

# Porfiria eritropoyética congénita

## Reporte de un caso

Magally M. Núñez Naranjo

### RESUMEN

Las porfirias constituyen un grupo de trastornos causados por defectos en la vía de síntesis del grupo hemo. En la porfiria eritropoyética congénita existe deficiencia de la uroporfirinógeno sintetasa, lo que a su vez provoca acumulación de grandes cantidades de uroporfirina I en todos los tejidos; dando lugar a fotosensibilidad con lesiones mutilantes de la piel, eritrodoncia, anemia hemolítica, esplenomegalia, y fragilidad ósea. El diagnóstico definitivo se fundamenta en la demostración de la actividad deficiente de la uroporfirinógeno sintetasa, o la determinación de mutaciones específicas en el gen respectivo. El rasgo histopatológico característico muestra una ampolla subepidérmica y su tratamiento requiere colaboración multidisciplinaria. En el presente artículo se describe un caso de porfiria eritropoyética congénita con la presentación clínica dermatológica clásica.

**Palabras clave:** porfirinas; síntesis grupo hemo; porfiria; uroporfirinógeno -III sintetasa

### ABSTRACT

#### Congenital erythropoietic porphyria. Case report

Porphyrias are a group of disorders caused by defects in the synthesis pathway of heme. Congenital erythropoietic porphyria is characterized by uroporphyrinogen synthase deficiency, which causes accumulation of large amounts of uroporphyrin I in all tissues; resulting in photosensitivity with mutilating skin lesions, erythrodoncia, hemolytic anemia, splenomegaly, and bone fragility. Definitive diagnosis is based on demonstrating poor uroporphyrinogen synthase activity, or determination of specific mutations in the respective gene. Characteristic histopathological feature shows a subepidermal blister and treatment requires multidisciplinary collaboration.

A case of congenital erythropoietic porphyria with classical dermatological clinical presentation is reported.

**Key words:** porphyrins; heme biosynthesis; porphyria; uroporphyrinogen-III synthase

### ► INTRODUCCIÓN

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas causadas por deficiencias en las enzimas de la vía de síntesis del grupo hemo. En función de la enzima alterada, se acumulan los distintos sustratos (precursores y porfirinas) que desencadenan las manifestaciones clínicas propias de cada porfiria. Se han descrito mutaciones en 7 genes: aminolevulinato deshidratasa (ALAD), porfobilinógeno desaminasa (PBGD), uroporfirinógeno sintetasa (UROS), uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD), coproporfirinóge-

no oxidasa (CPOX), protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) y ferroquelatasa (FECH), responsables de los 7 tipos de porfiria reconocidos. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado la participación de otros genes que codifican para proteínas, que no forzosamente forman parte de la vía de biosíntesis del grupo hemo como causantes de formas concretas de porfiria<sup>1</sup>.

La **porfiria eritropoyética congénita** (PEC), o enfermedad de Günther<sup>1</sup>, es una enfermedad autosómica recesiva rara del metabolismo de la porfirina<sup>2</sup>, en la cual el defecto genético es la deficiencia pero no ausencia<sup>3</sup> de la

Médica Dermatóloga

Hospital Dr. Gustavo Domínguez Zambrano. Av. Las Delicias y Av. Quito Km 1. Santo Domingo de los Tsáchilas, Ecuador

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Correo electrónico: magycarpooh40@hotmail.com

Recibido: 25-2-2015.

Aceptado para publicación: 21-5-2015.

enzima UROSIII, codificada por el gen UROS localizado en el cromosoma 10q25.3→q26.3<sup>1</sup>. La mutación C73R causa la más severa deficiencia de la enzima UROS<sup>4</sup>.

Esta enfermedad se manifiesta generalmente en la lactancia o la primera infancia, aunque puede ser diagnosticada más tardíamente<sup>2</sup>. Su clínica, aunque heterogénea<sup>5</sup>, responde a la acumulación de uroporfirina I y coproporfirina I<sup>3</sup> en la piel, eritrocitos, médula ósea, dientes, huesos y otros órganos<sup>6</sup>. Se caracteriza por fotosensibilidad cutánea grave, con formación de ampollas<sup>6</sup> que llevan a la mutilación de los tejidos con pérdida de los rasgos faciales; además se acompaña de hipertrichosis y alopecia<sup>3,7</sup>. Los depósitos de porfirinas en la córnea y en los dientes en formación pueden producir defectos visuales y eritrodondia respectivamente. La presencia de anemia hemolítica es muy frecuente, sólo en raras ocasiones puede estar ausente<sup>6</sup>. Los pacientes suelen mostrar anisocitosis, poiquilocitosis, reticulocitosis, ausencia de haptoglobina, hiperbilirrubinemia y aumento del urobilinógeno fecal. El hiperesplenismo secundario, que se produce por eritropoyesis ineficaz, contribuye a la anemia y puede producir leucopenia y trombocitopenia adicionalmente<sup>1</sup>.

También se distingue porfirinuria masiva, evidenciada por orina de color rojo<sup>6</sup>, anomalías esqueléticas como acroosteólisis con mutilaciones, osteodistrofia y osteoporosis por aumento de recambio<sup>5</sup>.

## ► CASO CLÍNICO

Paciente de 7 años de edad, único hijo de padres no consanguíneos, con antecedentes personales de anemia desde el nacimiento y madre con diabetes mellitus tipo 2.

Consulta en el servicio de Dermatología por presentar desde su nacimiento ampollas recurrentes en áreas de piel fotoexpuestas, que llevan a la formación de cicatrices y eventual pérdida de uñas; asociada a la eliminación de orina color rojo y anemia persistente.

Al **examen físico** presenta dermatosis localizada en áreas de piel fotoexpuesta, caracterizada por la presencia de vesículas, placas costras, cicatrices atróficas deformantes; en cara y extremidades se observa hipertrichosis (Fig. 1). Además deformidad y limitación del movimiento en articulaciones interfalángicas de manos (Fig. 2), eritrodondia (Fig. 3) y orina color rojo oscuro (Fig. 4). La exploración abdominal y neurológica fue normal.

Las investigaciones de **laboratorio** incluyeron pruebas de función tiroidea, hepática y renal, las cuales se encontraron dentro de límites normales, excepto Hb 11.4 g / dl, MCV 74.9 fL, MCH 23.3 pg. El examen elemental de orina indica bilirrubinas (++)/+++ y urobilinógeno 12mg/dl. La radiografía de manos y pies muestra signos de retraso en el crecimiento óseo en relación a la edad cronológica del paciente e hipoplasia falángica distal bilateral; la de tórax exhibe cardiomegalia GII (expensas de cavidades izquierdas). La ecografía abdominal fue normal.

Se realiza **biopsia de piel**, la cual exhibe vesícula subepidérmica con escaso infiltrado linfocitario perivascular superficial (Fig. 5).

Sobre la base de los hallazgos clínicos y de laboratorio realizamos el **diagnóstico** de porfiria eritropoyética congénita.

El paciente fue **manejado interdisciplinariamente**, con estricta evitación de la luz solar, prescripción de fotoprotector solar tópico y beta- caroteno oral. Com-



Fig. 1: vesícula, costras, cicatrices atróficas e hipertrichosis en piel fotoexpuesta.



Fig. 2: acrogrifosis en articulaciones interfalángicas de manos.



Fig. 4: orina rojo oscuro.



Fig. 3: eritrodoncia.

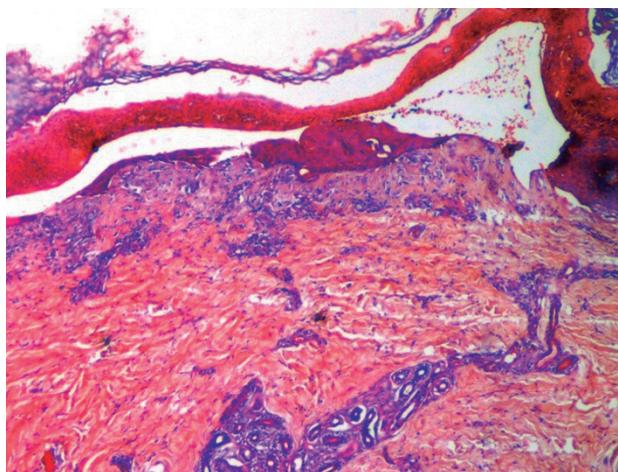


Fig. 5: (HE 4x) vesícula subepidérmica.

plementariamente se indicó evaluación oftalmológica, la cual no señala patología asociada; pediatría determinó desnutrición GII y anemia microcítica hipocrómica. Finalmente fue referido al servicio de Genética, Hematología y Odontología en un hospital de mayor complejidad, con la finalidad de realizar demás estudios de laboratorio, ya que en el nuestro no fueron posibles por falta de infraestructura.

## ► DISCUSIÓN

La **porfiria eritropoyética congénita** (PEC) tiene una frecuencia estimada de 1 en cada 2 a 3 millones de personas. A partir de 1997 se habían registrado unos 130-150 casos<sup>1-8</sup>. Debe sospecharse de PEC ante un recién nacido que presente orina de color rojo oscuro que mancha el pañal<sup>3</sup>

y posteriormente muestre eritrodoncia, siendo esta última prácticamente patognomónica de PEC<sup>6</sup>.

La presencia de niveles altos de uroporfirinas I en orina y eritrocitos son diagnósticos de PEC<sup>5</sup>. El **diagnóstico** se confirma mediante la demostración de la actividad marcadamente deficiente de la UROS, o la identificación de mutaciones específicas en el gen UROS, situación que en nuestro paciente no fue posible debido a la falta de instalaciones de laboratorio. La enfermedad también se puede detectar intraútero mediante la medición de porfirinas en el líquido amniótico y la actividad UROS en las células

amnióticas o vellosidades coriónicas cultivadas, o por la detección de mutaciones de la UROS específica de la familia<sup>3</sup>.

El **diagnóstico diferencial** de esta entidad debe realizarse con otras fotodermatosis congénitas de la infancia, como el xeroderma pigmentoso, hidroa vacciniforme, epidermolísis ampollosas hereditarias y con el penfigoide ampoloso infantil<sup>5</sup>.

**Histopatológicamente** el rasgo característico es una ampolla subepidérmica con un leve infiltrado linfocitario perivascular superficial<sup>9</sup>.

El **manejo terapéutico** se basa en tres pilares básicos: evitar la fotoexposición, el cuidado meticuloso de las heridas cutáneas y transfusiones sanguíneas, junto a otras medidas de soporte hematológico<sup>1</sup>.

La evitación absoluta de la exposición al sol es crucial<sup>10</sup>, por lo tanto se recomienda el uso de protección solar tópica<sup>6</sup>, ropa protectora, gafas solares, películas protectoras en las ventanas, bombillas incandescentes de color rojizo y pantallas de filtrado para luces fluorescentes<sup>11</sup>.

Las infecciones bacterianas cutáneas requieren un tratamiento oportuno para evitar cicatrices y mutilaciones. También es importante proteger la piel de probables traumatismos<sup>5</sup>.

La lubricación tópica de los ojos mejora los síntomas de ojo seco y puede estabilizar la función visual<sup>10</sup>.

Las medidas orales que se han utilizado incluyen beta-caroteno, carbón activado y colestiramina para interrumpir y prevenir la reabsorción de porfirinas, pero las grandes dosis requeridas de estos agentes a menudo hacen su uso poco práctico<sup>12-15</sup>.

Se recomienda el uso de alfa-tocoferol oral y ácido ascórbico para reducir el efecto de los radicales de oxígeno reactivo sobre elementos de la piel y eritrocitos circulantes sensibilizados<sup>11</sup>.

La esplenectomía disminuye la anemia hemolítica por el aumento de la esperanza de vida de los eritrocitos; sin embargo, los beneficios son de corta duración. En los casos más graves (pacientes transfusión-dependientes) el trasplante hematopoyético es el tratamiento de elección<sup>1</sup>, pero los resultados a largo plazo son desconocidos y las complicaciones infecciosas potencialmente mortales limitan la aplicabilidad de este enfoque terapéutico<sup>12-15</sup>.

La depilación láser se puede utilizar para tratar la hipertricosis facial, mientras que la intervención quirúrgica está indicada en caso de mutilación grave (reparación de microstomía, corrección del ectropión, reconstrucción de la nariz)<sup>13</sup>.

Pese a que aún no se dispone de una terapia génica para la curación de esta patología, existen logros relevantes con el uso de lentivectores terapéuticos que parecen augurar una herramienta esperanzadora e interesante en el manejo de los pacientes afectados<sup>16</sup>.

## ► CONCLUSIÓN

El objetivo de este artículo es compartir nuestra experiencia con un tipo raro de porfiria cutánea, la cual exhibe una

simptomatología dermatológica florida, que no muchos han podido observar durante toda su vida profesional. Lamentablemente, en este caso en particular, no se pudo contar con la demostración de la actividad deficiente de la uroporfirinógeno sintetasa, ni la ubicación de mutaciones específicas en el gen comprometido que, según la literatura, son consideradas valiosas para el diagnóstico. Además poner una vez más en evidencia que la adecuada anamnesis y exploración del paciente es esencial en el ejercicio médico habitual.

## ► BIBLIOGRAFÍA

1. Darwich, E.; Herrero, C.: Novedades en las porfirias eritropoyéticas. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 212-219.
2. Baran, M.; Eliaçık, K.; Kurt, I.; Kanık, A.; Zengin, N.; Bakiler, A.R.: Bullous skin lesions in a jaundiced infant after phototherapy: a case of erythropoietic porphyria. *Turk J Pediatr*. 2013; 55: 218-221.
3. Balwani, M.; Desnick, R.J.: The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:19-27.
4. Berry, A.A.; Desnick, R.J.; Astrin, K.H.; Shabbeer, J.; Lucky, A.W.; Lim, H.W.: Two brothers with mild congenital erythropoietic porphyria due to a novel genotype. *Arch Dermatol* 2005; 141:1575-1579.
5. Muñoz, C.; Herrero Mateu, C.: Porfirias cutáneas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005; 33:193-210.
6. De, A.K.; Das, K.; Sil, A.; Joardar, S.A.: Case of Congenital Erythropoietic Porphyria without Hemolysis. *Indian J Dermatol* 2013; 58:407.
7. Melito, V.A.; Rossetti, M.V.; Parera, V.E.; Battle, A.: Porfirias poco frecuentes. Casos detectados en la población argentina. *Rev Argent Dermatol* 2006; 87: 248-263.
8. Gucev, Z.; Slavevska, N.; Tasic, V.; Laban, N.; Pop-Jordanova, N.; Danilovski, D.; Woolf, J.; Cole, D.: Congenital erythropoietic porphyria with two mutations of the uroporphyrinogen III synthase gene (Cys73Arg, Thr228Met). *Indian J Hum Genet* 2011; 17: 104-107.
9. Egbert, B.M.; LeBoit, P.E.; McCalmont, T.; Hu, C.H.; Austin, C.: Caterpillar bodies: distinctive, basement membrane-containing structures in blisters of porphyria. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 199-202.
10. Mir, M.A.: Porphyria overview. *emedicineSpecialities>Dermatology> Diseases.emedicine from webmed; by Medscape [updated 2014 Mar 18; cited 2014 Nov 26]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1389981-overview#a11>.*
11. Katugampola, R.P.; Anstey, A.V.; Finlay, A.Y.; Whatley, S.; Woolf, J.; Mason, N.; Deybach, J.C.; Puy, H.; Ged, C.; de Verneuil, H.; Hanneken, S.; Minder, E.; Schneider-Yin, X.; Badminton, M.N.: A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases. *Br J Dermatol* 2012; 167: 888-900.
12. Desnick, R.J.; Astrin, K.H.: Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol* 2002; 117: 779-795.
13. Kauffman, L.; Evans, D.I.; Stevens, R.F.; Weinkove, C.: Bone-marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria. *Lancet* 1991; 337: 1510-1511.
14. Tezcan, I.; Xu, W.; Gurgey, A.; Tuncer, M.; Cetin, M.; Oner, C.; Yetgin, S.; Ersoy, F.; Aizencang, G.; Astrin, K.H.; Desnick R.J.: Congenital erythropoietic porphyria successfully treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 4053-4058.
15. Harada, F.A.; Shwayder, T.A.; Desnick, R.J.; Lim, H.W.: Treatment of severe congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 279-282.
16. Robert, E.; Lalanne, M.; Lamrissi, I.; Guyonnet, V.; Richard, E.; Pitard, V.; Mazurier, F.; Moreau-Gaudry, F.; Ged, C.; de Verneuil, H.: Modeling of congenital erythropoietic porphyria by RNA interference: a new tool for preclinical gene therapy evaluation. *J Gene Med* 2010; 12: 637-646.