

Porfiria eritropoyética congénita

Congenital erythropoietic porphyria

María Daniels-García¹ <https://orcid.org/0000-0002-9717-5709>

Karen Velásquez-Vanegas¹ <https://orcid.org/0000-0001-5469-6072>

Maria Beltran-Quintero² <https://orcid.org/0000-0002-9884-3748>

Angie Bello-Suárez^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-2337-4895>

¹Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

²Universidad industrial de Santander. Bucaramanga-Santander, Colombia.

*Autor para la correspondencia: angbel04@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La porfiria eritropoyética congénita es una porfiria caracterizada por la deficiencia de la uroporfirinógeno III sintetasa que genera acumulación de porfirinas tóxicas en diversos tejidos. Las manifestaciones clínicas van desde erosiones leves hasta ampollas en áreas expuestas al sol con mutilaciones graves y alteraciones dentarias, oftalmológicas, hematopoyéticas, óseas, entre otras. Su tratamiento requiere colaboración multidisciplinaria y énfasis en evitar la exposición a la luz y en casos más severos transfusiones crónicas.

Objetivo: Describir un caso con diagnóstico tardío de porfiria eritropoyética congénita, sus características semiológicas y manifestaciones tempranas.

Presentación del caso: Adolescente que asiste a consulta por un síndrome febril agudo, tratado como caso probable de dengue con signos de alarma y procedente de área endémica de la enfermedad. La paciente presenta también manifestaciones y evolución clínica clásicas de porfiria eritropoyética congénita con secuelas deformantes, que permitió establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Conclusiones: Reconocer las manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad permite prevenir ostensiblemente sus secuelas.

Palabras clave: enfermedades raras; porfirias; porfiria eritropoyética; cromosoma X; uroporfirinógeno III sintetasa.

ABSTRACT

Introduction: Congenital erythropoietic porphyria is a porphyria characterized by the deficiency of uroporphyrinogen III synthetase that generates accumulation of toxic porphyrins in various tissues. Clinical manifestations range from mild erosions to blisters in areas exposed to the sun with severe mutilations and dental, ophthalmological, hematopoietic, bone alterations, among others. Its treatment requires multidisciplinary collaboration and emphasis on avoiding exposure to light and in more severe cases chronic transfusions.

Objective: To describe a case with late diagnosis of congenital erythropoietic porphyria, its semiological characteristics and early manifestations.

Case presentation: Adolescent attending consultation for an acute febrile syndrome, treated as a probable case of dengue with warning signs and coming from an endemic area of the disease. The patient also presented classic manifestations and clinical evolution of congenital erythropoietic porphyria with deforming sequelae, which allowed to establish the diagnosis of the disease.

Conclusions: Recognizing the early clinical manifestations of the disease allows to ostensibly prevent its sequelae.

Keywords: rare diseases; porphyrias; erythropoietic porphyria; X chromosome; uroporphyrinogen III synthetase.

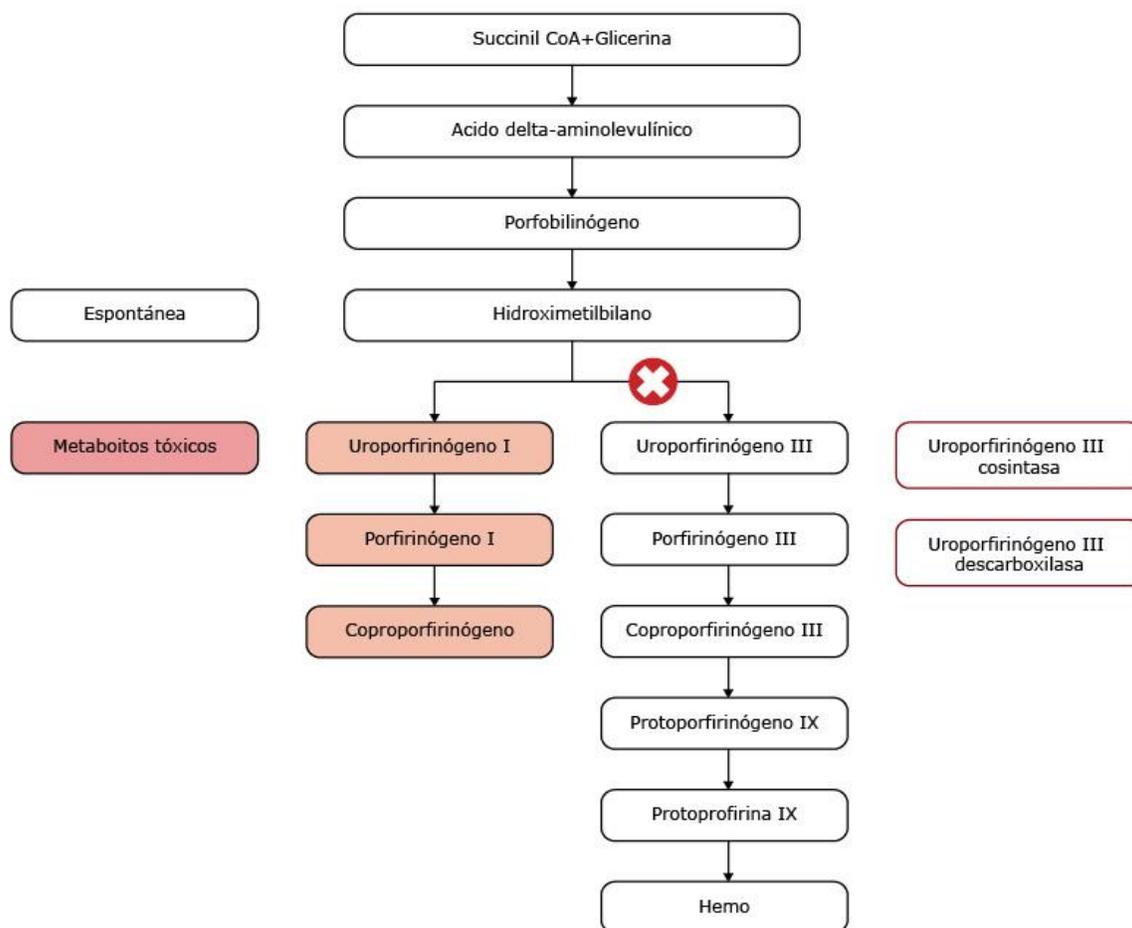
Recibido: 05/08/2021

Aceptado: 24/04/2022

Introducción

Las porfirias son un conjunto de trastornos causados por defectos en la vía de síntesis del grupo hemo. Dentro de las porfirias eritropoyéticas se incluyen la porfiria eritropoyética congénita, la protoporfiria eritropoyética y la protoporfiria ligada al cromosoma X.^(1,2)

La porfiria eritropoyética congénita (PEC) es una enfermedad rara autosómica recesiva, debida al déficit de la enzima uroporfirinógeno III sintetasa (UROS), codificada por el gen UROS y gen GATA1.^(1,3) Las manifestaciones de la PEC son debidas a la acumulación excesiva de la uroporfirina I y coproporfirina I,^(2,3) metabolitos biológicamente inactivos fotocatalíticos y citotóxicos que afectan principalmente a los tejidos fotoexpuestos (Fig. 1).



Fuente: Tomado y adaptado de: Lee WH, Tai WC, Wu PY. Congenital erythropoietic porphyria. Dermatol Sinica, 2012;30(2):62-5.

Fig. 1 - Biosíntesis del grupo Hemo.

La descripción de esta enfermedad data del año 1874 y fue *Günther* quién detalló sus características clínicas y la denominó hematóporfiria congénita. Desde el primer documento hasta la actualidad solo han sido notificados alrededor de 280 casos, con una incidencia de 1 en 1 000 000, o menos, en el mundo. Hasta ahora no se ha observado un claro predominio racial o sexual.^(3,4) Existe una mutación que lleva a una alteración de la enzima UROS III (X) y favorece la producción espontánea de uroporfirinógeno I y sus metabolitos fototóxicos, por formación de singletes de oxígeno altamente excitables.⁽³⁾

El objetivo de este trabajo fue describir un caso con diagnóstico tardío de porfiria eritropoyética congénita, sus características semiológicas y manifestaciones tempranas.

Presentación del caso

Adolescente femenina de 14 años, quien cursó con síndrome febril agudo asociado a epigastralgia, diarrea y trombocitopenia, tratado como probable dengue con signos de alarma por su procedencia de área endémica y características semiológicas llamativas a nivel mucocutáneo.

Desde los 7 meses de edad comenzó a manifestar retraso pondoestatural, aparición progresiva de ampollas dolorosas no pruriginosas en zonas de exposición solar (región malar, hombros y brazos), recibió tratamiento para presunto diagnóstico de epidermólisis ampollosa, con parcial mejoría. A los 10 meses de edad, las lesiones se extendieron a cabeza, miembros inferiores y tórax superior, con ocasional sobreinfección, drenaje exudativo sanguino-purulento, costras y formación de zonas cicatrízales, que mejoraban parcialmente con la administración de antibiótico. Además, presentaba onicolisis, onicorrexia secundaria, dientes deciduales de coloración negra, dientes definitivos de coloración gris y desde los 3 años coluria episódica.

Al examen físico tenía ulceración en región externa de ambos globos oculares, de aspecto en “cáscara de huevo quebrado” cuya base era de color azulado; hipoplasia y retracción nasal, pabellones auriculares alados, con nódulos en el borde interno de la porción del hélix, eritrodoncia, comisuras labiales con queilosis, dolor abdominal y esplenomegalia grado III sin hepatomegalia. En piel resaltó la hipertrichosis facial, así como la afectación de las áreas expuestas a la luz solar tales como fosa supraesternal y tórax superior, alopecia areata confinada a región coronal con hiper- e hipopigmentación del cuero cabelludo y áreas cicatrízales. Los dedos de las manos

presentaban retracción y mutilación de las falanges distales que generaban un aspecto desfigurado con movilidad limitada (Fig 2).

Se realizó el diagnóstico clínico de PEC ante la presencia de sus manifestaciones clásicas. Se indicó tratamiento conservador, evitación estricta de la exposición a la luz solar y aplicación permanente de fotoprotección y cremas tópicas con óxido de zinc. La paciente tuvo evolución clínica favorable y egresó sin complicaciones para seguimiento ambulatorio por dermatología y hematología.

Se obtuvo consentimiento informado de la madre de la menor para la publicación del caso en mención.



A) Alopecia cicatrizal, B) úlcera ocular, (C) nódulos en hélix, D) eritrodontia grisácea, E) deformidades en falanges de las manos, F) lesiones hipo- e hiperpigmentadas y lesiones en dorso de pie cicatrizales en costras.

Fig. 2 - Manifestaciones clínicas provocadas por la porfiria eritropoyética congénita en la paciente.

Discusión

La PEC constituye un tipo de porfiria caracterizada por un déficit parcial en la actividad de la enzima UROS III (<1–10 % de la actividad respectiva), cuarta enzima de la vía de biosíntesis del grupo hemo, que cataliza la conversión de hidroximetilbilano a uroporfirinógeno III.^(1,2,3) Hasta 2018 se han descrito 51 mutaciones patógenas en el gen UROS ubicado en el cromosoma 10q26.2, así como mutaciones en el gen del factor de transcripción específico de eritroides GATA1 localizado en el cromosoma Xp11.23.^(3,4) En un porcentaje de pacientes no se detecta mutación causal en los genes mencionados, es probable que genes adicionales desempeñen un papel en la patogenia, como recientemente se describió una mutación en la sintasa de ácido aminolevulínico (ALAS2) como factor agravante para fenotipos más severos.^(1,3)

Las formas clínicas más severas se asocian con el inicio temprano de la enfermedad. En la mayoría de los casos estas manifestaciones se inician entre el periodo neonatal y los 10 años de edad. Las formas adultas de aparición tardía muestran un fenotipo amplio desde leve a severo, dado por fotosensibilidad cutánea leve acompañado de trombocitopenia y mielodisplasia.⁽⁵⁾

La fotosensibilidad cutánea se caracteriza por múltiples ampollas friables y recurrentes de contenido líquido seroso en áreas fotoexpuestas, principalmente cara y manos. Son frecuentes las complicaciones cutáneas graves, tales como úlceras, sobreinfecciones, cicatrices deformantes y mutilaciones de algunos tejidos terminales principalmente en falanges distales, párpados, cartílago nasal y lóbulos de las orejas.^(2,4,5)

Otras manifestaciones secundarias a la acumulación de porfirinas tóxicas incluyen alteraciones oculares y compromiso sistémico como esplenomegalia, cálculos biliares y alteraciones óseas por depósito.^(4,6,7)

El compromiso ocular es amplio: lesiones palpebrales, queratitis, blefaritis, ectropión cicatricial, conjuntivitis, úlceras y cicatrices corneales; escleromalacia, ceguera y pérdida completa de las pestañas y de las cejas.^(4,5)

La eritrodoncia y alteraciones de la dentina constituyen un hallazgo clínico patognomónico, se presentan en todos los pacientes con este diagnóstico, y se dan por el acúmulo de porfirinas durante el desarrollo de los dientes con un aspecto oscuro y rojizo que bajo la luz de Wood adquieren un color rojizo fluorescente; aspecto que puede demostrarse tempranamente desde la erupción de los dientes deciduales.⁽⁵⁾

Las alteraciones hematológicas incluyen la hemólisis en grado variable, que puede llevar a hepatoesplenomegalia con hiperesplenismo debido a un aumento de las porfirinas eritrocitarias, con disminución de la vida media biológica del eritrocito y elevación de los marcadores de hemólisis.⁽⁸⁾ Asimismo, puede existir leucopenia y trombocitopenia secundaria a captura incrementada a nivel esplénico.^(3,8) Se ha documentado la asociación con síndrome mielodisplásico especialmente en adultos.⁽⁹⁾ También, se han descrito anomalías hematológicas que incluyen anemia diseritropoyética, β -talasemia intermedia y persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, principalmente en relación con mutaciones del gen GATA1.⁽¹⁰⁾ Las complicaciones hematológicas son los principales predictores de mal pronóstico, observadas principalmente en paciente con inicio de la enfermedad entre el nacimiento y los 5 años de edad.⁽¹¹⁾

Otras anomalías sistémicas encontradas son la osteodistrofia combinada con osteólisis y osteoporosis, que genera retraso en el desarrollo pondoestatural.^(3,12)

El diagnóstico de la PEC se establece de forma clínica, bioquímica o genética. Clínicamente, se basa en las manifestaciones anteriormente expuestas. La primera sospecha de PEC se hace por el incremento de porfirinas urinarias en el pañal de los neonatos y lactantes, que es evidente por la naturaleza fotoreactiva de los metabolitos tóxicos, resultante en una fluorescencia rosada brillante bajo la luz de la lámpara de Wood. El diagnóstico bioquímico se hace por análisis simultáneo de orina, heces y sangre para determinar concentraciones de uroporfirina I y coproporfirina I en orina, eritrocitos o líquido amniótico.^(2,8) El diagnóstico genético que generalmente se usa con fines científicos, busca determinar el grado de actividad de la enzima UROS III, el mecanismo de herencia y los genes involucrados.⁽²⁾

El diagnóstico diferencial incluye otros tipos de porfirias, principalmente porfiria hepatoeritropoyética, porfiria cutánea tarda, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria y protoporfiria eritropoyética. Además, xerodermia pigmentosa, pseudoporfiria inducida por fármacos y epidermólisis bullosa.^(3,6)

El tratamiento es variable, depende de la gravedad, la presentación clínica y las secuelas en el momento del diagnóstico. La medida principal en el tratamiento de la PEC es evitar la exposición a la luz solar.^(1,3) El uso de protectores solares convencionales, que bloquean la radiación ultravioleta, no es efectivo debido a que la fotosensibilidad está dada por la luz visible y UVA. Es necesario el uso de pantallas minerales, con altas concentraciones de óxido de zinc y preparados

de alto factor protector que contienen dióxido de titanio. El óxido de zinc puede ser beneficioso, pero no reemplaza la estricta evitación del sol y a la exposición de la luz.⁽¹⁾

Como medida complementaria se requiere suplementar con vitamina D para minimizar el riesgo de su deficiencia. En la literatura se describen los antioxidantes orales como el β -caroteno y la fototerapia UVB de banda estrecha, pero sus beneficios no han sido considerables.^(2,8)

Otras terapias que muestran beneficio son las transfusiones crónicas (cada 2-4 semanas) en casos de hemólisis grave, que pueden suprimir la eritropoyesis y disminuir la producción de porfirina, reducir sus concentraciones y subsecuentemente, la fotosensibilidad.⁽¹²⁾ La esplenectomía se considera en casos de esplenomegalia y anemia hemolítica.⁽⁸⁾ El trasplante alogénico de médula ósea es otra opción terapéutica en los casos severos de PEC y se documenta como la única terapia eficaz en estos casos.^(7,13)

Recientemente han surgido alternativas prometedoras, como el fármaco afamelanotida, un análogo de la hormona estimulante de la melanocortina que actúa a través del receptor de melanocortina-1. Este medicamento se aprobó en Europa en el año 2014 para su uso con el fin de mejorar la tolerancia a la luz y estimular la melanosíntesis.⁽¹⁴⁾

En algunos estudios preclínicos en ratas, se describen los inhibidores del proteasoma, entre ellos el bortezomib, que evita la degradación de la enzima UROS III.⁽¹⁵⁾ También se encuentran estudios con quelantes del hierro con potencial terapéutico modular de las manifestaciones clínicas.⁽¹⁶⁾ Finalmente, la terapia génica se propone para el futuro, sin embargo está aún en estudio.^(16,17)

El pronóstico es variable pese a las limitaciones funcionales. La mayoría de los pacientes sobreviven hasta la edad adulta con una expectativa de vida de 40 a 60 años, no obstante, pueden complicarse por infecciones recurrentes y afectaciones hematológicas.^(7,8)

En el caso de la paciente aquí presentada, existe un compromiso importante debido al diagnóstico tardío de la enfermedad, con secuelas deformantes cutáneas, oftálmicas, dentarias y hematológicas. Aunque no se realizó estudios de extensión, la historia clínica, la edad de inicio y los hallazgos semiológicos, fueron suficientes para realizar el diagnóstico; con la consiguiente atención preventiva, sintomática y la derivación oportuna a las especialidades pertinentes.

La PEC puede generar lesiones ostensibles que afectan la calidad de vida y autoestima de quien la padece, sus manifestaciones cutáneas deformantes y mutilantes pueden prevenirse solo con evitar

la exposición a la luz solar, siempre que exista un diagnóstico oportuno. Las intervenciones precoces pueden eludir los estadios más comprometidos de dicha enfermedad.

Se concluye que reconocer las manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad permite prevenir ostensiblemente sus secuelas.

Referencias bibliográficas

1. Salomone C, Ogueta I, Reyes C, Duran G, Aguirre N, Wietstruck A. Porfiria eritropoyética congénita: reporte de un caso y recomendaciones de manejo. Arch Argent Pediatr. 2018;116(2):300-2. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2018.e300>
2. Erwin A, Desnick R. Congenital erythropoietic porphyria: Recent advances. Mol Genet Metab. 2019;128(3):288-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.008>
3. Di Pierro E, Brancaloni V, Granata F. Advances in understanding the pathogenesis of congenital erythropoietic porphyria. Br J Haematol. 2016;173(3):365-79. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.13978>
4. Ciftci V, Kılavuz S, Bulut FD, Mungan HN, Bisgin A, Dogan MC. Congenital erythropoietic porphyria with erythrodontia: A case report. Int J Paediatr Dent. 2019;29(4):542-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/ipd.12473>
5. Puy H JC, Gouya L, Deybach J, Porphyrias. Lancet. 2010;13;375(9718):924-37. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61925-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61925-5)
6. León H, Santamaria N, Motta A, Estupiñan Y, Ocampo P, Porfiria eritropoyética congénita; reporte de caso y revisión de la literatura. RCCP. 2018 [acceso 19/06/2021];24(2):33-41. Disponible en: <https://ciplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/view/83>
7. Kahila A, Zamlout A, Mazloun A, Laila O, Badran A. Congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease): a case report. Oxford Med Case Rep. 2020;7:227-30. DOI: <https://doi.org/10.1093/omcr/omaa051>
8. Howard M, Hall A, Ramsay D, Congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease) – long-term follow up of a case and review, Dermatol. Online J. 2017 [acceso 19/06/2021];23(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329491/>

9. Katugampola RP, Badminton MN, Finlay AY, Whatley S, Woolf J, Mason N, *et al.* Congenital erythropoietic porphyria: a single-observer clinical study of 29 cases. *Br J Dermatol.* 2012;167:901-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.008>
10. Fityan A, Fassihi H, Sarkany R. Congenital erythropoietic porphyria: mild presentation with late onset associated with a mutation in the UROS gene promoter sequence. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(8):953-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.12932>
11. Di Pierro E, Russo R, Karakas Z, Brancaleoni V, Gambale A, Kurt I, Winter SS, Granata F, Czuchlewski DR, Langella C, Iolascon A, Cappellini MD. Congenital erythropoietic porphyria linked to GATA1-R216W mutation: challenges for diagnosis. *Eur J Haematol.* 2015;94(6):491-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.12452>
12. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(4):412-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.009>
13. Ciftci V, Kilavuz S, Bulut FD, Mungan HN, Bisgin A, Dogan MC, Congenital Erythropoietic Porphyria with Erythrodontia: A Case Report. *Int J Paediatr Dent.* 2019;29:542-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/ipd.12473>
14. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey AV, Bissell DM, *et al.* Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrria. *N Engl J Med.* 2015 [acceso 19/06/2021];373(1):48. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411481>
15. Blouin JM, Bernardo-Seisdedos G, Sasso E. Missense UROS mutations causing congenital erythropoietic porphyria reduce UROS homeostasis that can be rescued by proteasome inhibition. *Hum Mol Genet.* 2017;26:1565-76. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx067>
16. Weiss Y, Balwani M, Chen B, Yasuda M, Nazarenko I, Desnick RJ. Congenital erythropoietic porphyria and erythropoietic protoporphyria: Identification of 7 uroporphyrinogen III synthase and 20 ferrochelatase novel mutations. *Mol Genet Metab.* 2019 [acceso 19/06/2021];128(3):358-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563141/>
17. Blouin JM, Ged C, Lalanne M, Lamrissi I, Morice F, Costet P, Daher R, Moreau F, Bedel A, Puy H, Gouya L, Karim Z, Richard E. Iron chelation rescues hemolytic anemia and skin photosensitivity in congenital erythropoietic porphyria. *Blood.* 2020;136 (21):2457-68. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006037>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.