porfirias agudas. El déficit de hierro, que puede detectarse por la concentración baja de ferritina sérica, debe corregirse.

Los análogos de la GnRH, que suprimen la ovulación, pueden ser muy eficaces para evitar las frecuentes crisis recurrentes

de la fase luteínica, pero es importante realizar evaluaciones ginecológicas basales y de seguimiento, así como mediciones de la densidad ósea. Para evitar la desmineralización ósea pueden utilizarse estrógenos transdérmicos o un bifosfonato. La administración de hemina una o dos veces a la semana puede evitar las crisis frecuentes, no cíclicas, de porfiria en algunos pacientes.

Consejo genético

Los niños con antecedentes familiares de porfiria suelen acudir al pediatra con fines diagnósticos y de asesoramiento. Se debe revisar la información y los resultados de las pruebas complementarias del familiar con diagnóstico de porfiria con el fin de guiar las pruebas que deben realizarse al niño, que serán diferentes en función del tipo de porfiria aguda. La mutación identificada en el probando debe buscarse en el niño. Si el niño ha heredado la mutación, se debe proporcionar el asesoramiento adecuado para evitar el uso de fármacos potencialmente perjudiciales. También se debe explicar que la gran mayoría de los pacientes que hereda una mutación PBGD nunca presenta síntomas, y que el pronóstico de los que sí los presentan es favorable. Por tanto, es de esperar una vida normal, con buena salud, en especial si se evitan los fármacos y factores perjudiciales y si los síntomas, en caso de presentarse, se diagnostican y tratan con rapidez. Dado el pronóstico favorable en la mayoría de los portadores de mutaciones, incluso durante la gestación, el embarazo no se desaconseja. El diagnóstico prenatal de las porfirias agudas es menos importante que el de muchas otras enfermedades hereditarias.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (PEC)

Esta rara enfermedad, conocida también como *enfermedad de Günther*, suele presentarse con fotosensibilidad poco después del nacimiento, o intraútero, como un cuadro de hidropesía no inmunitaria.

Etiología

La PEC es una enfermedad autosómica recesiva debida al déficit marcado de uroporfirinógeno III sintetasa (UROS). Se han identificado numerosas mutaciones de la UROS entre las familias con PEC. La enfermedad de aparición tardía en adultos probablemente se asocia con enfermedades mieloproliferativas y la expansión de un clon de eritroblastos portador de una mutación de la UROS.

Patología y patogenia

La UROS, cuya concentración se encuentra muy reducida en la PEC, cataliza la inversión del anillo pirrólico D del HMB (el anillo pirrólico que aparece en el extremo derecho de la molécula presentada en la fig. 85-1) y la rápida transformación cíclica del tetrapirrol lineal para formar uroporfirinógeno III. Esta enzima también se conoce como uroporfirinógeno III cosintetasa. La enzima humana es un monómero. El gen de la enzima se localiza en el cromosoma 10q25.3 → q26.3, y contiene 10 exones. Los transcritos eritroides y de gestión interna se generan por promotores alternativos, pero codifican la misma enzima.

En la PEC se acumula HMB en las células eritroides durante la síntesis de hemoglobina, que sufren transformación cíclica no enzimática y originan uroporfirinógeno I, que se autooxida para dar lugar a uroporfirina I. Parte del uroporfirinógeno I que se acumula es metabolizado a coproporfirinógeno I, que también es acumulado al no ser un sustrato de la coproporfirinógeno oxidasa. Por tanto, la uroporfirina I y la coproporfirina I se acumulan en la médula ósea y después se encuentran en los hematíes circulantes, el plasma, la orina y las heces.

En la PEC se han identificado distintas mutaciones de la UROS, como mutaciones sin sentido o de sentido equivocado, deleciones e inserciones grandes o pequeñas, defectos de empalme y mutaciones puntuales de rama intrónica. En el promotor específico de células eritroides se han identificado, al menos, 4 mutaciones. Muchos pacientes heredan una mutación diferente

de cada progenitor y la mayoría de las mutaciones se ha detectado en una o en pocas familias. Una excepción la constituye una mutación frecuente, la C73R, que se localiza en un punto caliente (*hotspot*) mutacional y se encontró en aproximadamente el 33% de los alelos. Un niño con PEC sufría una mutación GATA1, sin mutación de la UROS.

Las correlaciones fenotípicas-genotípicas se han basado en la expresión in vitro de las distintas mutaciones de la PEC y la gravedad de las manifestaciones fenotípicas asociadas. El alelo C73R, que se asocia con un fenotipo grave en los homocigotos o en los pacientes heteroalélicos para C73R y otra mutación que expresa una reducida actividad residual, resultan en <1% de la actividad enzimática normal. Los pacientes con el alelo C73R y heteroalélicos para otras mutaciones que expresan más actividad residual presentan formas más leves de la enfermedad.

La **hemólisis** es una manifestación frecuente de la PEC. El exceso de porfirinas en los hematíes circulantes produce daño celular, quizá por un mecanismo fototóxico, que da lugar a hemólisis intravascular y a un mayor aclaramiento esplénico de hematíes. La eritropoyesis ineficaz, con destrucción intramedular de los hematíes cargados de porfirinas y el catabolismo del grupo hemo, también es importante. La expansión de la médula ósea debido a la hiperplasia eritroide puede contribuir a la **pérdida ósea**. El déficit de nutrientes en ocasiones produce hipoplasia eritroide. A pesar del déficit marcado de UROS, la producción de grupo hemo en la médula ósea se encuentra incrementada debido a la hemólisis y al aumento compensador de la producción de hemoglobina. Sin embargo, esto se produce a costa del acúmulo de cantidades importantes de HMB, que son convertidas en porfirinógenos y porfirinas.

Manifestaciones clínicas

En los casos graves, la PEC puede producir la muerte del feto o puede diagnosticarse durante el período fetal por un cuadro de anemia hemolítica intrauterina e **hidropesía fetal no inmunitaria**. La PEC puede asociarse con hiperbilirrubinemia neonatal y la **fitoterapia puede inducir fotosensibilidad grave de modo no intencionado**.

Los hallazgos más característicos son la presencia de orina rojiza o la coloración rosada de la orina de los pañales o del meconio poco tiempo después de nacer (fig. 85-2). Tras la exposición a la luz solar aparecen lesiones ampollosas graves en las zonas de piel fotoexpuestas, como la cara o las manos, cuadro denominado como *hidroa estival*, por ser más grave durante el verano, cuando la



Figura 85-2 Porfiria eritropoyética congénita. En el pañal de un lactante afectado puede observarse la orina de color rojo. (De Paller AS, Macini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.^a ed., Filadelfia, 2006, Elsevier Saunders, pág. 517.)



Figura 85-3 Porfiria eritropoyética congénita. Vesículas, ampollas y costras en áreas expuestas al sol. (De Paller AS, Macini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier Saunders, pág. 517.)



Figura 85-4 Porfiria eritropoyética congénita. Dientes marrónceos que presentan fluorescencia en la exploración con la lámpara de Wood. (De Paller AS, Macini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.ª ed., Filadelfia, 2006, Elsevier Saunders, pág. 517.)

exposición a la luz solar es mayor (fig. 85-3). Las vesículas, las bullas, la fragilidad, la hipertrichosis, la cicatrización, el engrosamiento y las áreas de hipo e hiperpigmentación son muy parecidas a las observadas en la PCT, pero generalmente mucho más graves. Las infecciones y las cicatrices en ocasiones producen lesiones faciales y en los dedos, la córnea, las orejas y las uñas. Las porfirinas se depositan durante la vida intrauterina en la dentina y el hueso. Bajo la luz normal los dientes presentan una coloración rojiza-marrónceos, un aspecto denominado **eritrodontia**, y bajo luz ultravioleta de longitud de onda larga muestran fluorescencia rojiza (fig. 85-4). Los niños no afectados cuyas madres padezcan PEC pueden presentar eritrodontia. La hemólisis y la esplenomegalia son comunes en la PEC. La respuesta compensadora de la médula ósea puede ser adecuada, en especial en los casos más leves. Sin embargo, los pacientes con fenotipos graves a menudo precisan transfusiones. La esplenomegalia puede contribuir a la anemia y producir leucopenia y trombocitopenia, que puede dar lugar a cuadros hemorrágicos importantes. No existen síntomas neuropáticos ni sensibilidad a fármacos, hormonas o a la restricción de hidratos de carbono. El hígado puede lesionarse por la sobrecarga de hierro o la hepatitis posttransfusional.

Los casos más leves de PEC sin eritrodontia en los que los síntomas aparecen en la vida adulta pueden parecerse más a la PCT. Estos casos de inicio tardío probablemente se asocian con trastornos mieloproliferativos y expansión de un clon celular portador de una mutación de la UROS.

Pruebas complementarias

La excreción de porfirinas urinarias y la concentración de porfirinas circulantes se encuentran mucho más elevadas que en el resto de las porfirias. La excreción de porfirinas en orina, principalmente de uroporfirina I y la coproporfirina I, puede ser de hasta 50-100 mg/día. El ALA y el PBG se encuentran en valores normales. Las porfirinas fecales se encuentran muy aumentadas, fundamentalmente la coproporfirina I.

En la PEC el aumento pronunciado de las porfirinas eritrocitarias es a costa principalmente de la uroporfirina I y la coproporfirina I. Estas porfirinas también se encuentran incrementadas en la médula ósea, el bazo, el plasma y, en menor grado, el hígado. El patrón de las porfirinas en los hematíes está influido por el estado de la eritropoyesis y la maduración eritroide. En algunos pacientes con PEC predomina la protoporfirina, y en uno de dichos pacientes se produjo un aumento de los niveles de uroporfirina y coproporfirina cuando la eritropoyesis fue estimulada por la extracción de sangre.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PEC debe documentarse mediante la caracterización completa del patrón de porfirinas y la identificación de las mutaciones subyacentes. En los casos de inicio tardío se debe sospechar y estudiar en detalle la posibilidad de que exista un trastorno mieloproliferativo y una mutación somática de la UROS.

El cuadro clínico puede ser muy parecido al de la porfiria hepatoeritropoyética (PHE), pero el patrón de porfirinas en la orina y las heces de los pacientes con PHE recuerda al de la PCT. En la PEC es raro encontrar como rasgo predominante la elevación de protoporfirina en los hematíes, que es un hallazgo característico de la PPE, la PHE y los raros casos homocigotos de PAI, CPH y PV. La PPE también se diferencia por la normalidad de las porfirinas en orina y el aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre, mientras que en otras enfermedades la protoporfirina que se encuentra aumentada forma complejos con el zinc.

La PEC debe sospecharse en los cuadros de hidropesía no inmunitaria o anemia hemolítica intrauterina. Si la enfermedad se diagnostica en esta etapa, pueden considerarse las transfusiones intrauterinas y ayuda a evitar los cuadros cicatriciales graves por fotosensibilidad secundarios a la fototerapia suministrada para tratar la hiperbilirrubinemia. El diagnóstico prenatal es posible si se observa una coloración rojiza-marrónceos y un aumento de las porfirinas en el líquido amniótico, midiendo las porfirinas en los hematíes y el plasma fetal, midiendo la actividad de la UROS en cultivos de células del líquido amniótico o identificando las mutaciones del gen UROS en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células del líquido amniótico.

Tratamiento

La evitación de la luz del sol, los traumatismos cutáneos y el tratamiento precoz de cualquier infección cutánea son muy importantes en el tratamiento de la PEC. Los filtros solares tópicos y los betacarotenos en ocasiones resultan beneficiosos. Las transfusiones para lograr una concentración de hemoglobina suficiente que disminuya la eritropoyesis de manera significativa, pueden ser bastante eficaces para reducir la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad. El tratamiento simultáneo con deferoxamina para disminuir la sobrecarga de hierro e hidroxiurea para suprimir aún más la eritropoyesis puede proporcionar un beneficio adicional. La esplenectomía produce una reducción de la hemólisis y disminuye la necesidad de realizar transfusiones en algunos casos. El tratamiento con carbón vegetal por vía oral puede aumentar la pérdida de porfirinas fecales, pero contribuye poco en los casos más graves. La administración de hemina intravenosa puede ser parcialmente eficaz, pero no se ha estudiado en profundidad y parece poco probable que el efecto beneficioso se mantenga a largo plazo.

El tratamiento más efectivo es el trasplante de médula ósea o de células precursoras en la infancia, que reduce de modo importante la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad y aumenta la supervivencia a largo plazo.

Pronóstico

El pronóstico es favorable en los casos más leves y en los pacientes con formas más graves de la enfermedad tratados con transfusiones que logran suprimir, al menos parcialmente, la eritropoyesis y la producción de porfirinas en la médula ósea. El trasplante de médula ósea o de células precursoras resulta muy eficaz.

Prevención y consejo genético

El consejo genético es importante en las familias afectadas, ya que la PEC puede diagnosticarse antes del nacimiento y los fenotipos graves pueden identificarse a menudo mediante el estudio de las mutaciones de la UROS.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDA (PCT)

Se trata de la porfiria humana más frecuente y de más fácil tratamiento (v. tabla 85-2). Se manifiesta en la mitad de la vida adulta o más adelante y es rara en niños. Antiguamente se conocía como *porfiria sintomática*, *PCT sintomática* o *porfiria idiosincrásica*. La causa subyacente es el déficit adquirido de uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) específica del hígado con contribuciones de varios tipos de factores genéticos. En la PCT familiar se encuentran mutaciones de la UROD. La forma homocigota de PCT familiar es la PHE, que suele cursar con una presentación más grave en la infancia, asemejándose clínicamente a la PEC.

Etiología

La PCT se debe al déficit de UROD hepática aproximadamente a un 20% o menos de la actividad normal. Se ha caracterizado un inhibidor de la UROD hepática, el uroporfometano, que deriva de la oxidación parcial del sustrato enzimático, el uroporfirinógeno. Las CIP, como la CIP1A2, así como el hierro, participan en su formación (v. fig. 85-5). Aunque la enzima se encuentra inhibida, la cantidad de proteína enzimática hepática medida por métodos inmunológicos se encuentra en su nivel determinado genéticamente.

La UROD cataliza la descarboxilación de las 4 cadenas laterales de ácido acético del uroporfirinógeno (un octacarboxil porfirinógeno) para formar coproporfirinógeno (un tetracarboxil porfirinógeno) (v. fig. 85-1). La reacción enzimática tiene lugar de modo secuencial, en el sentido de las agujas del reloj, con la formación intermedia de hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinógenos. El uroporfirinógeno III, en comparación con otros isómeros de uroporfirinógenos, es el sustrato preferido. La UROD humana es un dímero que presenta los dos sitios activos yuxtapuestos. El gen de la UROD se localiza en el cromosoma 1p34 y contiene 10 exones y 1 solo promotor. Por tanto, el gen se transcribe como un único ARNm en todos los tejidos.

La mayoría de los pacientes con PCT (es decir, aproximadamente el 80%) carece de mutaciones *UROD* y se considera que presentan una forma esporádica de la enfermedad (tipo 1). Los pacientes heterocigotos con mutaciones *UROD* presentan una PCT familiar (tipo 2). Entre las mutaciones descritas existen mutaciones sin sentido, de sentido equivocado, de empalme, diversas deleciones pequeñas o grandes e inserciones pequeñas. Sólo se han identificado unas pocas en más de una familia. Un reducido número de estas mutaciones pueden localizarse cerca del sitio

activo, pero la mayoría parece afectar a regiones con papeles estructurales importantes. La heterocigosidad para una mutación *UROD* no es suficiente para producir PCT, a no ser que también se haya generado un inhibidor de la UROD. Como la penetrancia del rasgo genético es baja, muchos pacientes con PCT familiar carecen de antecedentes familiares de la enfermedad.

La inducción de ALAS1 hepática no es una característica importante de la PCT, aunque el alcohol puede aumentar levemente dicha enzima. El hierro y los estrógenos tampoco son inductores potentes de la ALAS1 y los fármacos que inducen la ALAS1 y las CIP están implicados con menos frecuencia en la PCT que en las porfirias agudas.

Las lesiones cutáneas ampollasas se deben a las porfirinas liberadas del hígado. Tras la exposición a la luz solar se generan especies de oxígeno reactivas en la piel, se activa el sistema de complemento y se lesionan los lisosomas.

Epidemiología

Las diferentes prevalencias probablemente se relacionen con variaciones geográficas de los factores predisponentes, como la hepatitis C y el consumo de etanol. La incidencia anual en el Reino Unido fue estimada en 2-5/1.000.000 y la prevalencia en EE.UU. y en la República Checa y Eslovaquia se estimó en aproximadamente 1/25.000 y 1/5.000, respectivamente. La enfermedad es prevalente en los bantúes de Sudáfrica asociada a la sobrecarga de hierro. La PCT es más frecuente en varones, posiblemente debido al mayor consumo de alcohol. En las mujeres se asocia con frecuencia al uso de estrógenos.

En 1950 se produjo un brote masivo de PCT en las regiones del este de Turquía. El trigo destinado a la siembra, tratado con hexaclorobenceno como fungicida, fue consumido por la población durante una época de escasez de alimentos. Se han notificado otros casos y brotes pequeños de PCT tras la exposición a otros compuestos químicos, como di- y triclorofenoles y 2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-*p*-dioxina (TCDD, dioxina). En la mayoría de los casos las manifestaciones mejoraron cuando cesó la exposición. Se han notificado casos en los que las manifestaciones se presentaron muchos años después de la exposición a los compuestos químicos.

Patología y patogenia

La PCT se clasifica actualmente en 3 tipos parecidos clínicamente. La síntesis hepática de un inhibidor de la UROD desempeña un papel importante en los 3 tipos. Aproximadamente, el 80% de los pacientes con PCT de **tipo 1 (esporádica)** carece de mutaciones *UROD* y la actividad de la UROD es normal en los tejidos extrahepáticos, como en los eritrocitos. En la PCT **familiar (tipo 2)**, una mutación *UROD* heterocigota resulta en un déficit parcial (de alrededor del 50%) de la UROD en los tejidos extrahepáticos desde el nacimiento, y la enfermedad se vuelve activa en algunos heterocigotos cuando se encuentran presentes otros factores de susceptibilidad y se genera un inhibidor de la UROD. La PHE se produce tras heredar una mutación *UROD* de cada progenitor y típicamente causa fotosensibilidad grave, parecida a la PEC, que comienza en la infancia. Algunos heterocigotos compuestos han desarrollado síntomas en la infancia más típicos de la PCT. El **tipo 3** es raro y consiste en una PCT con actividad normal de la UROD en más de un miembro de la familia. En el tipo 3 no se han identificado mutaciones *UROD* ni otra base genética, y la ocurrencia familiar es la única característica que la diferencia del tipo 1.

Las CIP, especialmente la CIP1a2, pueden catalizar la oxidación del uroporfirinógeno a uroporfirina. La actividad de la uroporfirinógeno oxidasa (URO-OX) aumenta con hierro y conduce a la formación de un inhibidor de la UROD (v. fig. 85-5). La CIP1a2 parece esencial para el desarrollo de uroporfirina en roedores, ya que los ratones en los que se ha eliminado el gen *CIP1a2* (*knockout*) no sufren porfiria experimental.

Factores de susceptibilidad

Los siguientes factores se han implicado en el desarrollo de la PCT y pueden aparecer en diversas combinaciones en el mismo paciente.

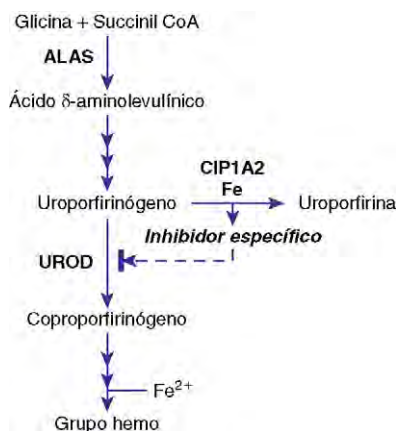


Figura 85-5 Formación de un inhibidor específico de la uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado de pacientes con porfiria cutánea tarda. ALAS, ácido δ -aminolevulínico sintetasa; CIP1A2, citocromo P450 1A2; UROD, uroporfirinógeno descarboxilasa.

HIERRO Para sufrir una PCT resulta fundamental que la cantidad de hierro en el hígado sea normal o se encuentre aumentada. El tratamiento mediante flebotomías para reducir la carga hepática de hierro produce remisiones. La concentración sérica de ferritina suele encontrarse en el límite alto de la normalidad o moderadamente aumentada, y la histología hepática suele mostrar una tinción de hierro aumentada. La prevalencia de la mutación C282Y del gen *HFE*, que es la principal causa de hemocromatosis en la población de ascendencia noreuropea, se encuentra aumentada en la PCT de tipo 1 y 2, y alrededor del 10% de los pacientes es homocigoto para la mutación C282Y. En el sur de Europa la mutación H63D se asocia con mayor frecuencia. La PCT puede ocurrir cuando se produce una sobrecarga secundaria de hierro. En la hemocromatosis y en la PCT se produce una menor expresión hepática de la hormona hepcidina, con independencia del genotipo *HFE*, lo que puede explicar la siderosis hepática de esta enfermedad.

HEPATITIS C Esta infección vírica es muy prevalente en los pacientes con PCT en la mayoría de las zonas geográficas; en Estados Unidos, por ejemplo, está presente en el 56-74% de los casos, una prevalencia similar a la notificada previamente para el sur de Europa. La prevalencia de la hepatitis C en los pacientes con PCT es inferior en el norte de Europa (<20%). La esteatosis y el estrés oxidativo asociados a la hepatitis C pueden favorecer la generación mediada por hierro de especies de oxígeno reactivas y de un inhibidor de la UROD. La alteración en la regulación de la hepcidina que ocurre en la hepatitis C y en la hemocromatosis puede dar lugar al aumento de la absorción de hierro.

VIH Muchos informes sugieren que la infección por el VIH puede contribuir al desarrollo de PCT, aunque con menor frecuencia que la hepatitis C.

ETANOL Desde hace tiempo se reconoce la asociación entre el alcohol y la PCT, que puede ser explicada por la generación de especies de oxígeno activas, que pueden producir daño oxidativo, lesiones mitocondriales, depleción de glutatión reducido y de otras defensas antioxidantes, aumento de la producción de endotoxinas y activación de las células de Kupffer.

TABAQUISMO Y ENZIMAS CITOCROMO P450 El tabaquismo no ha sido estudiado en profundidad como factor de susceptibilidad, pero se asocia con frecuencia con el consumo de alcohol en los pacientes con PCT. Puede inducir las CIP hepáticas y estrés oxidativo. Se cree que las CIP hepáticas son importantes para oxidar el uroporfirinógeno y generar un inhibidor de la UROD (v. fig. 85-5). En la PCT humana se han implicado polimorfismos genéticos de CIP1a2 y 1A1. En varios estudios se observó que la frecuencia de un genotipo CIP1a2 inducible fue más frecuente en los pacientes con PCT que en los controles.

ESTADO ANTIOXIDANTE El déficit de ácido ascórbico contribuye al desarrollo de uroporfiria en modelos de laboratorio y quizás en pacientes con PCT. En una serie, la concentración plasmática de ascorbato se encontraba reducida de modo importante en el 84% de los pacientes con PCT. También se ha descrito una disminución de la concentración sérica de carotenoides, lo que sugiere aún más que el estrés oxidativo de los hepatocitos desempeña un papel importante en la PCT.

ESTRÓGENOS El uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos o el tratamiento de sustitución estrogénica posmenopáusico se asocian con frecuencia con la PCT (tipo 1 y 2) en las mujeres. La PCT en ocasiones se presenta durante el embarazo, aunque no se conoce si el riesgo es superior.

Manifestaciones clínicas

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS La PCT se reconoce fácilmente por las lesiones cutáneas ampollas y costrosas en el dorso de las manos, que son las partes más expuestas a la luz solar de todo el cuerpo, y algo menos en los antebrazos, la cara, las orejas, el cuello, las piernas y los pies. Las ampollas llenas de líquido suelen romperse y quedar denuddas o pueden volverse costrosas, cicatrizar lentamente e infectarse. Característicamente, la piel del dorso de las manos es friable, y los traumatismos leves pueden producir

ampollas o denudar la piel. La formación de vesículas puede verse precedida o seguirse de la aparición de placas blancas pequeñas, denominadas *milio*. La hipertricosis e hiperpigmentación facial también son frecuentes. La cicatrización grave y el engrosamiento de la piel expuesta a la luz solar pueden parecerse a la esclerodermia. En la biopsia cutánea se observa formación de ampollas subepidérmicas y depósito de material PAS-positivo alrededor de los vasos sanguíneos y material fibrilar fino en la unión dermoepidérmica, que puede relacionarse con la excesiva fragilidad cutánea. También se producen depósitos de IgG, otras inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos. Las lesiones cutáneas y los cambios histológicos no son específicos de la PCT. Los mismos hallazgos se observan en la PV y CPH, y se parecen a los de la PEC y la PHE, pero suelen ser menos graves. La PCT generalmente se presenta en adultos de edad media o avanzada. Se ha observado un comienzo más temprano en pacientes con mutaciones UROD o *HFE*. El inicio de la enfermedad en la infancia es raro, y sugiere mutaciones UROD heterocigotas o heterocigotas compuestas.

ALTERACIONES HEPÁTICAS La PCT casi siempre se asocia con alteraciones hepáticas inespecíficas, especialmente la elevación sérica de las transaminasas y la γ -glutamyltranspeptidasa, incluso en ausencia de un consumo excesivo de alcohol o de hepatitis C. La mayoría de los hallazgos histológicos, como la necrosis, la inflamación, el aumento del hierro y de la grasa son inespecíficos. Entre los hallazgos específicos se encuentran la fluorescencia roja del tejido hepático y las inclusiones aciculares, fluorescentes y birrefringentes que supuestamente son depósitos de porfirinas. En la microscopía electrónica estas inclusiones se localizan en los lisosomas y en las mitocondrias se observan inclusiones paracristalinas. La distorsión de la arquitectura lobular y la cirrosis son más frecuentes en los casos de enfermedad de larga evolución.

El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular es superior; en la PCT se han notificado incidencias del 4 al 47%. Estos tumores raramente contienen gran cantidad de porfirinas.

OTROS HALLAZGOS Y ASOCIACIONES La etiología de la eritrocitosis leve o moderada que se observa en algunos pacientes adultos no es bien conocida, aunque la enfermedad pulmonar crónica debida al tabaquismo puede influir. En los pacientes con factores genéticos predisponentes, como el déficit hereditario parcial de UROD o el genotipo *HFE* C282Y/C282Y, el inicio de los síntomas puede comenzar antes. La sobrecarga de hierro secundaria a enfermedades como la mielofibrosis y las nefropatías terminales puede asociarse a la PCT. La enfermedad puede ser especialmente grave en pacientes con enfermedad renal terminal, porque la falta de excreción urinaria da lugar a que la concentración plasmática de porfirinas sea mucho más elevada, y el exceso de porfirinas es difícil de eliminar por diálisis. La PCT es más frecuente de lo que cabría esperar en los pacientes con lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades inmunológicas.

Pruebas complementarias

En la PCT las porfirinas se acumulan en el hígado, principalmente en forma oxidada más que como porfirinógenos, lo que se traduce en la fluorescencia roja inmediata que se observa en el parénquima hepático. El acúmulo tiene lugar a lo largo de semanas o meses, y a continuación las porfirinas pueden aparecer en plasma y ser transportadas a la piel, produciendo fotosensibilidad. A diferencia de las porfirias hepáticas agudas, sólo se requiere un pequeño incremento en la síntesis de productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo y poco o ningún aumento de la ALAS1 hepática para explicar el aumento de la excreción de porfirinas en la PCT.

El déficit de UROD hepática produce un patrón complejo de exceso de porfirinas, que inicialmente se acumulan como porfirinógenos y a continuación son oxidadas no enzimáticamente para producir las porfirinas correspondientes (uro-, hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinas e isocoproporfirinas). La uroporfirina y la heptacarboxil porfirina predominan en la orina, con cantidades menores de coproporfirina y penta- y hexacarboxil porfirina. Una

vía que normalmente es menos importante se ve acentuada por el déficit de UROD; en ella, el pentacarboxil porfirinógeno es oxidado por la coproporfirinógeno oxidasa (CPO, la siguiente enzima de la vía) para formar isocoproporfirinógeno, un tetracarboxil porfirinógeno atípico. En comparación con los valores normales, las porfirinas urinarias se encuentran más aumentadas que las porfirinas fecales. Sin embargo, en la PCT la cantidad total de porfirinas excretadas en las heces supera a las eliminadas por la orina, y la excreción total de isómeros de tipo III (incluyendo isocoproporfirinas, que derivan principalmente de los isómeros de tipo III) es superior a la de isómeros de tipo I. Quizá por ser el uroporfirinógeno III el sustrato preferido de la UROD, en la PCT se acumula y se excreta más uroporfirinógeno I que III. La hepta- y la hexacarboxil porfirina son en su mayor parte isómeros III, y la pentacarboxil porfirina y la coproporfirina son mezclas aproximadamente iguales de isómeros I y III.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las porfirinas se encuentran siempre aumentadas en el plasma de pacientes con manifestaciones clínicas de PCT, por lo que la determinación de porfirinas totales en plasma es muy útil con fines de cribado. Un valor normal descarta la PCT y otras porfirias que producen lesiones cutáneas ampollas. Si se encuentran aumentadas, resulta útil determinar la máxima emisión de fluorescencia del plasma a pH neutro, porque un máximo próximo a los 619 nm es característico de la PCT (así como de la PEC y la CPH) y, lo que es más importante, excluye a la PV, que presenta una fluorescencia máxima muy diferente. El aumento de las porfirinas en orina, con predominio de la uroporfirina y de la heptacarboxil porfirina, es un signo confirmatorio. La determinación de las porfirinas urinarias resulta menos útil con fines de cribado inicial porque en las hepatopatías y en otras enfermedades se producen elevaciones inespecíficas, especialmente de coproporfirina. El ALA urinario puede encontrarse ligeramente aumentado y el PBG es normal.

La PCT familiar (tipo 2) puede diferenciarse de la forma esporádica (tipo 1) por la disminución de la actividad de la UROD eritrocítica (en el tipo 2), o de modo más fiable, si se encuentra la mutación *UROD* relacionada con la enfermedad. El tipo 3 se diferencia del tipo 1 únicamente por la existencia de PCT en un familiar. Los hallazgos bioquímicos de la PHE son similares a los de la PCT, pero con un incremento marcado adicional de la zinc protoporfirina eritrocítica.

La **seudoporfiria** (también conocida como pseudo-PCT) se presenta con lesiones cutáneas que se parecen mucho a las de la PCT, pero no se acompaña de elevaciones importantes de las porfirinas en plasma. En ocasiones se ven implicados fármacos fotosensibilizantes, como los antiinflamatorios no esteroideos. La PCT y la seudoporfiria pueden presentarse en pacientes con nefropatías terminales.

Complicaciones

Las ampollas cutáneas pueden romperse e infectarse, dando lugar a una celulitis. En los casos más graves en pacientes con nefropatías terminales, las infecciones repetidas pueden ser mutilantes, como en la PEC. La seudoesclerodermia, con cicatrización, contracción y calcificación de la piel y el tejido subcutáneo, es una complicación rara. Otras complicaciones son la hepatopatía grave y el carcinoma hepatocelular.

Tratamiento

La flebotomía y las dosis bajas de hidroxycloquina son dos formas de tratamiento eficaces y específicas. Los factores de susceptibilidad deben eliminarse cuando sea posible. El diagnóstico de PCT debe ser firme porque las enfermedades que producen lesiones cutáneas idénticas no responden a los tratamientos utilizados en la PCT. El tratamiento puede iniciarse generalmente tras demostrar el aumento de las porfirinas totales en plasma y una vez excluida la PV mediante el análisis del espectro de fluorescencia a pH neutro, mientras se obtienen los resultados de los estudios urinarios y fecales. El consumo de alcohol, estrógenos (en las mujeres) y el hábito tabáquico deben interrumpirse y se deben hacer análisis para

diagnosticar la existencia de hepatitis C, infección por VIH o mutaciones *HFE*. Algunos factores de susceptibilidad y el grado de sobrecarga de hierro, valorado por la concentración de ferritina sérica, influyen sobre la elección del tratamiento.

La flebotomía se considera el tratamiento estándar, y es efectiva tanto en niños como en adultos con PCT por reducir el contenido de hierro hepático. El tratamiento es guiado por la concentración de ferritina plasmática (o sérica) y la concentración de porfirina. Para evitar una anemia sintomática se deben controlar la hemoglobina y el hematocrito. En los adultos se extrae una unidad de sangre (alrededor de 450 ml) a intervalos de aproximadamente 2 semanas hasta alcanzar el objetivo de conseguir una concentración de ferritina sérica próxima al límite bajo de la normalidad (alrededor de 15 ng/ml). A menudo es suficiente con un total de 6-8 flebotomías. Después de alcanzar este objetivo, la concentración de porfirinas plasmáticas sigue disminuyendo desde los niveles previos al tratamiento (generalmente 10-25 µg/dl) hasta niveles inferiores al límite superior de la normalidad (aproximadamente 1 µg/dl), por lo general tras varias semanas más. El tratamiento se sigue de la desaparición gradual de las lesiones cutáneas, en ocasiones hasta de la esclerodermia. Las alteraciones de la función hepática pueden mejorar, y la siderosis hepática, las inclusiones aciculares y la fluorescencia roja del parénquima hepático desaparecerán. Aunque la remisión suele durar incluso aunque la concentración de ferritina recupere con el tiempo los valores normales, es aconsejable controlar los niveles de porfirinas y volver a realizar flebotomías si comienzan a incrementarse. Las infusiones de deferoxamina, un quelante del hierro, pueden emplearse cuando las flebotomías estén contraindicadas.

Cuando las flebotomías están contraindicadas o son mal toleradas, puede administrarse como alternativa hidroxycloquina a dosis bajas (o cloquina). Las dosis normales de estas 4-aminoquinolinas antipalúdicas aumentan la concentración de porfirinas urinarias y aumentan la fotosensibilidad en los pacientes con PCT, lo cual refleja la eliminación de porfirinas hepáticas. Esta respuesta se acompaña de lesión hepatocelular aguda, con fiebre, malestar general, náuseas y aumento de las transaminasas séricas, pero se sigue de la remisión completa de la porfiria. Estos efectos adversos de las dosis normales se evitan en gran parte con la administración de dosis bajas (100 mg de hidroxycloquina o 125 mg de cloquina, la mitad de un comprimido normal, dos veces a la semana), que puede mantenerse hasta que se normalicen las porfirinas urinarias o plasmáticas. Existe cierto riesgo de retinopatía, que puede minimizarse con la hidroxycloquina. No existen estudios prospectivos que comparen este tratamiento con la flebotomía. Las dosis bajas de cloquina no fueron eficaces en pacientes homocigotos para la mutación *C282Y* en el gen *HFE*. El mecanismo de acción de las 4-aminoquinolinas en la PCT es desconocido, pero es bastante específico, ya que estos fármacos no resultan útiles en otras porfirias.

En los pacientes con PCT y hepatitis C, la PCT debe tratarse en primer lugar, ya que esta enfermedad es más sintomática y puede tratarse de un modo más rápido y eficaz. El tratamiento de la PCT mediante flebotomía puede no ser posible una vez que el tratamiento con interferón-ribavirina se ve complicado por la aparición de anemia. Además, el tratamiento de la hepatitis C puede ser más eficaz una vez que se ha reducido el hierro.

La PCT a menudo es más grave y difícil de tratar en los pacientes con nefropatía terminal. Sin embargo, la administración de eritropoyetina puede corregir la anemia, movilizar el hierro y permitir las flebotomías en muchos casos. La mejoría tras el trasplante renal puede deberse en parte a la reanudación de la producción de eritropoyetina endógena.

Para la detección temprana del carcinoma hepatocelular se aconseja realizar en todos los pacientes con PCT pruebas de diagnóstico por imagen hepáticas y determinaciones de la α -fetoproteína sérica, cada 6-12 meses. El hallazgo de una actividad reducida de la UROD eritrocitaria o de una mutación *UROD* identifica a los pacientes con predisposición genética, lo que no altera el tratamiento, pero resulta útil para proporcionar consejo genético (v. más adelante).

Pronóstico

La PCT es la porfiria de más fácil tratamiento, y la remisión completa se consigue mediante flebotomías o dosis bajas de hidroxyclo-roquina. Existe poca información acerca del índice de recurrencias y el pronóstico a largo plazo. Existe un mayor riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular, y algunos factores de susceptibilidad, como la hepatitis C, pueden dar lugar a complicaciones, incluso una vez que la PCT se encuentre en remisión.

Prevención y consejo genético

Los pacientes con PCT pueden estar preocupados por el riesgo que pueden presentar otros miembros de la familia. Las mutaciones *UROD* hereditarias suelen ser detectables o pueden ser excluidas midiendo la actividad de la *UROD* eritrocítica, aunque los estudios de ADN son más sensibles. Los parientes de enfermos con mutaciones *UROD* poseen un riesgo superior de desarrollar la enfermedad, y pueden estar más motivados al abandono de conductas perjudiciales, como el consumo de alcohol y el tabaquismo o las prácticas asociadas al contagio de la hepatitis C y el VIH. Sin embargo, estos consejos deben darse a todos los pacientes. El hallazgo de mutaciones *HFE*, y especialmente la C282Y, debe dar lugar a la práctica de estudios de cribado en los familiares, algunos de los cuales pueden ser homocigotos para C282Y, lo que justificaría realizar controles de por vida de la concentración de ferritina sérica.

PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA

La porfiria hepatoeritropoyética (PHE) es la forma homocigota de la PCT familiar (tipo 2) y se parece clínicamente a la PEC. El exceso de porfirinas se origina principalmente en el hígado, con un patrón consistente con déficit grave de *UROD*. Esta rara enfermedad no presenta predilección por ninguna raza en particular.

Etiología

La PHE es un trastorno autosómico recesivo, aunque la mayoría de los pacientes ha heredado una mutación diferente de progenitores no emparentados. A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de las mutaciones, en la PCT familiar (tipo 2), la mayoría de las que producen PHE se asocian con la expresión de cierta actividad enzimática residual. Al menos un genotipo se asocia con la excreción predominante de pentacarboxil porfirina.

Patología y patogenia

En la PHE el exceso de porfirinas se origina principalmente en el hígado, aunque el incremento sustancial de la zinc protoporfirina eritrocítica indica que la vía de la biosíntesis del grupo hemo también se encuentra alterada en las células eritroides de la médula ósea. Aparentemente, los porfirinógenos se acumulan en la médula ósea, mientras la síntesis de hemoglobina es más activa y son metabolizados a protoporfirina una vez que dicha síntesis se ha completado. Las lesiones cutáneas se deben a la fotoactivación de las porfirinas en la piel, al igual que en otras porfirias cutáneas.

Manifestaciones clínicas

Al igual que la PEC, esta enfermedad suele manifestarse con lesiones cutáneas ampollasas, hipertrichosis, cicatrización y orina de color rojo en la lactancia o durante la infancia. Los cambios cutáneos esclerodermoides en ocasiones son importantes. Se han descrito casos leves poco frecuentes. Las enfermedades concurrentes que afectan a la función hepática pueden modificar la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, la hepatitis A hizo que la enfermedad se manifestase en un niño de 2 años, y el cuadro mejoró al recuperarse la función hepática.

Pruebas complementarias

Los hallazgos bioquímicos se asemejan a los de la PCT por la acumulación y excreción de uroporfirina, heptacarboxil porfirina e isocoprotoporfirina. Pero, además, se observa un aumento importante de la zinc protoporfirina eritrocítica.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La PHE se diferencia de la PEC por el aumento tanto de la uroporfirina y la heptacarboxil porfirina como de las isocoprotoporfirinas. En la PEC, el exceso de porfirinas eritrocíticas es fundamentalmente a costa de uroporfirina y coproporfirina en vez de protoporfirina. En la PPE, las lesiones cutáneas ampollasas son raras, el exceso de protoporfirina eritrocítica es de la forma libre y no de la que forma complejos con el zinc, y las porfirinas urinarias son normales.

Tratamiento y pronóstico

Evitar la exposición a la luz solar es muy importante en esta enfermedad, al igual que en la PEC. La administración de carbón vegetal por vía oral resultó útil en un caso grave asociado con diseritropoyesis. Las flebotomías son de escaso o ningún beneficio. El pronóstico depende de la gravedad del déficit enzimático y puede ser favorable si puede evitarse la luz solar. La transferencia genética mediada por retrovirus corrigió la porfiria en células linfoblastoides transducidas de pacientes con PHE, lo que sugiere que con el tiempo será posible disponer de tratamiento genético.

Prevención y consejo genético

Como parte del consejo genético a las familias afectadas, es posible diagnosticar la PHE intraútero, ya sea mediante el análisis de porfirinas en el líquido amniótico o mediante estudios de ADN.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA (CPH)

Esta porfiria hepática autosómica dominante se debe al déficit de coproporfirinógeno oxidasa (CPO). La enfermedad cursa con crisis agudas, al igual que la PAI. Puede existir fotosensibilidad cutánea, pero es mucho menos frecuente que en la PV. En la infancia pueden presentarse casos homocigotos, poco frecuentes.

Etiología

En todas las células estudiadas de pacientes con CPH se encuentra un déficit parcial (alrededor del 50%) de la actividad de la CPO. En los casos homocigotos el déficit es mucho más grave. La CPO humana es un dímero compuesto por subunidades de aproximadamente 39 kd, y no contiene metales ni grupos prostéticos. La enzima requiere oxígeno molecular y se localiza en el espacio intermembranoso mitocondrial. Un único sitio activo de la enzima cataliza la descarboxilación oxidativa de 2 de los 4 grupos de ácido propiónico del coproporfirinógeno III para formar los 2 grupos vinilos en las posiciones 2 y 4 de los anillos A y B, respectivamente, del protoporfirinógeno IX (v. fig. 85-1). La mayor parte del tricarbóxil porfirinógeno intermedio, denominado *harderoporfirinógeno*, no es liberado antes de sufrir la segunda descarboxilación y producir protoporfirinógeno IX. El coproporfirinógeno I no es un sustrato de esta enzima.

El gen de la CPO humana contiene 7 exones y se localiza en el cromosoma 3q12.1. Un solo promotor contiene elementos para la expresión de formas específicas de células eritroides y de gestión interna. En la CPH se han descrito diferentes mutaciones del gen de la CPO, con predominio de las mutaciones de sentido equivocado y ausencia de correlación entre fenotipo y genotipo. La *harderoporfiria*, una variante bioquímica autosómica recesiva de la CPH, se debe a mutaciones de la CPO que alteran la unión del sustrato, dando lugar a la liberación prematura de *harderoporfirinógeno*.

Epidemiología

La CPH es menos frecuente que la PAI y la PV, pero su prevalencia no se ha estimado en profundidad. La enfermedad no posee predilección por ninguna raza en particular. La CPH homocigota es poco frecuente y se manifiesta durante la infancia. La *harderoporfiria*, una variante de CPH distinguible bioquímicamente, se ha observado tanto en formas homoalélicas como heteroalélicas.

Patología y patogenia

El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse por la inducción de la *ALAS1* y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la *PBGD* hepática. La *ALAS1* hepática se

encuentra aumentada durante las crisis agudas, pero se normaliza cuando la enfermedad se encuentra latente y la excreción de precursores de porfirinas es normal. Como la concentración hepática de coproporfinógeno III es probablemente menor que la K_m de la CPO, es probable que la velocidad de la reacción esté determinada en parte por la concentración del sustrato. El sustrato coproporfinógeno parece perderse más fácilmente del hepatocito que, por ejemplo, el uroporfinógeno, en especial cuando la síntesis del grupo hemo es estimulada. En la CPH la coproporfirina y el coproporfinógeno son transportados a la bilis y se excretan por la orina, y no parecen acumularse en el hígado.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas son idénticos a los de la PAI, excepto porque las crisis son generalmente más leves y ocasionalmente aparecen lesiones cutáneas, que recuerdan a las de la PCT. Puede cursar con neuropatía motora grave y parálisis respiratoria. Al igual que otras porfirias agudas, la CPH casi siempre es latente antes de la pubertad y los síntomas son más frecuentes en mujeres adultas. Las crisis son precipitadas por los mismos factores que producen las crisis de PAI, como el ayuno, los anticonceptivos orales esteroideos y las elevaciones hormonales durante la fase luteínica del ciclo menstrual. Las hepatopatías concomitantes pueden aumentar la retención de porfirinas y la fotosensibilidad. El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular se encuentra aumentado, como en otras porfirias agudas.

Las características clínicas de la CPH homocigota o harderoporfirina, que se manifiesta al inicio de la infancia, pueden consistir en ictericia, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia y fotosensibilidad cutánea. Estos síntomas suelen ser bastante diferentes de los observados en los heterocigotos.

Pruebas complementarias

Los precursores porfirínicos ALA y PBG se encuentran aumentados durante las crisis agudas, pero pueden disminuir más rápidamente que en la PAI. Los aumentos importantes de coproporfirina III en orina y heces son más persistentes. En los casos homocigotos, la excreción de porfirinas puede encontrarse aumentada de manera más importante y se acompaña de elevaciones notables de la zinc protoporfirina eritrocitaria. La harderoporfirina se caracteriza por un aumento marcado de la excreción fecal de harderoporfirina (tricarboxil porfirina) y coproporfirina. La concentración de porfirinas plasmáticas suele ser normal o ligeramente aumentada.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de CPH se establece fácilmente en los pacientes con enfermedad clínicamente manifiesta, aunque la concentración urinaria de ALA, PBG y uroporfirina puede normalizarse más rápidamente que en la PAI. La coproporfirina III urinaria se encuentra aumentada. Las porfirinas urinarias, en especial la coproporfirina, pueden encontrarse elevadas en muchas enfermedades, como en hepatopatías, por lo que los incrementos leves pueden no ser clínicamente significativos y pueden conducir a un diagnóstico incorrecto de CPH. En la CPH las porfirinas fecales son principalmente coproporfirina (isómero III), mientras que en la PV la coproporfirina III y la protoporfirina a menudo se encuentran aumentadas aproximadamente en igual proporción. Las porfirinas plasmáticas suelen encontrarse en valores normales en la CPH y aumentadas en la PV.

La proporción entre coproporfirina III fecal y coproporfirina I es muy sensible para detectar heterocigotos latentes (especialmente adultos). Los análisis para la CPO, una enzima mitocondrial, requieren células como los linfocitos, y no se encuentran fácilmente disponibles. La identificación de una mutación CPO en un caso índice facilita mucho los estudios de cribado en los miembros de la familia.

Tratamiento y pronóstico

Las crisis agudas de CPH se tratan como las de la PAI, con hemina intravenosa. Se deben identificar y evitar los factores precipitantes. La colestiramina puede poseer cierto valor para el tratamiento de la

fotosensibilidad asociada a disfunción hepática. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Los análogos de la GnRH pueden ser efectivos para prevenir las crisis cíclicas. El pronóstico suele ser más favorable que el de la PAI.

Prevención y consejo genético

Son los mismos que para el resto de porfirias agudas.

PORFIRIA VARIEGATA (PV)

Esta porfiria hepática se debe al déficit de protoporfirinógeno oxidasa (PPO) y se hereda de modo autosómico dominante. La enfermedad se denomina *variegata* porque puede presentar manifestaciones neurológicas o cutáneas. También se conoce como *porfiria variegata*, *protocoproporfirina* y *porfiria genética sudafricana*. En la infancia existen casos raros sintomáticos de PV homocigota.

Etiología

La PPO se encuentra reducida a la mitad de los valores normales en todas las células estudiadas de pacientes con PV. La enzima se encuentra mucho más reducida en los casos raros de PV homocigota, en la que los progenitores presentan una actividad enzimática de aproximadamente la mitad de la normal.

La PPO humana es un homodímero que contiene FAD y se localiza en el lado citosólico de la membrana mitocondrial interna. Los dominios de unión a la membrana pueden acoplarse a la FeC humana, la siguiente enzima de la vía, que se localiza en el lado opuesto de la membrana. La PPO cataliza la oxidación del protoporfirinógeno IX a protoporfirina IX, por la eliminación de 6 átomos de hidrógeno (v. fig. 85-1). La enzima requiere oxígeno molecular. El sustrato se oxida con facilidad no enzimáticamente a protoporfirina en condiciones aeróbicas, o si se exporta al citosol, la PPO es muy específica por el protoporfirinógeno IX, y es inhibida por tetrapirroles, como el grupo hemo, la biliverdina y la bilirrubina, y ciertos herbicidas que causan acumulación de protoporfirina e inducen fototoxicidad en las plantas. La inhibición por la bilirrubina puede explicar la disminución de la actividad de la PPO en la enfermedad de Gilbert.

El gen de la PPO humana se localiza en el cromosoma 1q22-q23 y consiste en 12 exones codificantes y 1 no codificante. En diferentes tejidos se produce un solo transcrito de la PPO, pero las secuencias de unión de elementos transcripcionales putativos pueden permitir la expresión específica de células eritroides. En las familias con PV se han descrito numerosas mutaciones de la PPO. La mutación de sentido equivocado R59W es prevalente en Sudáfrica. No se han identificado correlaciones convincentes entre genotipo y fenotipo. Es más probable que las mutaciones de los casos homocigotos de PV codifiquen proteínas enzimáticas con actividad residual.

Epidemiología

En la mayoría de los países la PV es menos frecuente que la PAI. La mutación R59W es muy prevalente en la población blanca sudafricana (aproximadamente 3/1.000). Este ejemplo de deriva genética o «efecto fundador» se ha localizado en un varón o en su esposa, que emigraron desde Holanda a Sudáfrica en 1688. En Finlandia la prevalencia es de alrededor de 1,3/100.000, casi tan frecuente como la PAI.

Patología y patogenia

Las crisis agudas se presentan en una minoría (alrededor del 25%) de los pacientes con déficit heterocigoto de PPO, y a menudo pueden deberse al uso de fármacos, corticoides y factores nutricionales que desempeñan un papel patogénico en otras porfirias agudas. El protoporfirinógeno IX se acumula y se autooxida a protoporfirina IX. El coproporfirinógeno III puede acumularse, debido a la asociación funcional estrecha entre la PPO de la membrana mitocondrial interna y la CPO del espacio intermembranoso. El contenido de porfirinas hepático no se encuentra incrementado. El aumento de las porfirinas plasmáticas consiste en conjugados porfirinas-péptidos,

que pueden formarse a partir de protoporfirínogeno. El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse, al igual que en la CPH, por la inducción de la ALAS1 por factores precipitantes, y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD hepática. Además, la PBGD es inhibida por el protoporfirínogeno, el sustrato de la PPO.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas se manifiestan en algunos heterocigotos después de la pubertad. Los síntomas neurovisceral se presentan como crisis agudas idénticas a las de la PAI, pero generalmente más leves y a menudo su desenlace no suele ser mortal. Los fármacos, los corticoides y las alteraciones nutricionales, como el ayuno, que son nocivas en la PAI, también pueden inducir crisis de PV. Las crisis se presentan por igual en varones y mujeres, al menos en Sudáfrica. La fragilidad cutánea, las vesículas, las ampollas, la hiperpigmentación y la hipertricosis en las zonas expuestas al sol son mucho más frecuentes que en la CPH. Pueden presentarse con independencia de los síntomas neurovisceral, y su duración puede ser mayor. Los anticonceptivos orales pueden precipitar las manifestaciones cutáneas. Las crisis agudas se han vuelto menos comunes y las manifestaciones cutáneas son con más frecuencia la forma de presentación inicial, lo que puede deberse al asesoramiento y diagnóstico más precoz. El riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular está incrementado.

Los síntomas de la PV homocigota comienzan en la lactancia o en la infancia. Estos niños suelen sufrir fotosensibilidad grave, síntomas neurológicos, convulsiones, alteraciones del desarrollo y, en ocasiones, retraso del crecimiento, pero no sufren crisis agudas.

Pruebas complementarias

El ALA y PBG urinario y la uroporfirina se encuentran aumentados durante las crisis agudas, pero a menudo en valores inferiores a los de la PAI. Durante la fase de remisión estos compuestos se encuentran en valores normales o sólo ligeramente aumentados. Las porfirinas plasmáticas, la coproporfirina III urinaria y la coproporfirina III y la protoporfirina fecales se encuentran aumentadas de modo más persistente durante las crisis. Los niveles de zinc protoporfirina eritrocítica se encuentran muy aumentados en la PV homocigota, y pueden encontrarse ligeramente aumentados en los casos heterocigotos.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La PV es fácilmente distinguible de la PAI y de la CPH, que también cursan con crisis agudas y elevaciones del PBG. El análisis de las porfirinas plasmáticas resulta especialmente útil, porque en la PV las porfirinas plasmáticas se encuentran estrechamente unidas a proteínas, lo que produce un espectro de emisión de fluorescencia característico a pH neutro. Las porfirinas fecales se encuentran elevadas, con cantidades aproximadamente iguales de coproporfirina III y protoporfirina. En los casos de PV asintomáticos, la detección fluorométrica de porfirinas plasmáticas es más sensible que el análisis de porfirinas en heces. El análisis de la PPO en células que contengan mitocondrias, como los linfocitos, es sensible para identificar portadores asintomáticos, pero no están disponibles en todos los centros. El conocimiento de la mutación PPO en un caso índice permite la identificación de los parientes que son portadores de la misma mutación.

Tratamiento

Las crisis agudas se tratan como las de la PAI. La hemina es beneficiosa en las crisis agudas, pero no para los síntomas cutáneos. La protección de la luz solar es importante en los pacientes con síntomas cutáneos, y se recomiendan las prendas de vestir de manga larga, guantes, sombreros de ala ancha y filtros de protección solar opacos. La exposición a la luz ultravioleta de luz de onda corta, que no excita las porfirinas, puede aumentar la pigmentación cutánea y proporcionar cierta protección. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Resultan sorprendentes los casos notificados en los que el carbón vegetal activado administrado por vía oral aumentó los niveles de porfirinas y empeoró las manifestaciones cutáneas.

Pronóstico y prevención

El mejor pronóstico de los pacientes con PV puede atribuirse a las mejoras terapéuticas, al diagnóstico más temprano y a la detección de los casos latentes. Al igual que en la PAI, las crisis agudas cíclicas en las mujeres pueden evitarse con análogos de GnRH. El diagnóstico de PV o de cualquier otra porfiria aguda no debería dificultar la obtención de seguros, porque el pronóstico suele ser favorable tras el diagnóstico.

Consejo genético

Es igual al del resto de porfirias agudas.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA (PPE)

En esta enfermedad autosómica recesiva se acumula protoporfirina debido al déficit pronunciado de FeC, la última enzima de la vía de síntesis del grupo hemo. La PPE se denomina en ocasiones *protoporfirina* o *protoporfirina eritrohepática*, aunque el hígado no contribuye sustancialmente a la producción del exceso de protoporfirina en los casos no complicados.

Etiología

La FeC, la enzima deficitaria en la PPE, cataliza el último paso de la síntesis del grupo hemo, que consiste en la inserción de iones ferrosos (Fe^{2+}) en la protoporfirina IX (v. fig. 85-1). La enzima también se conoce como *hemo sintetasa* o *protohemo ferroliasa*. La enzima humana es un dímero, y cada homodímero contiene un grupo $[2Fe-2S]$, que puede poseer un papel en la conexión entre los homodímeros. La FeC se encuentra en la membrana mitocondrial interna, y su sitio activo está expuesto a la matriz mitocondrial. Puede asociarse con el complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y el sustrato de hierro ferroso puede producirse mediante oxidación por la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH). La FeC es específica de la forma reducida del hierro, pero puede catalizar otros metales, como el Zn^{2+} y el Co^{2+} , y otras dicarboxil porfirinas. En la PPE, la acumulación de protoporfirina libre más que de zinc protoporfirina indica que la síntesis de la última depende de la actividad *in vivo* de la FeC.

El gen de la FeC humana se localiza en el cromosoma 18q21.3, posee una sola secuencia promotora y contiene 11 exones. Se han descrito dos ARNm de alrededor de 1,6 y 2,5 kb, lo que puede explicarse por el uso de 2 señales de poliadenilación alternativas. El transcrito de mayor tamaño es más abundante en las células eritroides murinas, lo que sugiere la regulación específica de la FeC por las células eritroides. En la PPE se han descrito distintas mutaciones de la FeC, como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado, de empalme, deleciones grandes y pequeñas y una inserción.

Para que la enfermedad se exprese se requiere la herencia de 2 alelos asociados con la disminución de la actividad de la FeC, lo que es consistente con actividades de FeC tan bajas como del 15-25% de la actividad normal en los pacientes con PPE. En la mayoría de los pacientes, una mutación incapacitante de 1 alelo FeC se combina con un polimorfismo común que afecta al otro alelo, lo que produce cantidades de la enzima menores de las normales. Este polimorfismo de nucleótido simple intrónico, IVS3-48T>C, resulta en la expresión de un ARNm de empalme aberrante que es degradado por un mecanismo de desintegración del ARN mediado por una mutación sin sentido, que disminuye el nivel de estado estable del ARNm de la FeC. El polimorfismo IVS3-48T>C por sí mismo no produce la enfermedad, ni siquiera en los casos homocigotos. En unas pocas familias se han encontrado 2 mutaciones graves de la FeC. La PPE con herencia autosómica recesiva ocurre de modo natural en modelos bovinos y murinos.

Una variante clínicamente indistinguible de la PPE se ha asociado con deleciones de ganancia de función en el último exón de la ALAS2. Estas lesiones delecionan los últimos 10-20 aminoácidos del polipéptido ALAS2 y aparentemente vuelven a la enzima más estable. La protoporfirina libre predomina en los eritrocitos en estos casos, pero como la actividad de la FeC es normal, la proporción de zinc protoporfirina es mayor que en la PPE clásica.

La PPE en ocasiones se asocia con síndromes mielodisplásicos y la expansión de un clon de células hematopoyéticas con delección de 1 alelo *FeC*. En estos casos la enfermedad se manifiesta tardíamente.

Epidemiología

La PPE es la tercera porfiria más frecuente, aunque su prevalencia no se conoce con exactitud (v. tabla 85-2). La enfermedad se ha descrito principalmente en la población blanca, pero se presenta también en otras razas. La variante de unión IVS3-48T>C es frecuente en los blancos y en los habitantes del este asiático, pero es raro en los africanos, lo que sería predictivo de una prevalencia más baja de la enfermedad en los pacientes de origen africano. La PPE es la porfiria más frecuente en la población pediátrica, pero a menudo no se diagnostica hasta la vida adulta.

Patología y patogenia

En los pacientes con PPE, el déficit de *FeC* afecta a todos los tejidos, pero se cree que el origen del exceso de porfirinas se encuentra en los reticulocitos de la médula ósea. Parte de las mismas alcanza la circulación y llega a la piel. Los eritrocitos circulantes ya no sintetizan grupo hemo o hemoglobina, pero contienen un exceso de protoporfirina libre, que también contribuye. En la variante de PPE debida a delecciones terminales en el exón 11 de la *ALAS2*, existe hiperproducción de todos los intermediarios del grupo hemo que terminan acumulándose en los eritroblastos de la médula ósea como protoporfirina. En la variante no existe déficit de *FeC*, y esta enzima que la parte del exceso de protoporfirina con zinc. En esta enfermedad también se ha descrito un transcrito de mitoferrina unido de modo aberrante, que limita el transporte de hierro hacia el interior de la mitocondria. El hígado funciona como un órgano excretor del exceso de porfirinas más que como una fuente importante de las mismas. El déficit de *FeC* en la piel y el hígado puede ser importante, ya que los estudios de trasplante de tejido en los ratones sugieren que la fotosensibilidad cutánea y la lesión hepática sólo se producen cuando existe déficit de *FeC* en estos tejidos.

Los pacientes con PPE presentan una sensibilidad máxima a la luz de 400 nm, lo que corresponde a la denominada banda de Soret (el pico estrecho de absorción máxima característico de la protoporfirina y otras porfirinas). Al absorber la luz, las porfirinas alcanzan un estado de energía excitada y liberan energía en forma de fluorescencia, oxígeno singlet y otras especies de oxígeno reactivas. El daño tisular se acompaña de peroxidación lipídica, oxidación de aminoácidos, entrecruzamiento de proteínas en las membranas celulares y lesión de las células endoteliales de los capilares. Dicho daño puede estar mediado por la fotoactivación del sistema del complemento y la liberación de histamina, cininas y factores quimiotácticos. El daño agudo repetido produce engrosamiento de las paredes vasculares y depósitos perivasculares por el acúmulo de componentes séricos. El depósito de material amorfo que contiene inmunoglobulinas, componentes del complemento, glucoproteínas, glucosaminoglucanos ácidos y lípidos alrededor de los vasos sanguíneos se produce en la dermis superior.

Existen pocos indicios de que en la PPE exista hemólisis o alteraciones de la eritropoyesis. Sin embargo, con frecuencia existe anemia leve con microcitosis, hipocromía y reticulocitosis. En la médula ósea de algunos pacientes se observa acúmulo de hierro en los eritroblastos y sideroblastos en anillo. La disminución de la saturación de la transferrina puede sugerir un déficit de hierro, pero la concentración sérica de ferritina y los receptores de transferrina suelen ser normales. El estado del hierro debe determinarse detalladamente en los pacientes con PPE, teniendo en cuenta que el déficit de hierro puede producir un mayor aumento de la protoporfirina y eleva el riesgo de colestasis.

La lesión hepática que se desarrolla en una pequeña proporción de pacientes con PPE se atribuye al exceso de protoporfirina, que es colestásica, no es hidrosoluble y se excreta sólo mediante captación hepática y excreción biliar. Parte puede ser reabsorbida por el intestino y alcanzar la circulación enterohepática. En la colestasis, el exceso de protoporfirina que se acumula en el hígado puede formar estructuras cristalinas en los hepatocitos y alterar la función mitocondrial.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas debidos a la fotosensibilidad cutánea comienzan en la infancia, y consisten en dolor, enrojecimiento y prurito que se manifiestan minutos después de la exposición a la luz solar. La tumefacción, que puede parecerse al edema angioneurótico, se denomina *urticaria solar*. Los síntomas suelen empeorar en la primavera y el verano. Pueden presentarse petequias y lesiones purpúricas, pero no suelen aparecer ampollas. Los cambios crónicos pueden consistir en liquenificación, seudovesículas coriáceas, estriación labial y cambios ungueales, pero los cambios de pigmentación y la cicatrización pronunciada son poco frecuentes. Aunque los hallazgos físicos de la PPE no sean graves, los síntomas afectan de manera importante la calidad de vida, más que en la PCT y la PV. La asociación entre la PPE autosómica recesiva y la queratodermia palmar estacional carece de explicación. La neuropatía se presenta sólo en algunos pacientes con descompensación hepática grave.

A menos que se produzcan complicaciones hepáticas o de otro tipo, la concentración de protoporfirina y los síntomas de fotosensibilidad se mantienen muy estables durante muchos años en la mayoría de los pacientes. En la PPE los factores que empeoran las porfirias hepáticas tienen poca o ninguna importancia. Se ha descrito una hipertrigliceridemia leve inexplicada. La concentración de protoporfirina eritrocítica puede disminuir y la tolerancia a la luz solar puede mejorar en el embarazo, lo que carece de explicación.

Pruebas complementarias

La concentración de protoporfirina, principalmente en su forma libre, se encuentra muy aumentada en los eritrocitos circulantes de los pacientes con PPE. En una variante de PPE debida a delecciones del exón 11 de la *ALAS2* existe un aumento de la zinc protoporfirina y de la protoporfirina libre, aunque la forma libre sigue siendo la que predomina. La protoporfirina también se encuentra aumentada en la médula ósea, el plasma, la bilis y las heces. En los casos de PPE no complicados las otras porfirinas y sus precursores se encuentran normales.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PPE se confirma principalmente por el hallazgo de una concentración notablemente aumentada de protoporfirina eritrocítica, principalmente en su forma libre, sin formar complejos con zinc. La concentración de zinc protoporfirina eritrocítica se encuentra aumentada en algunas porfirias homocigotas, en los déficits de hierro, el saturnismo, la anemia de las enfermedades crónicas, los trastornos hemolíticos y muchos otros trastornos eritrocíticos. Como muchas de las técnicas que estudian la protoporfirina eritrocítica o «protoporfirina eritrocítica libre» miden la protoporfirina libre o la unida a zinc, y las técnicas específicas que miden las protoporfirinas libres no unidas a metales se encuentran menos disponibles, los estudios que encuentran elevaciones de la protoporfirina eritrocítica deben ser interpretados con precaución.

En la PPE, la concentración plasmática de porfirina total a menudo se encuentra menos aumentada que en otras porfirias cutáneas, y puede ser normal. Se debe tener mucho cuidado para evitar la exposición a la luz solar durante el procesamiento de la muestra, porque en la PPE las porfirinas plasmáticas son particularmente sensibles a la fotodegradación. La concentración de porfirinas urinarias y de sus precursores no se encuentra elevada.

La medición de la actividad de la *FeC* requiere células que contengan mitocondrias y la técnica no se encuentra disponible con facilidad. Para identificar variantes de PPE es importante la demostración de una proporción mayor a la esperada de zinc protoporfirina (más del 15% del total) en los hematíes. Los estudios de ADN cada vez son más importantes para confirmar las mutaciones *FeC* o *ALAS2* y con fines de consejo genético.

Los datos que deben hacer sospechar una hepatopatía protoporfírica potencialmente mortal son la alteración importante de las pruebas de función hepática, la elevación de los niveles plasmáticos y eritrocitarios de protoporfirina y el empeoramiento de la fotosensibilidad. En este contexto el aumento de porfirinas urinarias, coproporfirina especialmente, puede deberse a la disfunción hepática.

Complicaciones

Los cálculos biliares que contienen protoporfirina en ocasiones son sintomáticos y precisan colecistectomía. La hepatopatía se presenta en menos del 5% de los pacientes con PPE, incluidos niños, y puede volverse crónica o progresar rápidamente a la muerte por insuficiencia hepática. La enfermedad hepática es, en ocasiones, la principal forma de presentación de la PPE. El dolor en la región abdominal superior puede indicar obstrucción biliar, y una laparotomía para excluir esta posibilidad puede ser innecesaria y perjudicial. Las condiciones concurrentes que afectan la función hepática, como la hepatitis vírica, el consumo de alcohol, el déficit de hierro, el ayuno o los anticonceptivos orales esteroides, pueden intervenir. En la histología hepática puede observarse un depósito marcado de protoporfirina en los hepatocitos y los canalículos biliares. Los pacientes con insuficiencia hepática protoporfírica, que representa un fenotipo grave, poseen con mayor frecuencia «mutaciones nulas» y el alelo de hipoxpresión IVS3-48T>C, pero algunos pueden poseer 2 alelos mutados. Los pacientes con PPE debida a delecciones del exón 11 de la ALAS2 también tienen riesgo de insuficiencia hepática. La médula ósea es probablemente la principal fuente de protoporfirina, incluso en los pacientes con PPE e insuficiencia hepática.

Tratamiento

La exposición a la luz solar debe evitarse, lo que se ve facilitado por el uso de prendas de tejido tupido. En algunos pacientes el betacaroteno oral produce una mejoría clínica y una mayor tolerancia a la luz, generalmente 1-3 meses después de comenzar el tratamiento. En la mayoría de los adultos la dosis de 120-180 mg/día mantiene la concentración sérica de caroteno en los límites recomendados de 600-800 mg/dl, pero pueden ser necesarias dosis de hasta 300 mg/día. Es de esperar que aparezca decoloración cutánea leve debido a la carotinemia. El fármaco recomendado es Solatene (Tishcon), que fue diseñado inicialmente para el tratamiento de esta enfermedad, a diferencia de los productos nutricionales que están menos estandarizados. El betacaroteno puede inhibir al oxígeno singlet o a los radicales libres, pero no altera de modo considerable la concentración de porfirinas circulantes. La mejor tolerancia a la luz solar puede dar lugar al bronceado de la piel, que proporcionará protección adicional. La cisteína oral también puede inhibir a las especies de oxígeno excitadas, y se ha observado que en la PPE aumenta la tolerancia a la luz solar.

Las medidas para oscurecer la piel también pueden resultar de utilidad. Esto puede lograrse mediante fototerapia con UV-B de banda estrecha o con productos tópicos como la dihidroxiacetona o la lausona (naftoquinona). Se espera que un análogo sintético de la hormona estimulante de melanocitos aumente la tolerancia a la luz solar en la PPE. Se debe evitar la restricción calórica y los fármacos o preparaciones hormonales que alteren la función excretora hepática, y el déficit de hierro debe corregirse en caso de existir. Se recomienda administrar suplementos de vitamina D y vacunar frente a la hepatitis A y B.

El tratamiento de la hepatopatía protoporfírica debe individualizarse y los resultados no son predecibles. El ácido ursodesoxicólico puede ser de cierta utilidad en las fases iniciales. La colestiramina o el carbón vegetal activado pueden interrumpir la circulación enterohepática de protoporfirina, estimula su excreción fecal y reduce el contenido hepático de protoporfirina. La esplenectomía puede ser beneficiosa cuando la PPE se complica con hemólisis y esplenomegalia. La resolución espontánea puede ocurrir, en especial si intervienen otras causas de hepatopatía reversible, como hepatitis viral o consumo excesivo de alcohol. En los pacientes con descompensación hepática grave puede resultar beneficioso el tratamiento combinado con plasmaféresis, transfusiones para suprimir la eritropoyesis, hemina intravenosa para suprimir la producción de protoporfirina eritroide y hepática, ácido ursodesoxicólico, vitamina E y colestiramina.

Los pacientes con PPE y hepatopatía, tras recibir transfusiones o un trasplante hepático, desarrollan una neuropatía motora parecida a la observada en las porfirias agudas, que en ocasiones es reversible. Las luces artificiales, como las luces del quirófano utilizadas

durante el trasplante hepático u otra cirugía, pueden producir fotosensibilidad grave, con quemaduras cutáneas y peritoneales extensas y fototraumatismo de los eritrocitos circulantes.

El trasplante hepático puede considerarse si la hepatopatía continúa progresando. Aunque la hepatopatía puede recurrir en el hígado trasplantado debido a la producción continuada de un exceso de protoporfirina por parte de la médula ósea, los resultados son comparables a los del trasplante en otros tipos de hepatopatías. Tras el trasplante hepático también debe considerarse el trasplante de médula ósea (TMO) si existe un donante compatible.

Pronóstico

Los pacientes con PPE típica sufren fotosensibilidad a lo largo de toda la vida, pero por lo demás, su esperanza de vida es normal. La hepatopatía protoporfírica a menudo es mortal; sin embargo, su incidencia es baja.

Prevención

Los síntomas pueden prevenirse evitando la luz solar. La evitación de agentes que puedan producir daño hepático puede contribuir a prevenir las complicaciones hepáticas.

Consejo genético

Los estudios de ADN para identificar las mutaciones FeC, el frecuente alelo mutante hipoxpresante IVS3-48T>C o las delecciones del exón 11 de la ALAS2 son cada vez más importantes para el consejo genético. La PPE puede mejorar durante el embarazo. En la PPE clásica, los estudios de ADN en ambos progenitores pueden predecir el riesgo que tiene un hijo de padecer PPE.

PORFIRIA DUAL

La *porfiria dual* hace referencia a pacientes con porfiria que presentan déficit de más de una enzima de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Un patrón poco común de porfirinas y de sus precursores puede sugerir la presencia de déficit de 2 enzimas. Las mutaciones de 2 enzimas de la vía del grupo hemo se han documentado tan sólo en 2 pacientes con porfiria. Uno se presentó con un cuadro de porfiria aguda y presentaba mutaciones heterocigotas en los genes *CPO* y *ALAD*. El otro presentaba síntomas de PAI y PCT y se encontraron mutaciones *PBGD* y *UROD*. En otros casos descritos el déficit de una o ambas enzimas se determinó mediante mediciones enzimáticas.

PORFIRIA DE ORIGEN TUMORAL

En muy raras ocasiones los tumores hepatocelulares contienen, y se cree que producen, cantidades elevadas de porfirinas, pero son casos que no se han estudiado en profundidad. Los carcinomas hepatocelulares que complican la PCT y las porfirias hepáticas agudas generalmente no son tumores que contengan cantidades elevadas de porfirinas. En pacientes con síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos pueden desarrollarse porfirias eritropoyéticas con el paso del tiempo, debido a la expansión clonal de células eritroides que contiene un déficit enzimático específico.

BIBLIOGRAFÍA General

- Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, et al, editor: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemias and the porphyrias. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editors: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, ed 8, vol II: New York, 2001, McGraw-Hill, pp 2991-3062.
- Puy H, Gouya L, Deybach JC: Porphyrias, *Lancet* 375:924-934, 2010.
- Sarkany RP: Making sense of the porphyrias, *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 24:102-108, 2008.

Seth AK, Badminton MN, Mirza D, et al: Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transpl* 13:1219-1227, 2007.

Porfirias agudas

Akagi R, Kato N, Inoue R, et al: δ -Aminolevulinatase (ALAD) porphyria: the first case in North America with two novel ALAD mutations, *Mol Genet Metab* 87:329-336, 2006.

Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias, *Ann Intern Med* 142:439-450, 2005.

Solis C, Martínez-Bermejo A, Naidich TP, et al: Acute intermittent porphyria: studies of the severe homozygous dominant disease provide insights into the neurologic attacks in acute porphyrias, *Arch Neurol* 61:1764-1770, 2004.

Porfiria eritropoyética congénita

Dupuis-Girod S, Akkari V, Ged C, et al: Successful match-unrelated donor bone marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease), *Eur J Pediatr* 164:104-107, 2005.

Hallai N, Anstey A, Mendelsohn S, et al: Pregnancy in a patient with congenital erythropoietic porphyria, *N Engl J Med* 357:622-623, 2007.

Phillips JD, Steensma DP, Pulsipher MA, et al: Congenital erythropoietic porphyria due to a mutation in GATA1: the first trans-acting mutation causative for a human porphyria, *Blood* 109:2618-2621, 2007.

Porfiria cutánea tarda

Ajioka RS, Phillips JD, Weiss RB, et al: Down-regulation of hepcidin in porphyria cutanea tarda, *Blood* 112:4723-4728, 2008.

Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, et al: A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:5079-5084, 2007.

Remenyik E, Lecha M, Badenas C, et al: Childhood-onset mild cutaneous porphyria with compound heterozygotic mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase gene, *Clin Exp Dermatol* 33:602-605, 2008.

Protoporfiria eritropoyética

Goodwin RG, Kell WJ, Laidler P, et al: Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells, *Blood* 107:60-62, 2006.

Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, et al: An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria, *N Engl J Med* 360:306-307, 2009.

Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, et al: Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life, *Br J Dermatol* 155:574-581, 2006.

Holme SA, Whatley SD, Roberts AG, et al: Seasonal palmar keratoderma in erythropoietic protoporphyria indicates autosomal recessive inheritance, *J Invest Dermatol* 129:599-605, 2009.

Holme SA, Worwood M, Anstey AV, et al: Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyria, *Blood* 110:4108-4110, 2007.

Minder EI, Schneider-Yin X, Steurer J, et al: A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 55:84-97, 2009.

Rand EB, Bunin N, Cochran W, et al: Sequential liver and bone marrow transplantation for treatment of erythropoietic protoporphyria, *Pediatrics* 118:e1896-e1899, 2006.

Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload, *Am J Hum Genet* 83:408-414, 2008.