

# Porfiria hepato eritropoyética asociada a diabetes mellitus tipo 1. A propósito de un caso clínico

A clinical case of hepato-erythropoietic porphyria associated with type 1 diabetes mellitus

Relato de caso de porfiria hepato-eritropoiética asociada a diabetes mellitus tipo 1

Verónica González<sup>1</sup>, Cristina Zabala<sup>2</sup>, Lucía Mastroianni<sup>3</sup>, Ángela Cabrera<sup>4</sup>, Aída Lemes<sup>5</sup>

## Resumen

*Las porfirias son un grupo complejo y heterogéneo de defectos en la vía de la síntesis del hemo. La porfiria hepato eritropoyética es un subtipo muy poco frecuente y de presentación en la infancia, con compromiso cutáneo predominante. Describimos el caso clínico de una paciente de 5 años, que se presenta con lesiones cutáneas e hipertrichosis, se confirma el diagnóstico por elevación de uroporfirinas en orina y secuenciación del gen UROD.*

**Palabras clave:** Porfirias hepáticas  
Porfiria eritropoyética  
Hemo  
Niño

## Summary

*Porphyria is a complex and heterogeneous group of heme synthesis disorder. Hepato-erythropoietic porphyria is a very rare subtype that onsets in childhood, and shows predominant skin involvement. We describe the clinical case of a 5-year-old patient who showed skin lesions and hypertrichosis and whose diagnosis was confirmed due to increased uroporphyrins in urine and UROD gene sequencing*

**Key words:** Hepatic porphyrias  
Erythropoietic porphyria  
Heme  
Child

1. Médico pediatra. Exresidente Policlínica Errores Innatos del Metabolismo. CRENADECER. Instituto de Seguridad Social-BPS.  
2. Prof. Adj. Clínica Pediátrica. Médico pediatra. Policlínica Errores Innatos del Metabolismo. CRENADECER. Instituto de Seguridad Social-BPS.  
3. Dermatóloga. Policlínica Errores Innatos del Metabolismo. CRENADECER. Instituto de Seguridad Social-BPS.  
4. Lic. Enf. Policlínica Errores Innatos del Metabolismo. CRENADECER. Instituto de Seguridad Social-BPS.  
5. Genética Médica. Policlínica Errores Innatos del Metabolismo. CRENADECER. Instituto de Seguridad Social-BPS.  
Policlínica Errores Innatos del Metabolismo. CRENADECER. Instituto de Seguridad Social-BPS.  
Declaramos no tener conflicto de interés.  
Trabajo inédito.  
Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.  
Fecha recibido: 28 octubre 2020  
Fecha aprobado: 16 julio 2021  
doi: 10.31134/AP.92.2.13

## Resumo

*A porfiria é um grupo complexo e heterogêneo de distúrbios da síntese do grupo heme. A porfiria hepato-eritropoiética é um subtipo muito raro que se inicia na infância e mostra envolvimento predominante da pele.*

*Descrevemos o caso clínico de uma paciente de 5 anos que apresentou lesões cutâneas e hipertricose e cujo diagnóstico foi confirmado por aumento de uroporfirinas na urina e sequenciamento do gene UROD.*

**Palavras chave:** Porfirias hepáticas  
Porfiria eritropoiética  
Heme  
Criança

## Introducción

El hemo es un compuesto químico muy importante que forma parte de múltiples hemoproteínas, como hemoglobina, mioglobina, citocromos y catalasas. Se sintetiza en el hígado y en la médula ósea e involucra ocho enzimas, cuatro mitocondriales y cuatro citosólicas<sup>(1)</sup>.

Las porfirias son un grupo de enfermedades hereditarias o adquiridas, ocasionadas por alteraciones en la actividad de las enzimas que participan en la vía de síntesis del hemo (figura 1). Existen siete tipos de porfirias con gran heterogeneidad clínica. Se clasifican según su forma de presentación clínica o según el órgano mayormente afectado<sup>(2)</sup> (tabla 1). La forma más frecuente es la porfiria cutánea tarda (PCT).

La porfiria hepato eritropoyética (PHE) es una variante de la PCT<sup>(3,4)</sup>. Su mecanismo de herencia es autosómico y recesivo. Se trata de un tipo muy raro de porfiria, con poco más de 40 casos reportados en el mundo. Las características clínicas más frecuentes son el inicio precoz en la infancia —antes de los 2 años—, hipertricosis, lesiones cutáneas tipo ampollas, erosiones en áreas expuestas al sol o de traumatismos con cicatrización atrófica tipo quiste de milium y compromiso hepático<sup>(5)</sup>. La PHE se debe a un déficit en la actividad de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD), quinta enzima en el proceso de síntesis del hemo (figura 1). La actividad enzimática es muy baja, por lo que su presentación clínica es más precoz que la PCT<sup>(5)</sup>.

El diagnóstico de la PHE requiere en primer lugar de un alto grado de sospecha clínica y luego de la realización de análisis bioquímicos, enzimáticos y moleculares<sup>(1)</sup>. El tratamiento es sintomático, la fotoprotección de

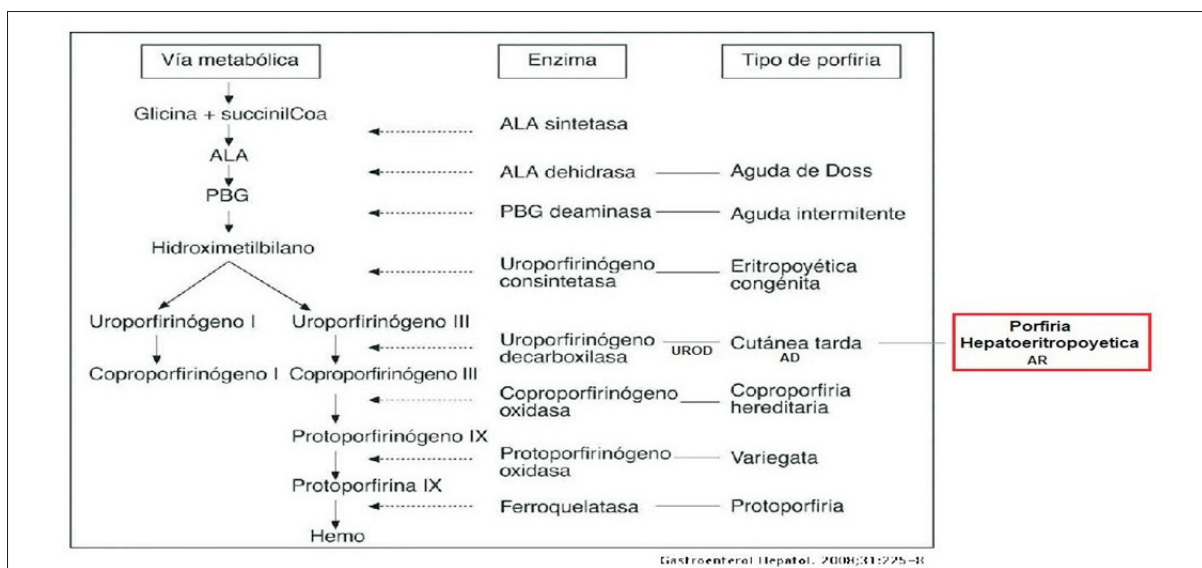
la piel es una medida esencial, acompañada de tratamientos médicos, entre ellos la hidroxyclorequina<sup>(1)</sup>.

Se presenta un caso de una PHE en la edad pediátrica. El objetivo es describir una enfermedad muy rara, las principales características clínicas que deben orientar el diagnóstico para iniciar un tratamiento precoz y realizar asesoramiento genético. En nuestro conocimiento, se trata del primer caso de PHE reportado en nuestro país.

## Caso clínico

Paciente de 5 años, sexo femenino, procedente de Montevideo. Sin antecedentes perinatales ni personales a destacar, niega ingesta de fármacos. Adecuado crecimiento y desarrollo psicomotor. Carné de inmunizaciones vigente. Padres consanguíneos. Antecedentes por línea materna de una tía y bisabuela con enfermedad hepática de etiología desconocida. Inicia manifestaciones clínicas a los 3 años, caracterizadas por hipertricosis en áreas expuestas al sol, principalmente en mejillas, área fronto-temporal, antebrazos y tronco (figura 2). Agrega en la evolución lesiones ampollares en dorso de manos, no dolorosas, con cicatrización posterior tipo quistes de milium (figura 3). No presenta eritrodoncia ni orinas rojizas. Valorada en varias oportunidades, se realiza diagnóstico de impétigo y otras infecciones de piel. Recibe múltiples planes antibióticos, sin que se obtenga respuesta, por lo que es derivada a dermatología. Se plantea sospecha de porfiria de manifestación cutánea. Se realizan serologías para descartar factores precipitantes de porfiria: serología para VIH, hepatitis B y C, que son negativas.

Se solicitan estudios más específicos. Porphirinas en orina: uroporfirinas 113 µg/24 h (rango normal de 0-40 µg/24 h) y coproporfirinas 2 µg/24 h (rango normal de 0-160 µg/24 h). Dado el cuadro clínico y el aumento de uroporfirinas en orina, se solicita estudio genético, que reporta variante patogénica en homocigosis para gen UROD: c.185 °C>T, p. (Pro62Leu). Entre otros estudios realizados se destaca: hemograma, función renal, funcional y enzimograma hepático, metabolismo de hierro y glicemia, normales. Ecografía abdominal sin alteraciones. En la evolución instala diabetes insulino dependiente estabilizada con insulina cristalina y NPH, en seguimiento con endocrinólogo. A los 4 años se inicia tratamiento con hidroxyclorequina con mejoría progresiva de las lesiones de piel e hipertricosis (figuras 4 y 5). Se realizan controles regulares con funcional y enzimograma hepático. Presenta hepatitis como efecto adverso, por lo que se suspende el fármaco. Se reinicia luego en forma gradual asociando S-acetil-metionina (SAME), sin cambios posteriores en el funcional hepáti-

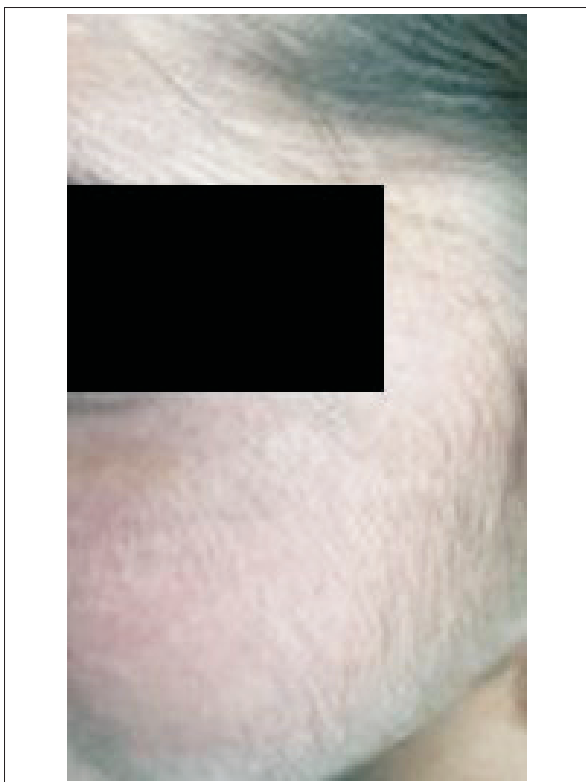


**Figura 1.** Vía metabólica del hemo.

**Tabla 1.** Clasificación de porfirias y principales características.

	<b>Porfirias hepáticas agudas</b>	<b>Porfirias hepáticas crónicas</b>	<b>Porfirias eritropoyéticas</b>
Tipo de porfiria	Deficiencia de aminolevulinato deshidratasa (ALAD) Porfiria aguda intermitente (PAI) Coproporfiria hereditaria (CPH) Porfiria variegata (PV)	Porfiria cutánea tarda (PCT) Porfiria hepatoeritropoyética (PHE)	Porfiria eritropoyética congénita (PEC) Protoporfiria eritropoyética (PPE) Protoporfiria ligada al X (XLPP)
Frecuencia por sexo	Femenino > Masculino 4>1	Masculino > Femenino	
Sitio de origen	Hígado	Hígado	Médula ósea
Modo de herencia	Autosómico dominante (AIP-HCP-VP) Autosómico recesiva (ALAD)	Frecuentemente adquirida (PCT) Autosómica recesiva (PHE) o codominante (PCT)	Autosómico recesiva (PPE y PEC) Ligada al X (XLPP)
Presentación clínica	Síntomas neuroviscerales Fotosensibilidad en HCP y VP	Lesiones cutáneas en zonas expuestas al sol y luego de traumatismos menores (ampollas no dolorosas, fragilidad cutánea, cambios esclerodermia) Hipertricosis en mejillas y áreas temporales	CEP: Lesiones cutáneas en áreas expuestas al sol (ampollas no dolorosas, fragilidad cutánea, cambios de esclerodermia, hipertricosis) EPP, XLPP: síntomas agudos, quemadura, dolor, prurito, edema luego de exposición solar
Hallazgos bioquímicos	ALADP Aumento de ALA urinario y CP3 AIP, HCP y VP: aumento urinario de ALA, PBG, uroporfirina I y CP3	Aumento urinario de uro y heptacarboxyl porfirinas. Aumento de isocoproporfirinas en materia fecal	CEP: aumento urinario de uroporfirina I y coproporfirina I EPP, XLPP orina normal excepto si se desarrolló hepatopatía. Aumento de PP en plasma y RBCs

Modificada de referencia<sup>(24)</sup>. PAD: deficiencia de aminolevulinato deshidratasa (ALAD) o porfiria de Doss; PAI: porfiria aguda intermitente; PEC: porfiria eritropoyética congénita o porfiria de Gunther; PCT/PHE: porfiria cutánea tarda (esporádica o familiar)/ porfiria hepato eritropoyética; CPH: coproporfiria hereditaria; PV: porfiria variegata; PPE: protoporfiria eritropoyética; XLPP: protoporfiria ligada al X (XLPP)



**Figura 2.** Hipertricosis previa al inicio del tratamiento.

co y buena evolución de la enfermedad. El asesoriamiento genético es de alto riesgo de recurrencia para PHE para la pareja.

## Discusión

Las porfirias son un grupo complejo y clínicamente heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por defectos en la síntesis del grupo hemo por deficiencia de alguna de las enzimas que intervienen en el proceso. El lugar donde falle la vía metabólica determinará el tipo de metabolito intermediario que se acumule y, consecuentemente, la presentación clínica (figura 1). Dada la baja incidencia y la variabilidad de sintomatología es necesario un alto índice de sospecha clínica para establecer el diagnóstico<sup>(2)</sup>.

Dentro de este grupo de enfermedades solo algunas se presentan en la edad pediátrica: PEC, PPE, XLPP y PHE<sup>(6)</sup>.

La prevalencia global de las porfirias se desconoce, pero se estima entre 1:500 a 1:50.000 según la población y el tipo de porfiria<sup>(7)</sup>. La PCT es la más frecuente de todos los subtipos y puede ser congénita o adquirida, con esta última forma como la más común. El consumo de alcohol, tabaco, estrógenos, presentar infecciones como

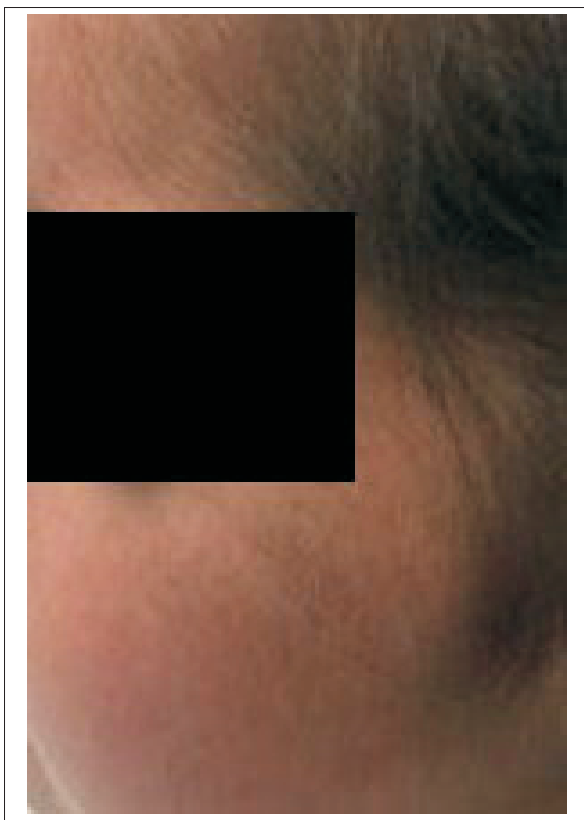


**Figura 3.** Lesiones en piel previas al inicio del tratamiento.

hepatitis C, entre otros, se describen como factores predisponentes para las formas adquiridas, descritas en adultos<sup>(8,9)</sup>.

Las porfirias pueden ser hepáticas o eritroides, según el órgano mayormente afectado. En las formas hepáticas, aunque el defecto se encuentra en el hígado, también pueden presentar manifestaciones cutáneas. En las formas eritroides, además de la afectación cutánea, puede existir compromiso medular con anemia que lleve a requerir transfusiones frecuentes<sup>(2)</sup>.

La presentación clínica con lesiones tipo ampollas y erosiones es característico de las porfirias cutáneas. Las lesiones son indoloras, con piel frágil, se localizan especialmente en dorso de mano, dejan cicatrices hipo o hiperpigmentadas tipo quistes de milium. La fragilidad cutánea con lesiones cicatrizales puede en ocasiones confundirse con maltrato (lesiones por quemadura de cigarrillo). La hipertricosis se localiza principalmente en rostro, cola de ceja, mejillas y en casos típicos se dispone como un antifaz<sup>(6)</sup>. Ambas son de importante valor semiológico en el diagnóstico de la enfermedad<sup>(4,10)</sup>. El mecanismo patogénico de las manifestaciones de piel en las porfirias cutáneas está relacionado con el efecto de la luz solar sobre el exceso de porfirias en las células de la piel<sup>(11)</sup>. Justamente, las lesiones de piel y la hipertricosis fueron los elementos clínicos que en nuestra paciente llevaron al planteo de porfiria y a la orientación de los estudios más específicos. Hay casos reportados en los



**Figura 4.** Disminución de hipertrichosis con tratamiento.



**Figura 5.** Lesiones de piel con tratamiento.

que el diagnóstico se confirma incluso varios años después del inicio de los síntomas<sup>(12,13)</sup>. En el caso que presentamos hubo aproximadamente un año de retraso en el diagnóstico.

En la PHE puede existir hepatitis al momento del diagnóstico; en este caso el funcional y enzimograma hepático fueron inicialmente normales. Se destaca que, a diferencia de la PCT, en la PHE, no hay sobrecarga férrica<sup>(3)</sup>.

Los estudios específicos para el diagnóstico de la enfermedad son la cuantificación de porfirinas en orina y materia fecal (tabla 1). En este caso el hallazgo de uroporfirinas elevado en orina orientó hacia porfirias cutáneas de origen hepático: PCT o PHE.

Existen otros análisis, como la cuantificación de heptacarboxyl porfirinas en orina y de isocoproporfirinas en materia fecal, que permiten apoyar el diagnóstico si están aumentados<sup>(4)</sup>. La confirmación definitiva se realiza mediante la secuenciación del gen *UROD* ubicado en 1p34.1 que codifica para la enzima del mismo nombre. En la PHE la enzima *UROD* tiene una actividad de alrededor del 5%, a diferencia de la PCT, con una actividad enzimática en torno al 50%. Como en otras en-

fermedades metabólicas, dicha diferencia en la actividad enzimática puede explicar el inicio clínico más precoz en la infancia para la PHE<sup>(14)</sup>.

En la paciente descrita se identificó una variante en homocigosis para este gen. Esta ha sido reportada en homocigosis en dos medios hermanos de una familia portuguesa con PHE, y se clasifica como variante patogénica PMID: (8644733)<sup>(15)</sup>. Confirmado el diagnóstico, se realiza asesoramiento genético a la familia. De la historia familiar de la paciente, destacamos que se trata de una pareja consanguínea, elemento que debe hacer sospechar de una enfermedad genética recesiva. Por otro lado, hay antecedentes de enfermedad hepática crónica de etiología no aclarada por línea materna. Por ello, en este contexto, consideramos de relevancia continuar el abordaje diagnóstico de esta familia.

En cuanto al tratamiento de la PHE, se recomienda como primera medida la fotoprotección. Otro tratamiento utilizado ha sido la hidroxiclороquina a dosis bajas, que actúa movilizandо las porfirinas hepáticas del compartimento intracelular, lo que facilita su excreción urinaria<sup>(13,16)</sup>. Se describen situaciones en las que el uso de hidroxiclороquina no ha sido beneficioso y se ha observado elevación transitoria inicial de transaminasas hepáticas<sup>(17)</sup>. En el caso de

la paciente se iniciaron las medidas de fotoprotección así como hidroxiclороquina. Se evidenció una rápida mejoría clínica, como puede verse en las figuras 3 y 4. La adición de SAME concomitantemente con la reintroducción de la hidroxiclороquina luego del aumento de transaminasas permitió la estabilidad y tolerancia posterior. El SAME es un compuesto que disminuye el estrés oxidativo a nivel hepático<sup>(18)</sup>. Su uso ha sido reportado en algunos casos de PHE en la edad pediátrica<sup>(19,20)</sup>.

No hay consenso sobre la duración del tratamiento con hidroxiclороquina. Singal AK y col. compararon diferentes tratamientos para la PCT y encontraron que con la administración de hidroxiclороquina se objetiva la remisión clínica de los síntomas en aproximadamente seis meses, con un descenso de las porfirinas urinarias de forma concomitante<sup>(8)</sup>.

Se ha descrito que la diabetes mellitus tipo 2 puede estar presente hasta en el 25% de los pacientes con PCT, pero no se ha reportado relación con la PHE<sup>(21)</sup>. La paciente que reportamos tuvo inicio de diabetes mellitus tipo I que desconocemos si podría estar relacionado con la PHE.

En cuanto al seguimiento, se recomiendan controles periódicos con equipo interdisciplinario: monitorear la funcionalidad hepática, las complicaciones endocrínicas así como controles oftalmológicos periódicos, dado que el efecto adverso más importante del uso crónico de hidroxiclороquina es el daño ocular con compromiso de retina<sup>(22-24)</sup>.

## Conclusión

Presentamos el caso clínico de una niña con una enfermedad de base genética muy rara, como es la PHE. Presenta manifestaciones cutáneas que es necesario conocer para realizar diagnósticos diferenciales con enfermedades pediátricas frecuentes.

Se trata de una afección compleja que requiere un abordaje interdisciplinario con dermatólogos, endocrinólogos, pediatras, genetistas, especialistas en errores innatos del metabolismo y apoyo psicológico.

Por el momento no tiene un tratamiento curativo y puede asociar importantes secuelas y complicaciones. El abordaje del núcleo familiar es de fundamental importancia así como acompañar el proceso de la enfermedad.

## Aspectos éticos

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Consentimiento de la familia para publicación del caso y fotografías. Aprobado por comité de bioética del BPS.

## Referencias bibliográficas

1. **González A, coord.** Guía asistencial de porfirias: guía de asistencia a personas afectadas por porfiria en el SSPA. Plan de atención a personas afectadas por enfermedades raras de Andalucía. Sevilla: Junta de Andalucía, 2011.
2. **Marques C, Anderson K.** Disorders of haem biosynthesis. En: Saudubray J, Baumgartner M, Walter J, eds. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 6 ed. New York: Springer, 2016:515-27.
3. **Singal A, Anderson K.** Porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. En: Post TW, ed. UpToDate. Waltham MA: UpToDate, 2011. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/porphyria-cutanea-tarda-and-hepatoerythropoietic-porphyrin-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>. [Consulta: 24 marzo 2020].
4. **Elder G, Smith S, Herrero C, Lecha M, Mascaro J, Muniesa A, et al.** Hepatoerythropoietic porphyria: a new uroporphyrinogen decarboxylase defect or homozygous porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1981; 1(8226):916-9.
5. **Elder G.** Porphyria cutanea tarda and related disorders. En: Kadish K, Smith K, Guillard R, eds. *Porphyria handbook, Part II*. San Diego: Academic Press, 2003:67-92.
6. **Méndez M, Morán M, Enríquez R.** Porfirias. En: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas*. 3 ed. Madrid: Ergón, 2010:761-72.
7. **United States. National Library of Medicine.** Porphyria: from Genetics Home Reference. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/porphyria/>. [20 de mayo 2020].
8. **Singal A, Kormos C, Lee C, Sadagoparamanujam V, Grady J, Freeman D, et al.** Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(12):1402-9.
9. **Jalil S, Grady J, Lee C, Anderson K.** Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(3):297-302.e1.
10. **Frank J, Poblete P.** Porphyria cutanea tarda: when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(5):735-45.
11. **Sarkany R.** Making sense of the porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24(2):102-8.
12. **Lim H, Poh M.** Hepatoerythropoietic porphyria: a variant of childhood-onset porphyria cutanea tarda. Porphyrin profiles and enzymatic studies of two cases in a family. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11(6):1103-11.
13. **Lee D, Arbache S, Vieira F, dos Reis V.** Case report: A hepatoerythropoietic porphyria treated with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(6 Suppl 1):AB63. doi:10.1016/j.jaad.2017.04.261
14. **de Verneuil H, Beaumont C, Deybach J, Nordmann Y, Sfar Z, Kastally R.** Enzymatic and immunological studies of uroporphyrinogen decarboxylase in familial porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet* 1984; 36(3):613-22.
15. **Moran M, Ged C, Romana M, Enríquez R, Taïeb A, Topi G, et al.** Uroporphyrinogen decarboxylase: complete human gene sequence and molecular study of three families with he-

- patoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet* 1996; 58(4):712-21.
16. **Stölzel U, Doss M, Schuppan D.** Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology* 2019; 157(2):365-381.e4.
  17. **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.** LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Hydroxychloroquine. [Updated 2018 Mar 25]. Bethesda (MD): NIDDK, 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548738/>. [Consulta: 18 junio 2020].
  18. **Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C.** Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1990; 99(1): 211-5.
  19. **Lieber C.** S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5):1183S-7S.
  20. **Battle A, Stella A, De Kaminsky A, Kaminsky C, Mariano H.** Two cases of infantile porphyria cutanea tarda: successful treatment with oral S-adenosyl-L-methionine and low-dose oral chloroquine. *Br J Dermatol* 1987; 116(3):407-15.
  21. **González R, Andrade R.** Porfirias hepáticas. *Gastroenterol Hepatol Contin* 2004; 3(5):210-4.
  22. **Danza A, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz G.** Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Méd Chile* 2016; 144(2):232-40.
  23. **Anderson K, Sassa S, Bishop D, Desnick R.** Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and porphyrias. En: Valle D, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet A, Mitchell G. *The online metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill, 2014:299 1-3062.
  24. **Marion B, Rejeski J, Rudnick S, Bonkovsky H.** Porphyrias: an overview and update for physicians and their staffs. *Med Res Arch* 2017; 5(9):1-22. Disponible en: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/1528/1279>. [Consulta: 12 agosto 2020].

**Correspondencia:** Dra. Verónica González.  
Correo electrónico: v3rfl0@gmail.com