



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE FORMACIÓN ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA Y
VENEREOLÓGÍA
CLÍNICAS MEDICOQUIRÚRGICAS INTEGRADAS EN DERMATOLOGÍA
MÓDULO MEDICINA INTERNA

PORFIRIAS CUTÁNEAS.

Residente: Nicolás Moya G.
Tutor: Dr. Fernando Valenzuela.
Coordinadoras Modulo: Dra. Perla Calderón.

INTRODUCCIÓN:

Las porfirias (P) son enfermedades ocasionadas por el déficit de alguna de las enzimas de la cadena metabólica del grupo Hemo lo que determina una hiperproducción de porfirinas (Pfs). Porfiria y porfirinas son palabras que derivan del griego porphyros = rojo, por su característica fluorescencia roja con luz de 400-410 nanómetros (banda de Soret).

Si bien el Hemo se sintetiza en todas las células del organismo para sus funciones respiratorias y de óxido-reducción, principalmente se genera en las células eritropoyéticas para la síntesis de la hemoglobina y en las del parénquima hepático para la síntesis de los citocromos y de las hemoproteínas.

En función de la enzima afectada, y de las Pfs formada en exceso, la P resultante puede cursar con sintomatología cutánea (hiperfragilidad o fotosensibilidad cutáneas) o extracutánea (crisis agudas viscerales y neurológicas).

La causa de la alteración enzimática puede ser debida a factores genéticos (mutaciones o deleciones que pueden transmitirse de forma heterocigota, homocigota o doble heterocigota) y factores adquiridos (agentes tóxicos, infecciones víricas como hepatitis C ó virus de la inmunodeficiencia humana).

Las formas graves pueden conducir a mutilaciones faciales y de las extremidades y/o a complicaciones extracutáneas importantes (anemia hemolítica o falla hepática agudo).

El diagnóstico de las P requiere estudios bioquímicos, enzimáticos y a veces genéticos.

El tratamiento de las P varía según la forma de la que se trate. Se emplean desde medidas convencionales clásicas (fotoprotección, flebotomía, antipalúdicos orales) hasta el trasplante de hígado y de médula ósea. Es posible llevar a cabo el diagnóstico prenatal de las formas graves de P y se ha avanzado en las bases del tratamiento mediante la biología molecular.

BIOSÍNTESIS DE PORFIRINAS-HEMO.

La biosíntesis del grupo Hem está controlada por 8 enzimas intracelulares, siendo sintetizado por todas las células del cuerpo, pero los principales sitios de síntesis son la médula ósea (80%), donde se usa para la producción de hemoglobina y en el hígado (15%) principalmente para la producción de citocromo P450 y catalasas. La enzima Ácido- δ -aminolevulinico (ALA) sintetasa o sintasa, Coproporfirinogeno oxidasa, Protoporfirinogeno oxidasa y Ferroquelatasa son mitocondriales, mientras que ALA deshidratasa, Porphobilinogeno desaminasa, Uroporfirinogeno III sintetasa y Uroporfirinogeno decarboxilasa son citosólicas.

El primer paso en la síntesis del grupo Hem es la condensación de glicina y succinil CoA para formar ALA, reacción catalizada por ALA sintetasa, enzima regulada por el grupo Hem; existen dos formas de ALA sintetasa la 1 (ubícua) y 2 (eritroide). El Hem inhibe la ALA sintetasa 1 por retroalimentación negativa, mientras que la regulación positiva puede ser por fármacos lipofílicos, déficit de glucosa y déficit de Hem. Es importante destacar que normalmente los metabolitos intermediarios son excretados en pequeñas cantidades, y en general se excreta más ALA y PBG que porfirinas (los porfirinógenos se auto-oxidan y eliminan como porfirinas). ALA, PBG y porfirinógenos son incoloros y no fluorescen.

PATOGENIA E HISTOPATOLOGIA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS.

La absorción de energía lumínica convierte a las porfirinas en moléculas excitadas, con una redistribución de electrones en orbitas de energía superior. La transmisión de esta energía al oxígeno molecular condiciona la formación de radicales libres de oxígeno, que tienen un gran papel en la fototoxicidad inducida por las porfirinas, cuando se depositan en la piel se produce una activación de la cadena del complemento, de los mastocitos y fibroblastos dérmicos. La liberación de diversas proteasas, así como agentes vasoactivos y de factores quimiotácticos ocasiona las lesiones cutáneas características de estas enfermedades. Esta reacción inflamatoria es especialmente importante en la Protoporfiria eritropoyética (PPE), explicando su naturaleza inflamatoria y dolor del cuadro cutáneo. Se ha demostrado in vitro que una proteasa semejante a la quimiotripsina procedente de los mastocitos puede inducir a la

separación dermoepidérmica a nivel de la lamina lucida, que es la zona lesional demostrada en la PCT. La diferente localización tisular de las porfirinas según su solubilidad condiciona la estructura celular que se lesiona en primer lugar. La protoporfirina tienen gran afinidad por estructuras celulares ricas en lípidos, especialmente las membranas celulares, y las porfirina hidrocarboxílicas que son hidrofílicas, son más eficaces atacando dianas del citoplasma.

La histopatología de lesiones en piel no es necesaria para el diagnóstico, pero las biopsias cutáneas evidencian un estrato córneo compacto, con epitelio necrótico, escaso infiltrado linfocítico y elastosis actínica en la porción superior. Los «cuerpos oruga» son característicos de la PCT: glóbulos eosinofílicos lineales PAS positivos en la epidermis suprayacente a la zona de desprendimiento subepidérmico en bloque. Se observan papilas dérmicas subyacentes onduladas o en «base festoneada», con infiltrado inflamatorio escaso en dermis superior y depósito de material hialino PAS positivo perivascular en la dermis profunda de lesiones crónicas. Las placas esclerodermiformes se diferencian de la esclerodermia por un menor número de mastocitos y una disposición más compacta del colágeno en esta última. A la inmunofluorescencia directa (IFD) se visualiza depósito de IgG, IgM y complemento en la membrana basal y alrededor de los vasos de la dermis superior, pero esta técnica no se hace de rutina para el DIAGNÓSTICO.

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS.

Las porfirias pueden clasificarse en función de diversos parámetros: el lugar donde se sintetizan las porfirinas, la herencia, la deficiencia enzimática o la clínica. En este seminario nos basaremos en la clasificación clínica, debido a su facilidad en la comprensión del tema.

CLASIFICACION BASADA EN LA CLÍNICA		
A. Porfirias Agudas (PA) → Sin manifestaciones cutáneas.	B. Porfirias Cutáneas (PC)	C. Porfirias Mixtas (PM) → Presentan características de PA y de ambos grupos de PC).
1. Porfiria Aguda Intermitente (PAI) 2. Porfiria por deficiencia en ALA-D (D-ALA-D)	I) Con síndrome agudo fotosensibilidad y dolor agudo: 1. Protoporfiria Eritropoyética (PPE) II) Con síndrome subagudo de hiperfragilidad cutánea y formación de vesículas: 1. Porfiria Cutánea Tarda (PCT) 2. Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC) 3. Porfiria Hepatoeritropoyética (PHE) (extremadamente rara)	1. Porfiria Variegata (PV) 2. Coproporfiria Hereditaria (CPH)

1. PORFIRIA CUTÁNEA TARDA (PCT)

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA.

- Es la más frecuente de todas las porfirias y la causa más frecuente de fotosensibilidad ampollosa.
- Es la única porfiria que puede ser adquirida y que responde bien a los tratamientos.
- Prevalencia Media estimada de 1/10000 personas (variable entre zonas geográficas).
- Sin predominio por sexo.

PATOGÉNESIS.

Se produce por el déficit de la 5ª enzima de la síntesis del grupo hemo, la uroporfirinogeno decarboxilasa (UROD), con el consiguiente acúmulo de urogen y porfirinógenos de 7, 6 y 5 grupos carboxílicos, principalmente en el hígado.

Estas porfirinas se eliminan predominantemente en la orina, al ser hidrosolubles. La oxidación de este porfirinogeno pentacarboxílico por la enzima siguiente ocasiona la aparición de porfirinas de la serie isocoproporfinas, que se eliminan por las heces y son patognomónicas de los defectos de la UROD (PCT y PHC).

CLASIFICACIÓN:

1) Forma adquirida, esporádica o Tipo I (representa la mayoría de los casos, 80 a 90%).

La forma adquirida o esporádica el déficit enzimático reside únicamente en los hepatocitos, produciéndose una inhibición de la UROD por algún factor hepático. Es posible que esté genéticamente determinada lo cual no esta claro.

2) Forma hereditario, familiar o Tipo II (10-20% de los casos).

En la forma familiar, la disminución de la actividad enzimática de alrededor del 50%. Esta se produce en todos los tejidos. Se transmite de forma autosómica dominante pero con escasa penetrancia, ya que el 90% de los portadores son asintomáticos y no suele encontrarse una historia familiar. Afectando a las enzimas a nivel hepático y en la médula ósea.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR PCT:

Estos son los mismos tanto para los casos esporádicos como para los familiares, la exposición a químicos e infecciones inhibiría selectivamente la actividad hepática de la enzima.

- 1) Hemocromatosis genética: Aumenta 60 veces el riesgo de PCT. Sospechar Hemocromatosis con saturación de transferrina > 50% en mujeres premenopáusicas y > 60% en hombres o mujeres postmenopáusicas.
- 2) Hepatitis C: en Europa un 30 a 90% de los pacientes con PCT tienen hepatitis C.
- 3) Alcohol: el 30 a 90% de los pacientes con PCT ingieren más de 40 gr de OH diarios; y un 3% de los pacientes con cirrosis hepática por OH desarrollan PCT.
- 4) Estrógenos orales: Indicados como ACO o TRH, en 25% de las mujeres es el único factor de riesgo, en caso de no poder suspender estos se recomienda uso de parches transdérmicos.

* La hepatitis C y el alcohol son los principales factores de riesgo para desarrollar PCT en hombres.

* Los fármacos que suelen desencadenar la porfiria aguda no desencadenan la porfiria cutánea tardía.

CLÍNICA:

1) Compromiso cutáneo.

Edad de presentación:

- PCT.I (esporádica o adquirida): se suele observar en varones de más de 40 años, frecuentemente con antecedentes de etilismo crónico y/o hepatopatías víricas.

- PCT II se inician en la infancia o alrededor de los 20 años.

Todas las formas comparten la misma clínica, puede presentarse como un síndrome de fotosensibilidad crónica o retardada, a menudo los pacientes no relacionan su sintomatología con la exposición solar.

La clínica se caracteriza por un síndrome de hiperfragilidad cutánea, con ampollas tensas serohemorrágicas y erosiones por traumatismos mínimos en zonas fotoexpuestas, sobre todo dorso de las manos, de lenta aparición.

Es típico que coexistan ampollas, erosiones, costras y cicatrices sobre las que aparecen quistes de milium. A ello se asocia hipertrichosis, sobre todo malar, dermatosis actínica crónica con pigmentación oscura difusa y elastoidosis en la cara con presencia de quistes y comedones lo que justifica el nombre de "elastoidosis con quistes y comedones de Favre y Racouchot", así como piel romboidal en la nuca.

En la forma de inicio en la infancia (PCT. II) hay hipertrichosis difusa facial ("cara de simio") y de las

extremidades.

Cuando la PCT. I lleva larga evolución pueden aparecer lesiones esclerodermiformes en tronco, cuello, escote, cara o cuero cabelludo (en zonas fotoexpuestas como no fotoexpuestas), que progresan lentamente y no presentan *lilac ring* (anillo rosado o violáceo, que se presenta en las morfeas) . Pueden complicarse con calcificaciones y en la cabeza ocasionan alopecia.

La PCT en todos sus tipos evoluciona de forma crónica, si bien pueden existir variaciones en la expresión de la sintomatología, con periodos ricos en manifestaciones y otros de latencia clínica que no indican necesariamente curación.

II) Enfermedad Hepáticas en PCT.

La enfermedad hepática es la mayor preocupación, el 50% tienen cambios hepáticos graves y un 15% desarrollan cirrosis, siendo mas graves en aquellos pacientes alcohólicos, con infección por Hep. C o sobrecarga de hierro.

Además presentan un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma hepatocelular (3% lo desarrollan luego de una década de presentación).

Factores de riesgo para desarrollar Carcinoma hepatocelular:

1. Periodo sintomático de mas de 10 años antes del tratamiento.
2. Cambios severos en la histología hepática al DIAGNÓSTICO.
3. Infección por Hep. C.
4. Sexo masculino.
5. Edad sobre 50 años.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Porfiria variegata (Principal DIAGNÓSTICO diferencial); Coproporfiria hereditaria; Pseudoporfiria; Esclerodermia; Epidermolisis bulosa adquirida; RAM (AINEs, Tetraciclina).

DIAGNÓSTICO:

I) Sospecha:

- Examen Físico (clínica característica) + Anamnesis.

II) Confirmación:

- **Luz de Wood:**
 - Orina (de color rojo): Positiva.
 - Heces: Positiva.
 - Sangre (Microscopio de fluorescencia): Negativo.
- **Estudio porfirinas en orina y heces** → Patrón característico de excreción. (No hay aumento de porfirinas en los eritrocitos).
 - Orina: Aumento de uroporfirina (UP) seguida de la 7 carboxil porfirina y coproporfirina. Su aumento por si solo no hace el DIAGNÓSTICO, debido a que su aumento también se puede presentar en la Porfiria Variegata (PV).
 - Heces: Aumento de isocoproporfirina (IsoCP). Sobre todo útil en paciente con IRC en HD.
 - Relación URO/COPRO en orina superior a 3:1 (a diferencia de PV en que es menor a 1:1).
- **Cinética del fierro**→ Aumento de la ferritina, saturación de transferrina y fierro sérico.
- **Función hepática** →Se deben medir a todos los pacientes con PCT.
- **Serología VHC y Elisa para VIH.**
- **Estudios no invasivos de imagen** (Ecografía Doppler color abdominal)→ En los pacientes de alto riesgo de desarrollar Carcinoma hepatocelular.

- **Alfa feto proteína:** En los pacientes de alto riesgo de desarrollar Carcinoma hepatocelular.

TRATAMIENTO:

I) Medidas generales:

- Dieta: Equilibrar calorías: dieta rica en proteínas y fosfolípidos, baja en colesterol, adecuada en carbohidratos.
- Eliminar la exposición solar directa (sobre todo en enfermedad activa).
- Eliminar los factores de riesgo : En las pacientes mujeres cuyo único factor de riesgo es el estrógeno, una suspensión de este por más de 2 años puede generar remisión del cuadro. Tener en cuenta que la abstinencia del alcohol o el tratamiento de la hepatitis C con interferón alfa no induce remisión de la enfermedad. Para prevenir las exacerbaciones todos los pacientes deben abstenerse del consumo de alcohol y el uso de estrógenos.
- Fotoprotección estricta:
 - Medidas físicas: Ropa protectora, gorros, lentes, poleras mangas largas, guantes, uso de filtros para luz visible en vidrios de automóvil y casa.
 - Fotoprotectores solares: Filtros físicos (ej. óxido de zinc no micronizado, dióxido de titanio), no sirven los filtros inorgánicos.

II) Tratamiento médico:

- Flebotomías: tratamiento de elección especialmente si hay hipersideremia y ferritina elevada, o cuando se presentan con hemocromatosis. En cada procedimiento se extrae una unidad (250 a 500 ml. de sangre), con intervalos de 1 a 2 semanas y controles seriados de los niveles de ferritina sérica hasta que lleguen al límite inferior normal (< 25 ng/mL), saturación de transferrina < 16% o hasta que los niveles de hemoglobina caigan a 12 mg/dL (para evitar anemia iatrogénica)
Remisión clínica: las ampollas suelen resolverse dentro de 2 a 3 meses, la fragilidad capilar dentro de 6 a 9 meses y las concentraciones de porfirinas en la orina a los 13 meses. (Remisión más rápida en comparación a los antipalúdicos). La hipertricosis y las lesiones esclerodermoides se resuelven más lentamente.
Periodo de remisión libre de manifestaciones cutáneas: 6 meses a 10 años.
Recaídas: 10 -20% tienen recaídas al año de tratamiento.
Contraindicado: Anemia; VIH (+); Cardiopatías.

En casos de Anemia:

- Cloroquina dosis bajas 125mg o 250 mg dos veces por semana; o hidroxicloroquina a dosis baja 100 a 200 mg / dos veces semana. Ineficaz en hemocromatosis. Dosis en niños 3 mg / kg / semana. (A dosis bajas no genera DH o Retinopatía) Se evalúan con control mensual de porfirinas en orina hasta que se normalicen por varios meses. No es útil el seguimiento con ferritina sérica
Mecanismo de acción: Formación de cloroquina-porfirina, eliminado por la vía hepática, además quelaría el hierro del hepatocito.
Remisión clínica a los 6 meses y bioquímica después de los 6 a 15 meses (al conseguir remisión clínica se suspende el tratamiento).

*Mezcla de flebotomía y cloroquina: acelera la remisión de la enfermedad y disminuye efecto tóxico de la cloroquina (1 a 4 flebotomías seguidas de 250 mg día de cloroquina por 7 días).

- En caso de PCT con insuficiencia renal y en HD, especialmente en aquellos con anemia asociada (tratamiento de elección) → Eritropoyetina

SEGUIMIENTO:

1. Cada 3 a 6 meses hasta conseguir remisión total de la PCT con estudio de porfirinas urinarias y plasmáticas, además de pruebas hepáticas para controlar la evolución.

2. Luego una vez al año en busca de recaídas (inicialmente son siempre bioquímicas), determinar porfiria total en orina, ferritina y/o la saturación de transferrina, función hepática, creatinina y glicemia.
3. En caso de detectar aumento de las porfirinas durante el seguimiento → Se debe reiniciar el tratamiento.
4. Estudio imagenológico (en caso de ser necesario) + alfa fetoproteína (si sospechamos Ca hepatocelular).

2. PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA (PPE)

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA:

- La PPE es la segunda porfiria cutánea en frecuencia tras la PCT. I.
- Transmisión Autosómico dominante.
- Prevalencia: Entre 1/75000 y 1/200000, probablemente sub estimada.
- Es la forma más frecuente de porfiria en la infancia.
- Sin predominio por sexo.

PATOGENIA:

Se produce por un déficit parcial de la última enzima de la síntesis del grupo hemo, la ferroquelatasa (8ª enzima), que inserta el hierro en la protoporfirina IX. Esto provoca un acúmulo de protoporfirinas libres en los eritrocitos, plasma y heces. Esta porfirina no se detecta en orina ya que no es hidrosoluble.

CLÍNICA:

I) Clínica cutánea:

Edad de presentación: Antes de los 6 años (inicio durante la infancia precoz) lo cual lo diferencia del resto de las porfirias. Su intensidad va disminuyendo al llegar a la vida adulta.

Síntomas son más frecuentes en primavera y veranos (estacionales).

Se caracteriza por un síndrome de fotosensibilidad con intolerancia al sol e incluso a la luz artificial. Tras una exposición relativamente corta a la luz aquejan dolor, quemazón o prurito en las zonas expuestas que, en parte, calma con compresas húmedas frías, lo cual es una clave que nos puede ayudar al DIAGNÓSTICO.

A diferencia del resto de las porfirias cutáneas, se produce un cuadro de fotosensibilidad aguda, unos 15 a 40 minutos después de la exposición aparece eritema, edema y a veces púrpura en las zonas expuestas (sobre todo cara y dorso de las manos) a modo de quemadura solar intensa.

Si el paciente se expone a la luz, se torna más fotosensible en los días sucesivos.

Las manifestaciones pueden aparecer desencadenadas por la luz artificial, no son evitadas por el cristal de ventana y con frecuencia se asocian a las provocadas por rascado. No se forman ampollas ni cicatrices, como ocurre en general en la porfiria cutánea tardía, la coproporfiria hereditaria, y la porfiria eritropoyética congénita

Es típico encontrar niños que lloran o no quieren salir al exterior para evitar la foto exposición, e incluso cambios de personalidad del niño.

Signos clínicos comunes de ver: La sucesión de brotes determina que la piel expuesta se engruese, tome color amarillento con cicatrices varioliformes y pliegues profundos. Ello es característico en las mejillas (pequeñas cicatrices radiales) , en torno a los labios (cicatrices radiales en los labios), orificios nasales, nudillos e articulación interfalángicas (signo patognomónico). Vale recalcar que un 15 % de los pacientes no presentan ningún signo anteriormente señalado, solo sensación de quemazón. También se observa hipertriosis facial debido a la fotosensibilidad.

No hay cambios tipo esclerodermia, hipertriosis ni hiperpigmentación ni quistes de millium como en PCT ni eritrodancia como en PEC.

II) Afección hepática:

Las complicaciones hepáticas son de varios tipos: Se estima que la afección hepatobiliar se produce entre 25% a 30% de los pacientes lo cual condiciona mal pronóstico.

- **Litiasis biliar:** La protoporfirina puede cristalizarse en las vías biliares, produciendo litiasis y cólicos hepáticos desde la infancia.
- **Hepatopatía moderada (10%):** Aumento de las transaminasas, las fosfatasas alcalinas y las GGT. En algunos casos, las biopsias hepáticas han revelado depósitos de protoporfirinas y una fibrosis moderada;
- **Falla hepática (5%):** Deterioro hepático con evolución hacia una cirrosis fatal en ausencia de trasplante.

III) Afección hematológica:

Entre el 25 y 50% de los pacientes presentan una anemia microcítica e hipocrómica leve o moderada, secundaria al déficit enzimático o consiguiente disminución de la eritropoyesis, la cual es refractaria a la suplementación con hierro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Erupción polimorfa lumínica (con pápulas, placas, papulovesículas sin antecedentes familiares sin sensación urente o ardor); Prurigo actínico; Urticaria solar idiopática; Hidroa vacciniiforme; Dermatitis fotoalérgica; Quemaduras solares extensas.

DIAGNÓSTICO:

I) Sospecha:

- **Examen clínico y anamnesis.** → Fotosensibilidad luego de minutos a hora post exposición y sin aparición de ampollas en un niño.

II) Confirmación:

- **Luz de Wood :**
 - Orina: negativa (Única porfiria junto con PV negativa para LW o inmunofluorescencia en orina).
 - Heces: Positiva.
 - Sangre (microscopio de fluorescencia): Positivo.
- **Estudio porfirinas (sangre y heces)** → Aumento de las protoporfirinas en glóbulos rojos, plasma y heces, pero no en la orina. (hallazgo de protoporfirinas libres tanto en eritrocitos como en el plasma en algo muy específico).
- **Hemograma:** Anemia microcítica hipocrómica.
- **Función hepática** → Afección hepática por depósitos de protoporfirina en hepatocitos y cirrosis hepática.
- **Estudios no invasivos imagen** → En busca de signos de DH y litiasis coledociana. Esplenomegalia.

TRATAMIENTO:

I) Medidas generales:

A) Fotoprotección estricta.

- **Medidas físicas:** Ropa protectora, poleras mangas largas, sombreros de ala ancha, lentes, guantes, uso de filtros para luz visible en vidrios de automóvil y casa.
- **Fotoprotectores solares:** Filtros físicos (ej. óxido de zinc no micronizado, dióxido de titanio).
- **Educación práctica:** el paciente debe aprender cuanta radiación solar puede tolerar sin tener síntomas y planificar sus actividades en el exterior.

II) Tratamientos específicos:

A) Pacientes con reacciones aguda:

- Evitar completamente el sol (incluso alejarse de las ventanas).
- Uso de paños con agua fría alivia el dolor.
- Antihistaminicos y analgésicos son de poco valor.
- Ataques severos: hospitalización pudiese ser necesaria para evitar la luz y analgésicos (opiáceos).

B) Tratamiento crónico:

- Beta caroteno oral: es el tratamiento mas utilizado, dosis 180 mg/día en adultos (niños 90 mg/día), tomados a lo largo de primavera y verano.
- Colestiramina y N- acetil cisteína: han demostrado que no son eficaces.
- Pulsos cortos de PUVA y UVB banda anqosta: al principio de primavera, para promover la autoprotección por melanina.
- Afamelanotide (análogo de alfa MSH):
Acción: Afamelanotida es un tridecapéptido sintético análogo estructural de la hormona alfa melanotropina (α -MSH). Afamelanotida es un agonista del receptor de la melanocortina, que se une fundamentalmente al receptor de la melanocortina 1 (MC1R). Aumenta la producción de eumelanina en la piel, de forma independiente de la radiación UV de la luz solar o artificial. Esto puede ocasionar un oscurecimiento de la pigmentación de la piel en zonas con melanocitos, que se desvanece gradualmente a menos que se administre otro implante.
Modo de uso: Se inyecta un implante subcutáneo cada 2 meses durante los meses de primavera y verano.

SEGUIMIENTO:

- Seguimiento clínico y estudio anual; con medición protoporfirinas en eritrocitos y heces: para controlar la posible instauración de fallo hepático, hemograma completo y ferritina: para controlar la posible anemia.
- Pruebas hepáticas e imágenes: Para controlar la afectación hepatobiliar y el grado de colestasis.
- Biopsia hepática: indicada en casos de empeoramiento de la función hepática progresiva.

3. PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (PEC) (ENFERMEDAD DE GÜNTHER)

EPIDEMIOLOGÍA:

- Es uno de los desórdenes con más severidad de fotosensibilidad cutánea y un síndrome de fotohemólisis .
- Trastorno muy raro (sólo aprox 200 casos reportados).
- Se presenta en los primeros meses de vida y de forma menos frecuente en la adultez temprana.

PATOGENIA:

Es un trastorno autosómico recesivo, originando un déficit casi completo en la Uroporfirinogeno III sintetasa (por debajo del 10%) resultando en una masiva acumulación uroporfirinogeno I en huesos, eritrocitos, piel y dientes y excreción de uroporfirinogeno I como Uroporfirina, en plasma, orina y como coproporfirinogeno I (Coproporfirina I) en heces y orina. Junto con una fotosensibilidad grave.

CLÍNICA:

I) Alteraciones cutáneas:

Edad de inicio: La edad de inicio y la gravedad son muy variables entre individuos pero en la mayoría de los casos la fotosensibilidad se desarrolla de forma precoz tras el parto y el primer signo que sugiere la enfermedad es la eliminación de orinas oscuras.

La sintomatología cutánea se basa en fotosensibilidad extrema que habitualmente comienza en la primera infancia, manifestado como hiperfragilidad cutáneas con ampollas y erosiones en zonas fotoexpuestas (cara

y manos) desencadenadas por la exposición a la luz y los traumatismos mínimos.

Progresivamente las cicatrices, que originan fibrosis cicatricial, dan lugar a alteraciones mutilantes en la cara y las manos (zonas acrales) , principalmente de la nariz y los dedos que finalmente desaparecen y sólo queda un muñón.

Existe también hipertricosis facial y en extremidades, incluso generalizada.
Alopecia cicatricial.

II) Alteraciones sanguíneas:

Las porfirinas anormales sintetizadas en la médula ósea están presentes en los eritroblastos y eritrocitos, lo que determina brotes de hemólisis que pueden ser desencadenados por la luz (fotohemólisis). Ello ocasiona anemia hemolítica con reticulocitosis, disminución de la vida media de los eritrocitos y esplenomegalia progresiva y trombocitopenia.

III) Otras alteraciones clínicas frecuentes:

- **Dental:** Los dientes de la primera como en la segunda dentición son de color rojo oscuro (eritrodoncia) y también fluorescentes en luz de Wood debido al depósito de porfirinas en las sales cálcicas de la dentina y el esmalte (patognomónico).

- **Óseas:** Los huesos acumulan asimismo porfirinas y aparece osteodistrofia progresiva, osteólisis de las zonas fotoexpuestas (acroosteolesis) y osteoporosis por aumento del recambio.

-**Oftalmológicas:** La fotosensibilidad ocular provoca conjuntivitis, queratitis, pérdida de pestañas (madarosis), entropión y escleromalacia perforante, que pueden llevar incluso a la ceguera.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Fotodermatosis congénitas de la infancia: xeroderma pigmentosa, hydroa vacciniforme.
Otras enfermedades ampollares: epidermólisis ampollar hereditaria, penfigoide ampollar infantil.

DIAGNÓSTICO:

I) Sospecha Prenatal.

Sospecha en parejas con riesgo de PEC o en caso de hydrops fetal no inmunológico (como consecuencia de la anemia hemolítica).

I-I) Confirmación.

Amniocentesis:

- Líquido amniótico color rosado o rojo oscuro/ detección Uroporfirinas I.
- Análisis de actividad de la enzima UROS en células de líquido amniótico cultivado o de las vellosidades corionicas. / estudio genético.

II) Sospecha Post natal.

Importante sospechar en un recién nacido que presenta orinas de color rojo oscuro o rosado que manchan el pañal.

II-I) Confirmación.

- **Luz de Wood :**
 - Orina: Positivo.
 - Heces: Negativa.
 - Sangre (microscopio de fluorescencia): Positivo.
 - Dientes: positiva.
- **Estudio de porfirina:**
 - Orina: Aumento de Uroporfirina I en orina que da el color rojo borgoña (roja oscura).
 - Heces: Aumento Coproporfirina I en materia fecal. ALA y PBG no están aumentados.
 - Sangre: gran cantidad de Uroporfirina I.
- **Hemograma completo con recuento de reticulocitos:** (valorización del compromiso hematológico).
- **Imagenología no invasiva:** Para descartar hiper esplenismo debido a la eritropoyesis ineficaz
- **Solicitar radiografía de huesos largos** (por compromiso ósea).

- **Solicitar evaluación por oftalmólogo y Dentista** (por compromiso Oftalmológico y Dental).

TRATAMIENTO:

I) Medidas generales:
<ul style="list-style-type: none"> • Fotoprotección estricta (al igual que el resto de las porfirias). • Despertar de noche y dormir de día. • Tratamiento oportuno de infecciones cutáneas (para evitar cicatrices y mutilaciones). • Proteger la piel de posibles traumatismos.
II) Tratamientos específicos (tratamiento multidisciplinario, derivar a hematólogo).
<ul style="list-style-type: none"> • Transfusiones sanguíneas (inhibe eritropoyesis). • Esplenectomía (en hiperesplenismo con trombocitopenia y anemia hemolítica). • Trasplante de médula ósea (1º línea, casos de remisión total de la enfermedad).

PORFIRIAS MIXTAS (PM)

- 1) Porfiria variegata (PV).
- 2) Coproporfiria hereditaria (CPH).

En las PM los pacientes pueden presentar brotes con manifestaciones agudas o bien lesiones cutáneas (presentes en aproximadamente un 60 % de los casos de PV y 5% de los de CPH) con hiperfragilidad cutánea e hipertriosis como en la PCT. En una misma familia se pueden encontrar pacientes con manifestaciones agudas y otros con sintomatología cutánea.

1) PORFIRIA VARIEGATA (PV)

También conocida como protocoproporfiria, porfiria genética de Sudáfrica o enfermedad real (en referencia al rey Jorge III y la casa de Hanover).

EPIDEMIOLOGÍA:

- Se inicia durante la pubertad con incidencia máxima la segunda y cuarta década de vida.
- Afecta todas las razas, siendo más frecuente en sudafricanos blancos (3 de cada 1000 caucásicos).
- Transmisión Autosómica dominante.
- Es la más frecuente en Chile.

PATOGENIA:

Es un grave trastorno autosómico dominante asociado a déficit de la Protoporfirinogeno oxidasa (50% de déficit de actividad enzimática), con acumulación de protoporfirinogeno hepático, éste se elimina por la bilis y se convierte por vías no enzimáticas en protoporfirina por lo que la protoporfirina está aumentada en heces.

CLÍNICA:

I) Cutaneos:

Edad de inicio: Signos cutaneos aparecen en la 2º a 3º década de vida.

Ampollas y erosiones en la piel fotoexpuesta, hiperpigmentación, milia, hipertriosis, fragilidad cutánea, curación lenta, cicatrices (indistinguibles a CPH y PCT).

II) Neuroviscerales: (similares a la porfiria aguda intermitente).

Dolor abdominal, constipación, vómitos, debilidad muscular, estupor y coma. Potencialmente

mortal.

Esta patología se asocia a riesgo de carcinoma hepatocelular.

Las crisis agudas son poco comunes.

El defecto empeora con ciertos fármacos precipitando cuadros agudos de dolor abdominal y trastornos psiquiátricos.

MEDICAMENTOS SEGUROS QUE PUEDEN SER USADOS SIN RIESGO	MEDICAMENTOS NO SEGUROS QUE DEBEN SER EVITADOS
Anestésicos locales y generales	Anestésicos locales y generales
Bupivacaina - Tetracaina Procaina - Hidrato de cloral Propofol - Oxido nitroso Fentanilo - Ketamina	Cloroformo - Halotano Tiopental - Lidocaina Etidocaina - Mepivacaina
Psicoterapéuticos y Anticonvulsivantes	Psicoterapéuticos y Anticonvulsivantes
Litio - Alprazolam Fluoxetina - Lorazepam Oxazepam	Diazepam* - Clonazepam - Bromazepam Carbamazepina - Amitriptilina Fenitofina - Midazolam - Barbitúricos Anfetaminas - Imipramina
AINES, Analgésicos e Inmunosupresores	AINES, Analgésicos e Inmunosupresores
Paracetamol - Aspirina - Ibuprofeno Flubuprofeno - Morfina - Metadona Naproxeno - Codefina	Diclofenaco - Ketoprofeno Acido mefenámico - Piroxicam Oxicodona

Corticoides	Corticoides
Prednisolona - Betametasona	Dexametasona*
Antibacterianos, Antivirales y Antelmínticos	Antibacterianos, Antivirales y Antelmínticos
Amoxicilina - Ampicilina - Ciprofloxacilo AcidoClavulánico-Clotaxilina - Gestamicina Metronidazol - Penicilinas Tetraciclinas - Estreptomina Vasomicina - Zidovudina - Aciclovir Anfotericina B	Cloranfenicol - Eritromicina Flucloracilina - Sulfas Cefalosporinas* - Econazol Ketocoazol - Miconazol
Antihistamínicos	Antihistamínicos
Clorfenamina - Difenhidramina Famotidina - Ranitidina	Hidroxicina
Otros	Otros
Pseudoefedrina Acido Ascórbico Acido transtámico	Adrenalina - Alcohol Anticonceptivos orales

Como alternativa de anestésicos locales, el uso de la lidocaina es inseguro, como alternativa segura se puede usar Bupivacaina

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Pseudoporfiria, esclerodermia, epidermólisis bulosa adquirida, coproporfiria hereditaria, porfiria cutánea tarda.

LABORATORIO:

• Estudio de porfirinas:

- Sangre: En plasma hay fluorescencia de emisión máxima de 626nm..
- Heces: hay aumento de las PROTO y COPRO porfirinas.
- Orina: ALA y PBG están aumentadas siendo positivas en las crisis, para luego normalizarse.

TRATAMIENTO:

I) Preventivo

La prevención de ataques neurovisceral requiere la evitación de factores precipitantes, entre estos los fármacos son los más frecuentes, la mayoría de los cuales aumenta la demanda de hemo hepático (particularmente para las enzimas del citocromo P450) e induce ALA (ácido aminolevulínico) sintasa. Los ataques generalmente son el resultado de los efectos acumulativos de varios factores desencadenantes.

II) Tratamiento de crisis de porfiria aguda

Manejo terapéutico de las porfirias agudas. Opciones de tratamiento	
Prevención	Prescribir drogas seguras (ver listado), evitar alcohol, tabaco, ayuno, y dietas hipocalóricas. Llevar dispositivos o tarjetas de alerta
Soporte	Interrumpir drogas porfirinogénicas
Tratamiento específico	Hemina (4 mg/Kg/3-4 días consecutivos)
Reducir o detener la síntesis de HEMO	Mantener la ingesta de fluidos y calorías
Hiponatremia y ayuno	Casos leves: dextrosa al 5-10% o glucosado (glucosa 200 g/día). Hiponatremia severa: suero fisiológico hipertónico 3% (300 mmol/L), corregir menos de 12 mmol/día

Tratamiento de los síntomas	
Neuropatía autonómica	
Dolor abdominal	Opiáceos (meperidina, morfina), AAS, dihidrocodaina y paracetamol
Vómitos y sedación	Clorpromazina y ondansetrón
Estreñimiento	Lactulosa
Hiperensión y taquicardia	Betabloqueantes (propranolol, atenolol, labetalol).
Alteración del esfínter urinario	Sondaje uretral.
Aritmias	Betabloqueantes. Valorar UCI
Neuropatía periférica motora o sensitiva	
Dolor en extremidades, espalda o ambos	Opiáceos
Debilidad muscular	Fisioterapia precoz
Parálisis de musculatura respiratoria	Vigilancia en Cuidados intensivos. Ventilación mecánica si precisa
Parálisis bulbar (disarria, disfonía, disfagia)	Pesimo pronóstico: UCI, sonda nasogástrica, aspiraciones, ventilación, etc.
Afectación de Sistema Nervioso Central	
Insomnio y ansiedad	Lorazepam
Alucinaciones	Clorpromazina
Deterioro de nivel de conciencia	Vigilancia en UCI
Convulsiones	Seguimiento en UCI, corrección de la hiponatremia, diazepam (10 mg iv una vez sólo), clonazepam, sulfato de magnesio, gabapentina o clonazepam para tratamiento prolongado
Ataques recurrentes de presentación graves o graves	Mala calidad de vida, valorar trasplante hepático

PSEUDOPORFIRIA

Se presenta clínicamente con las manifestaciones de la porfiria cutánea tarda, sin la excreción de porfirinas anormales características.

Los factores etiológicos asociados con mayor frecuencia son los fármacos foto-sensibilizadores, aunque suele afectar a pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia sustitutiva con diálisis e individuos con excesiva exposición al sol, camas de bronceado y terapia PUVA , lo cual denota una clara asociación con la radiación UVA (320-400 nm).

Clínicamente se presenta con ampollas en dorso de manos y pies, tensas, que rompen dejando erosiones y curan con cicatrices y acné miliar. Histológicamente hay ampollas subepidérmicas con inflamación dérmica escasa o nula, con PAS que revela escaso depósito alrededor de vasos.

Entre los fármacos asociados están:

Naproxeno	Ketoprofeno	Celecoxib	Ac.nalidixico
Nabumetona	Ácido mefenamico	Diflunisal	Amiodarona
oxaprozina	Ácido tiaprofenico	Tetraciclinas, isotretinoína	furosemida

Bibliografía:

- Christiansen AL, et al. Cutaneous Porphyrias: Causes, Symptoms, Treatments and the Danish Incidence 1989-2013. *ADV.* 2016;96:868-72.
- Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey AV, Badminton MN. The cutaneous porphyrias. *DC.* 2014;32:369-84.
- Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davis DM, Hand JL. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *IJD.* 2013;52:1464-80.
- Tintle S, Alikhan A, Horner ME, Hand JL, Davis DM. Cutaneous porphyrias part II: treatment strategies. *IJD.* 2014;53:3-24.
- Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *BrJH.* 2017;176:527-38.