

Manifestaciones cutáneas de la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria

Jaramillo-Calle DA¹, Velásquez-Lopera M²

Resumen

Las porfirias hepáticas agudas son cuatro enfermedades raras causadas por mutaciones genéticas que ocasionan deficiencias enzimáticas en la vía biosintética del grupo hemo. Se caracterizan clínicamente por ataques agudos de síntomas neurovisceral y son indistinguibles entre ellas. Además, la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria pueden causar lesiones cutáneas por fotosensibilidad, que a su vez son causadas por la acumulación de porfirinas en la piel y su interacción con la luz visible. Para identificar el tipo de porfiria aguda de un paciente pueden medirse porfirinas totales y fraccionadas, cuantificarse actividades enzimáticas y analizarse el ADN de los genes implicados. No hay tratamiento específico de las lesiones cutáneas, por lo que prevenirlas es la única alternativa. Además, los tratamientos de las lesiones por porfiria cutánea tarda (por ejemplo, flebotomía, cloroquina o hidroxycloroquina) no son útiles, por lo que están contraindicados.

PALABRAS CLAVE: coproporfiria hereditaria, porfiria variegata, porfirias hepáticas, trastornos de fotosensibilidad.

Dermatol Rev Mex 2018 January;62(1):27-41.

Cutaneous manifestations of variegate porphyria and hereditary coproporphyria.

Jaramillo-Calle DA¹, Velásquez-Lopera M²

Abstract

Acute hepatic porphyrias are four rare diseases caused by genetic mutations that produce enzymatic deficiencies in the biosynthetic pathway of the Heme group. They are characterized clinically by acute attacks of neurovisceral symptoms that are indistinguishable between them. Furthermore, porphyria variegata and hereditary coproporphyria may present skin lesions due to photosensitivity, which are caused by the accumulation of porphyrins in the skin and their interaction with visible light. To identify the type of porphyria, it is possible to evaluate total and fractionated porphyrins, enzymatic activities, and DNA mutations. There is no specific treatment for skin lesions; so, prevention is the only therapeutic option. In addition, therapies for skin lesions due to porphyria cutanea tarda are not useful and are therefore contraindicated.

KEYWORDS: hereditary coproporphyria; porphyria; variegate; porphyrias; hepatic; photosensitivity disorders

¹ Instituto de Investigaciones Médicas.

² Jefa de la Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM). Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: febrero 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Daniel A Jaramillo Calle
Daniel.Jaramillo2@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Calle DA, Velásquez-Lopera M. Manifestaciones cutáneas de la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria. Dermatol Rev Mex. 2018 ene;62(1):27-41.

ANTECEDENTES

La porfiria variegata (PV, MIM:176200) y la coproporfiria hereditaria (CPH, MIM:121300) se distinguen de las demás porfirias hepáticas agudas por causar lesiones cutáneas además de síntomas neuroviscerales intermitentes, por lo que se les conoce como porfirias neurocutáneas o mixtas.¹ Las manifestaciones dermatológicas son mucho más frecuentes en la porfiria variegata que en la coproporfiria hereditaria.² En la porfiria variegata, 60 a 80% de los pacientes padecen exclusivamente lesiones en la piel y 10 a 20%, síntomas neuroviscerales o ambos. En la coproporfiria hereditaria las lesiones cutáneas son excepcionales y menos de 10% de los pacientes las sufren. No obstante, éstas coexisten con los síntomas neuroviscerales en 20 a 25% de los casos.^{2,3} Este artículo tiene como objetivo revisar estas dos enfermedades con insistencia en sus manifestaciones dermatológicas. Los síntomas neuroviscerales están fuera de su alcance.

Origen y patogenia

La porfiria variegata es causada por mutaciones en el gen PPOX (MIM: 600923, cromosoma 1q22.23) que ocasionan la deficiencia parcial de la protoporfobirínogeno oxidasa (PPOX, EC 1.3.3.4), que es la séptima enzima de la vía biosintética del grupo hemo y cataliza la oxidación de protoporfobirínogeno IX a protoporfirina IX. Hasta la fecha se han reportado 181 mutaciones patogénicas,⁴ la mayor parte específicas por familias o individuos, aunque en algunas regiones se han encontrado mutaciones recurrentes en sujetos no relacionados.⁵ Asimismo, la coproporfiria hereditaria es provocada por mutaciones en el gen CPOX (MIM: 612732, cromosoma 3q11.2) que producen un déficit relativo de coproporfobirínogeno oxidasa (CPOX, EC 1.3.3.3), que es la sexta enzima de la vía biosintética del grupo hemo y cataliza la descarboxilación oxidativa en dos pasos del coproporfobirínogeno III al

producto intermediario harderoporfobirínogeno y finalmente al protoporfobirínogeno IX. Hasta la fecha se han reportado 69 mutaciones patogénicas,⁶ todas específicas por familias o individuos, con excepción de la mutación K404E que se ha encontrado en varios sujetos no relacionados.⁷ En los portadores de mutaciones heterocigóticas, la actividad enzimática normalmente es menor a 50%, mientras que en los portadores de mutaciones homocigóticas es menor a 10%.

Historia y epidemiología

En 1937, Van der Bergh y Grotepass⁸ describieron el primer caso de porfiria variegata. Desde entonces se ha conocido como: variegata (por su manifestación clínica variable),⁷ protocoproporfiria (por su patrón de excreción de porfirinas en heces), porfiria genética de Sudáfrica (por su alta prevalencia en ese país) y enfermedad de la realeza (por su supuesta existencia en el rey británico Jorge III).⁹ Esta última denominación fue desestimada por algunos autores por ser una suposición mal fundamentada y que no ha podido confirmarse.¹⁰ La mayor prevalencia de la enfermedad en todo el mundo se reportó en Sudáfrica, con 3000 casos por cada millón de habitantes caucásicos.¹¹ Allí, es la porfiria hepática aguda más común y alrededor de 95% de los casos son portadores de la mutación R59W debido a un efecto fundador.¹² Estos casos se consideran descendientes de Jan Gerrit Van Deventer y Ariaantje Adriaansem, una pareja de inmigrantes holandeses del siglo XVII.¹³ En Europa, es la segunda porfiria hepática aguda más frecuente después de la porfiria intermitente aguda y su prevalencia es de alrededor de 3.2 (0.4-10.4) casos sintomáticos por cada millón de habitantes.¹⁴ En Argentina, su prevalencia se estimó de un caso por cada 600,000 habitantes.¹⁵ Su incidencia media anual en Europa es de 0.8 (0.01-0.26) nuevos casos por cada millón de habitantes, que es aproximadamente la mitad

de la incidencia de porfiria intermitente aguda y cuatro veces la de coproporfiria hereditaria.¹⁴

En 1936, Dobriner reportó por primera vez el caso de una mujer con enfermedad psiquiátrica y excreción elevada de coproporfirinas I y III en heces.¹⁶ Posteriormente, en 1949, Watson y colaboradores¹⁷ describieron otros dos casos asintomáticos con excreción elevada de coproporfirina III y llamaron a esta condición coproporfirinuria idiopática. En 1955 esta entidad fue reconocida como una porfiria aguda por Berger y Goldberg,¹⁸ quienes la denominaron finalmente como coproporfiria hereditaria. Ésta es la más rara de las porfirias hepáticas agudas dominantes.¹⁹ Su prevalencia en Dinamarca se estimó en 2 casos por cada millón de habitantes.²⁰ En Europa su incidencia anual media se estimó en 0.2 nuevos casos por cada diez millones de habitantes.¹⁴

Manifestaciones dermatológicas

Son causadas por fotosensibilidad a la luz visible y según su tiempo de aparición después de la fotoexposición se clasifican como lesiones por fotosensibilidad retardada y fotosensibilidad aguda.

Lesiones por fotosensibilidad retardada

Las lesiones por fotosensibilidad retardada se manifiestan luego de varios días desde la fotoexposición y son típicas de las porfirias hepáticas e indistinguibles entre la porfiria variegata, la coproporfiria hereditaria y la porfiria cutánea tardía (PCT, MIM:176090-100).²¹ Por lo general, inician luego de la pubertad,²² disminuyen en edades avanzadas²³ y son menos frecuentes en invierno, en las regiones nórdicas (donde la intensidad del sol es menor) y en la raza negra.²⁴⁻²⁶ Su principal característica es la fragilidad cutánea,^{13,27} que se manifiesta como heridas ante traumatismos mínimos por desprendimiento de la epidermis

de la dermis y formación de vesículas luego de la exposición a la luz, que a menudo son de contenido sanguinolento y cuando se rompen dejan costra.²⁵ Afectan exclusivamente áreas fotoexpuestas, como las manos, la cara, el cuello y los antebrazos,¹³ aunque según la vestimenta, pueden encontrarse en las piernas y en el dorso de los pies.^{26,28} El área más comúnmente afectada es el dorso de la mano, se manifiesta hasta en 90% de los casos (**Figura 1**).²⁹ La cara, a pesar de la exposición crónica al sol, se afecta en menor medida debido a que las manos son más propensas a sufrir traumatismos en la vida diaria.³⁰ La cicatrización de las lesiones es lenta y puede tomar varias semanas, por lo que es común encontrarlas infectadas. Por la misma razón, pueden ocasionar cambios cutáneos crónicos, como liquenificación, hiperqueratosis y poiquilodermia (áreas de hiper e hipopigmentación).²⁹ Luego de que las vesículas sanan pueden aparecer quistes de milia, especialmente en el dorso de las manos. Con menor frecuencia (< 30%) puede manifestarse hipertrichosis en las



Figura 1. Manifestaciones cutáneas de las porfirias ampollosas en las manos. Se observan lesiones por fragilidad con ampollas en el dorso de ambas manos. Hay costras que aparecen luego de que la ampollas se rompen. Cortesía: Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia.

mejillas, las cejas y las regiones temporales; habitualmente de tipo lanugo con pelos largos (~ 1 cm). **Figura 2**

En un caso se reportaron linfangiectasias papulares centofaciales.³¹

Lesiones por fotosensibilidad aguda

Las lesiones por fotosensibilidad aguda surgen después de un breve periodo de horas desde la fotoexposición y se caracterizan por la aparición masiva de bulas, eritema, edema y dolor intenso.²³



Figura 2. Manifestaciones cutáneas de las porfirias, ampollas en el rostro. Se observan ampollas rotas con aparición posterior de costras. Hipertrichosis de tipo lanugo largo en las mejillas. Cortesía: Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia.

Son típicas de la protoporfiria eritropoyética, pero en raras ocasiones pueden verse en pacientes con porfiria variegata o coproporfiria hereditaria con disfunción hepatobiliar concomitante,²³ por ejemplo, los pacientes con coledocolitiasis concomitante³² y las mujeres gestantes o que toman anticonceptivos orales³³ (el aumento de los estrógenos promueve la colestasis). Estos pacientes generalmente muestran ictericia,³³ cuyo curso e intensidad se relaciona directamente con una inversión del patrón de excreción de coproporfirina y protoporfirina desde las heces hacia a la orina.³³ Esto último se debe a que las porfirinas represadas en las vías biliares son reabsorbidas en el torrente sanguíneo, lo que promueve su excreción urinaria y depósito en la piel.²⁵ Algunos pacientes pueden manifestar este tipo de lesiones sin hepatopatía concomitante después de un episodio grave de síntomas neurovisceralos cuando la actividad bioquímica de la vía del hemo esta marcadamente aumentada.²³

El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas incluye las causadas por otras porfirias (porfiria eritropoyética congénita y porfiria cutánea tardía) y enfermedades, como pelagra, dermatosis ampollosas y pseudoporfiria inducida por medicamentos.²³

Histopatología de piel

Los cambios histopatológicos se observan predominantemente en los vasos sanguíneos superficiales de la dermis papilar de piel fotoexpuesta, especialmente en las vénulas debido a que son más reactivas y vulnerables que las arteriolas.³⁴ El principal hallazgo en la microscopia de luz es el engrosamiento homogéneo de las paredes vasculares hasta tres veces su valor normal. Se ha demostrado que tal engrosamiento es causado por reduplicación de la lámina basal y acumulación de depósitos perivasculares.^{29,35,36} La lámina basal reduplicada puede estar formada hasta por 20 capas, lo que es causado

por el proceso de daño-regeneración repetitivo en el que una nueva lámina basal se deposita sobre la lámina basal original lesionada.³⁷ Los depósitos perivasculares se tiñen positivamente con el reactivo de ácido peryódico de Schiff y están conformados por mucopolisacáridos neutros, glicoproteínas, lípidos, triptófano, inmunoglobulinas y complemento. En estudios de inmunofluorescencia directa se observan abundantes depósitos homogéneos de IgG e, infrecuentemente, IgM, IgA y complemento (C3).^{29,36,38-40} La existencia de estos elementos inmunológicos en la dermis se considera secundaria al daño vascular –que facilita su fuga desde el espacio intravascular– y no su causa. Esto es apoyado por la falta de células inflamatorias en muestras de piel tomadas durante la fase ampollosa de las lesiones, la ausencia de anticuerpos circulantes y la abundancia de depósitos de IgG en comparación con IgA e IgM, estas últimas con mayor tamaño molecular que les dificulta el paso desde el lumen vascular. Todos los hallazgos anteriores también pueden observarse en piel fotoprotegida de pacientes con excreción elevada de porfirinas, aunque en menor cantidad e intensidad que en áreas fotoexpuestas. Esto sugiere que las porfirinas por sí mismas tienen un efecto dermatotóxico o que incluso exposiciones mínimas a la luz pueden inducir los cambios mencionados.²⁹ Sin embargo, debido a que estos cambios no son patognomónicos de las porfirias y se encuentran con mayor frecuencia en personas con diabetes mellitus o exposición prolongada a la radiación UVA, su existencia en áreas fotoprotegidas no puede atribuirse completamente a las porfirinas. No obstante, la mayoría de los pacientes con concentraciones normales de porfirinas no muestran estos hallazgos.^{29,34} En la microscopia de luz de las ampollas se observa que son de localización subepidérmica, con dermis papilar edematosa en la base y sin células inflamatorias.^{39,41} En raras ocasiones, en piel fotoexpuesta y crónicamente afectada puede encontrarse hiperqueratosis, hipergranulosis y acantosis.³⁸

Fisiopatología de las lesiones cutáneas

Las lesiones cutáneas de las porfirias son causadas por la interacción entre las porfirinas acumuladas en la dermis y la luz visible. Para entender esta interacción es fundamental conocer algunas de las propiedades fotobiológicas y fisicoquímicas de las porfirinas.

Propiedades fotobiológicas de las porfirinas y daño fotodinámico

Las porfirinas tienen una estructura tetrapirrólica de dobles enlaces que les provee la configuración electrónica y geométrica necesaria para absorber energía a partir de diferentes longitudes de onda de la luz visible.⁴² Su rango de absorción más importante se encuentra alrededor de 400 nm (espectro de luz violeta), en la llamada banda de Soret. Además, tienen otros picos de absorción de menor intensidad entre 600 y 650 nm (espectro de luz roja).⁴³

La absorción de energía lumínica cambia a las porfirinas de su estado basal a moléculas singletes excitadas, que luego pueden convertirse espontáneamente a formas triples excitadas.³⁷ Estas moléculas excitadas regresan a su estado basal liberando energía en forma de luz (fluorescente y fosforescente), calor o transfiriéndola a otras moléculas biológicas. De esa manera pueden generar daño tisular directo e indirecto al ceder la energía recibida de los fotones por medio de reacciones de dos tipos.³⁷ En las de tipo I, las moléculas singletes transfieren electrones y átomos de hidrógeno al oxígeno molecular para producir especies reactivas de oxígeno.⁴³ Debido a que las moléculas singletes son inestables y de corta duración, tienen baja probabilidad de reaccionar directamente con componentes biológicos. No obstante, en las reacciones de tipo II, las moléculas tripletes –que tienen menor nivel energético, pero son más estables y duran más tiempo– donan su energía a moléculas de oxígeno en estado basal triplete y promueven su

cambio a un estado de oxígeno singlete, que es altamente reactivo y el principal responsable del daño cutáneo inducido por las porfirinas.⁴² Estas moléculas actúan como agentes oxidantes sobre numerosos componentes biológicos, como lípidos, colesterol, aminoácidos y ácidos nucleicos. Así causan la peroxidación de las membranas lipídicas, inhibición de enzimas citosólicas y mitocondriales, pérdida de la integridad y función de las membranas celulares, daño de organelas intracelulares, lesión del ADN y muerte celular.⁴⁰ Debido a que todos estos mecanismos de daño cutáneo son mediados por oxígeno, se considera que las lesiones por fotosensibilidad inducida por las porfirinas son de naturaleza fotodinámica (Figura 3).

Solubilidad de las porfirinas y tipo de lesiones cutáneas

Las lesiones por fotosensibilidad aguda y por fotosensibilidad retardada son causadas por los mismos mecanismos generales mencionados anteriormente. Se considera que las diferencias clínicas entre estos tipos de lesiones son explicadas por variaciones en la solubilidad de las porfirinas que se acumulan en los distintos tipos de porfirias.⁴³ Las porfirinas se vuelven más hidrofílicas a medida que aumenta el número de grupos carboxilos en sus anillos, lo que determina los elementos con los que interactúan, los lugares donde se acumulan y las estructuras que dañan. La uroporfirina –la porfirina más

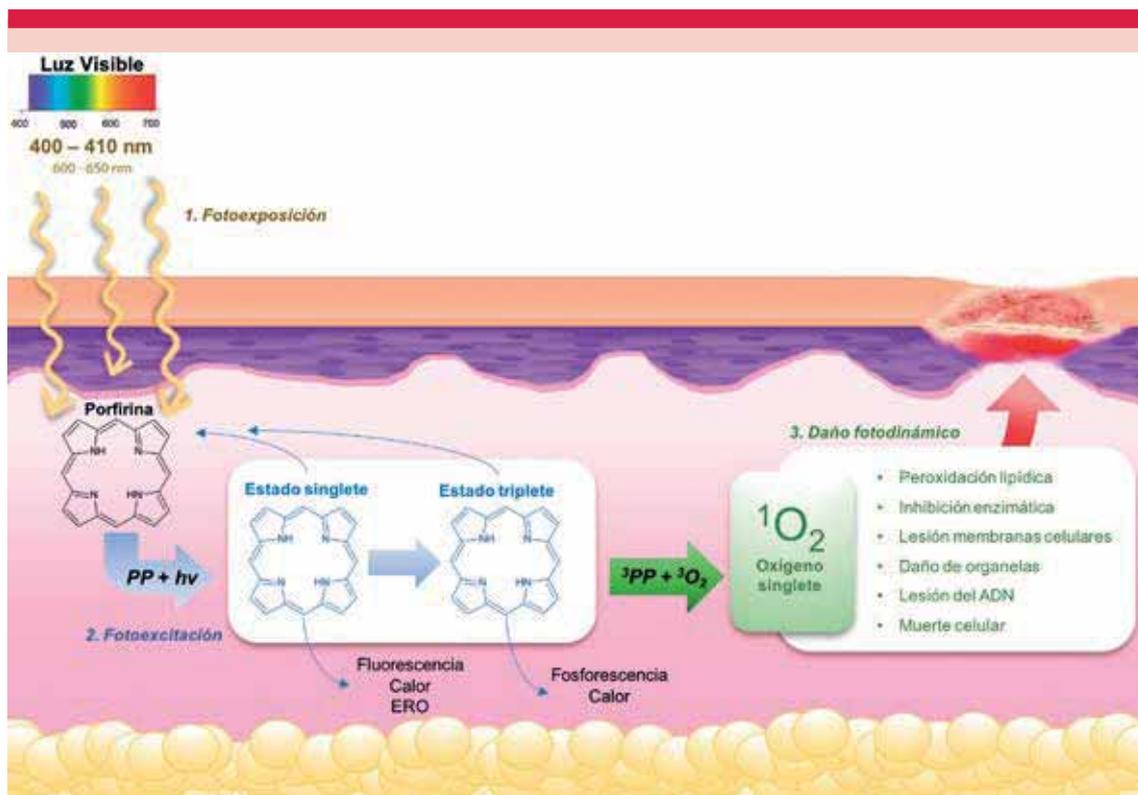


Figura 3. Esquema que representa la fisiopatología de las lesiones cutáneas inducidas por las porfirinas. 3O_2 : oxígeno triplete; PP: porfirinas en estado triplete; ADN: ácido desoxirribonucleico; ERO: especies reactivas de oxígeno, $h\nu$: energía lumínica, PP: porfirinas en estado basal.

hidrofílica, con ocho grupos carboxilo- y la coproporfirina –de solubilidad intermedia, con cuatro grupos carboxilo- se acumulan y causan daño principalmente en estructuras hidrofílicas, como citosol e intersticio. Las porfirias en las que se acumulan estas porfirinas causan predominantemente lesiones por fotosensibilidad retardada. La protoporfirina –sumamente liposoluble, con dos grupos carboxilo- se acumula y causa daño en estructuras hidrofóbicas o membranas celulares, especialmente de células endoteliales. Esta porfirina se acumula predominantemente en la protoporfiria eritropoyética, que se caracteriza por lesiones por fotosensibilidad aguda.

Diagnóstico de pacientes con lesiones activas

Siempre que las lesiones cutáneas sean causadas por una porfiria, la producción y excreción de porfirinas estarán elevadas,⁴⁴ por lo que la evaluación de las concentraciones de porfirinas totales en fluidos corporales es útil para determinar si las lesiones cutáneas activas son causadas por una porfiria, aunque no permite discriminar específicamente por cuál. Además, todas las porfirias tienen un patrón distintivo de excreción de porfirinas en orina y heces que permite diferenciarlas, por lo que si se encuentran concentraciones totales elevadas de porfirinas deben evaluarse por separado los diferentes isómeros de porfirinas (**Figura 4**).⁴⁵ Para diferenciar entre la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria sólo se necesitan dos pruebas: espectrofotometría de fluorescencia en plasma y medición fraccionada de las porfirinas fecales.

Porfirinas en plasma

La medición de la fluorescencia plasmática, por medio de espectrofotometría de fluorescencia con fotomultiplicadores sensibles al rojo, permite evaluar cualitativamente la existencia de porfirinas en plasma. Se considera la mejor prueba inicial en el abordaje de las lesiones cutáneas activas

que se sospecha son causadas por una porfiria debido a que es más fácil de realizar que la medición de porfirinas en otros fluidos corporales y un resultado negativo descarta todas las porfirias cutáneas.^{45,46} En la porfiria variegata se detecta un pico máximo de emisión de fluorescencia alrededor de 626 nm (623-627 nm) que es causado por la existencia de complejos porfirino-peptídicos –que no se encuentran en otras porfirias–, en combinación con otras porfirinas. Este hallazgo es característico de la porfiria variegata y permite identificarla, por lo que encontrar un pico de emisión > 623 nm en un paciente adulto permite confirmar este diagnóstico con alta confiabilidad (sensibilidad: 96-98.6% y especificidad: 99-100%).^{47,48} La protoporfiria eritropoyética y la protoporfiria ligada al cromosoma X pueden presentar picos de emisión entre 630 y 634 nm; no obstante, estas condiciones generalmente se manifiestan en la infancia temprana y con lesiones por fotosensibilidad aguda.² En la coproporfiria hereditaria y las demás porfirias cutáneas ampollasas se detecta un pico de emisión común alrededor de 620 nm (520-615 nm) que es causado por la existencia predominante de uroporfirina y coproporfirina. En este caso se considera que la prueba es de tamizaje debido a que el hallazgo de este pico común confirma que las lesiones activas son causadas por una porfiria, pero no permite identificar cuál. Por esa razón, al encontrar un pico de emisión < 623 nm deben medirse las porfirinas en orina, heces o ambas para discriminar entre la coproporfiria hereditaria y las demás porfirias cutáneas ampollasas.^{49,50} Al interpretar los resultados de esta prueba debe tenerse en cuenta que su sensibilidad varía con la edad de los pacientes (< 16 años: < 30%, 16 a 20 años: 71%, 21 a 40 años: 89%, 41 a 80 años: 60-84%) y con el nivel de actividad de las porfirias.⁵¹

Porfirinas en heces

La medición de porfirinas fecales es la mejor prueba para confirmar el diagnóstico de coproporfiria hereditaria.⁵⁰ En cambio, para el

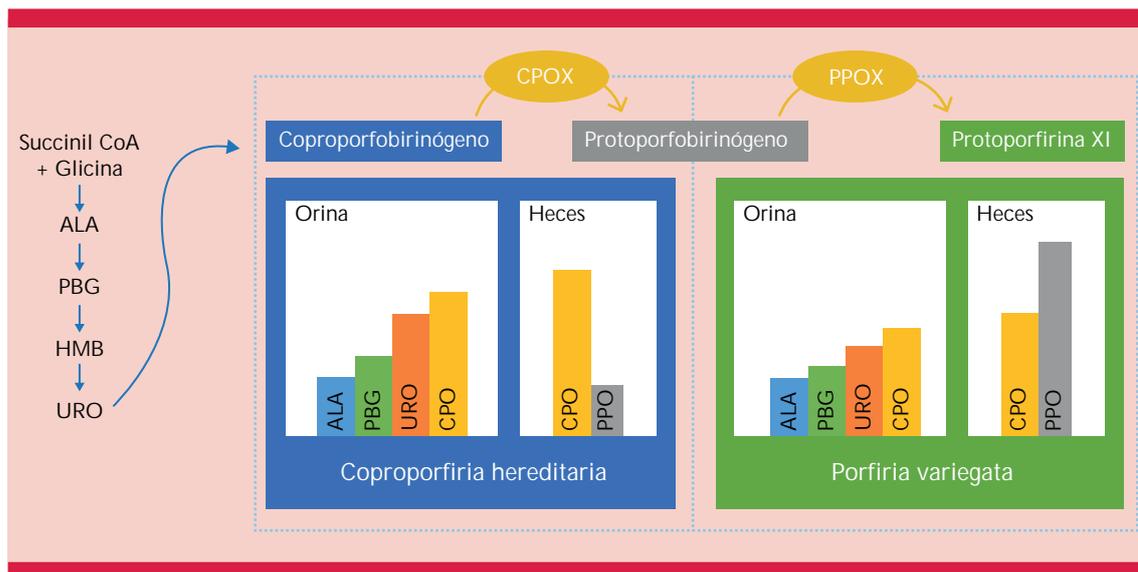


Figura 4. Patrones de excreción de porfirinas y sus precursores en porfiria variegata y coproporfiria hereditaria. En la parte superior en óvalos amarillos están representadas las enzimas afectadas. Debajo en los cuadrados la enfermedad que ocasionan y dentro de éstos las barras representan la excreción de porfirinas y sus precursores en orina y heces en cada enfermedad.

ALA: ácido aminolevulínico; CPO: coproporfobirinógeno; CPOX: coproporfobirinógeno oxidasa; HMB: hidroximetilbilano; PBG: porfobirinógeno; PPO: protoporfobirinógeno; PPOX: protoporfobirinógeno oxidasa; URO: uroporfobirinógeno; UROS: uroporfobirinógeno sintasa.

diagnóstico de porfiria variegata tiene menor rendimiento que la espectrofotometría de fluorescencia en plasma.⁴⁷ En ambas enfermedades se encuentran concentraciones totales elevadas de porfirinas, con marcado aumento de protoporfirina y coproporfirina. Sin embargo, en la coproporfiria hereditaria predominan las concentraciones de coproporfirina y en la porfiria variegata las de protoporfirina. En el análisis de los isómeros de coproporfirina debe tenerse en cuenta que, en condiciones fisiológicas normales, el isómero I predomina sobre el III, con razón III/I < 1.⁵² Por el contrario, cuando la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria son sintomáticas hay una inversión en el patrón de excreción fecal de tales isómeros con producción del isómero III que sobrepasa a la del isómero I y razón III/I > 1.5.⁵²⁻⁵⁴ La producción del isómero III es mucho mayor en la coproporfiria hereditaria que en la porfiria variegata y, por

ello, una razón de los isómeros III/I > 15.5 tiene especificidad de 100% para discriminar entre ambas enfermedades.⁴⁸

Porfirinas en orina

La medición de porfirinas en orina no permite discriminar entre la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria. En ambas enfermedades hay elevación de las concentraciones totales de porfirinas, con predominio de coproporfirina III. Sin embargo, la causa más frecuente de las altas concentraciones totales de porfirinas es una porfirinuria secundaria por condiciones mucho más prevalentes que las porfirias, como: químicos, medicamentos, metales pesados, disfunción hepática, enfermedades hematológicas, diabetes mellitus, embarazo, ayuno, infecciones, entre otras.⁵⁵ Para diferenciar entre las porfirias y la porfirinuria secundaria se debe solicitar la

medición fraccionada de porfirinas en orina y heces.⁵⁵ En la intoxicación por plomo y las enfermedades hepatobiliares puede observarse predominio de coproporfirina III en orina, similar al de la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria. No obstante, en las porfirinurias secundarias usualmente no hay elevación de otras porfirinas en orina y las concentraciones fecales de porfirinas son normales.⁵⁰

Diagnóstico diferencial

La porfiria cutánea tardía y la pseudoporfiria pueden causar lesiones dermatológicas y hallazgos histopatológicos indistinguibles de los vistos en las porfirias neurocutáneas. No obstante, estas condiciones no muestran los síntomas neurovisceral de las porfirias hepáticas agudas. La porfiria cutánea tardía es la más común de todas las porfirias y, por tanto, siempre debe formar parte del diagnóstico diferencial de las lesiones ampollosas por fotosensibilidad sugerentes de porfiria. De manera característica, los pacientes con lesiones activas por porfiria cutánea tardía tienen concentraciones urinarias elevadas de uroporfirina y heptacarboxilporfirina III con precursores de porfirinas normales. En heces, puede encontrarse isocoproporfirina, que es patognomónica y confirma la enfermedad (**Cuadro 1**). En la pseudoporfiria, a pesar de observarse las mismas lesiones cutáneas por fragilidad que en las porfirias ampollosas y los mismos cambios histopatológicos, no hay aumento en las concentraciones de porfirinas. Esta condición puede ser causada por radiación UV, medicamentos, enfermedad renal crónica y cámaras de bronceado.

Diagnóstico de pacientes asintomáticos

Los pacientes asintomáticos pueden diagnosticarse por medio de análisis bioquímicos, medición de actividades enzimáticas o análisis del ADN de los genes implicados. La espectrofotometría de fluorescencia permite identificar

pacientes con porfiria variegata subclínica debido a que después de un episodio sintomático las porfirinas plasmáticas pueden permanecer elevadas por muchos años.⁴⁸ Sin embargo, su rendimiento diagnóstico es menor para identificar a estos pacientes que a los sintomáticos (sensibilidad: 50-86%).^{47,56,57} Además, no es útil para identificar sujetos prepuberales asintomáticos (sensibilidad < 25%).^{47,56,57} Asimismo, los pacientes con coproporfiria hereditaria subclínica pueden identificarse por medio de la evaluación de porfirinas en heces debido a que el aumento de la razón de coproporfirinas III/I puede persistir por largos periodos.^{48,52} Las mediciones de las actividades enzimáticas de PPOX y CPOX permiten identificar portadores asintomáticos de porfiria variegata y coproporfiria hereditaria, respectivamente. Sin embargo, estas pruebas son difíciles de realizar y poco disponibles debido a que ambas enzimas son mitocondriales y requieren células nucleadas.⁵⁰ Además, son mucho más costosas que las pruebas bioquímicas y, por tanto, se consideran innecesarias. El análisis de ADN tiene sensibilidad de 97 a 100%. Se deben secuenciar todos los exones y sus regiones flanqueantes. Si no se encuentran mutaciones y la sospecha es elevada, debe secuenciarse adicionalmente la región 5'UTR y, si fuera necesario, realizar un análisis de deleciones/duplicaciones intragénicas.⁵⁸

Variantes homocigóticas

Las variantes homocigóticas son extremadamente raras y se caracterizan por mínima actividad enzimática residual y graves manifestaciones clínicas. Se han reportado 15 casos de porfiria variegata homocigótica,⁵⁹ que se han manifestado durante la infancia como fotosensibilidad, deformidades en las extremidades, retardo mental, retraso del crecimiento y convulsiones.^{21,60} De la coproporfiria hereditaria se han descrito dos variantes homocigóticas con relación genotipo-fenotipo documentada. En el primer

Cuadro 1. Diferencias bioquímicas en el diagnóstico de porfiria variegata y coproporfiria hereditaria en pacientes sintomáticos

	Porfiria variegata	Coproporfiria hereditaria	Porfiria cutánea tardía
Porfirinas eritrocitarias	Normal	Normal	Normal
Porfirinas en plasma	Complejos porfirino-péptidos (porfirinas X)	Copro	Normal
Fluorescencia en plasma	623-627 nm	615-620 nm	615-620 nm
Porfirinas en orina	Copro III*	Copro III*	Uro (I > III) Hepta-carboxiporfirina
Precusores en orina	PBG > ALA	PBG > ALA	Normal
Heces	Proto > Copro III Copro III/I > 1.5	Copro III/I > 1.5 (Copro III/I > 15.5) [†]	Isocoproporfirina

ALA: ácido aminolevulínico; PBG: porfobirínogeno.

* Copro III/I > 15.5 tiene especificidad de 100% para discriminar entre porfiria variegata y coproporfiria hereditaria.

tipo, los pacientes son pequeños y sufren fotosensibilidad, alteraciones neurológicas y retraso psicomotor.²⁷ El segundo tipo se conoce como harderoporfiria y fue descrito por primera vez en 1983 por Nordmann y colaboradores.⁶¹ Es una variante eritropoyética de la coproporfiria hereditaria de herencia autosómica recesiva y puede ser causada por mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas con alelo nulo.⁶² Hasta el momento, sólo se han reportado seis casos con esta condición, cinco de los cuales era portadores de mutaciones K404E en el exón 6 (sustitución de lisina por ácido glutámico en la posición 304)⁶² y uno era portador de una mutación p.H327R en el exón 5 (sustitución de arginina por histidina en la posición 327).⁶³ En términos bioquímicos se distingue por la acumulación y excreción de cantidades excesivas de harderoporfirina III y coproporfirina III.⁶⁴ Desde el punto de vista clínico se manifiesta en recién nacidos como anemia hemolítica, ictericia, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas y, en raras ocasiones, síntomas neurovisceral agudos.⁶³

Tratamiento y prevención de las lesiones cutáneas

No hay un tratamiento específico de las lesiones cutáneas causadas por porfiria variegata y

coproporfiria hereditaria, por lo que el pilar terapéutico es la prevención de su aparición (**Cuadro 2**). Todo paciente con estas enfermedades debe recibir asesoría e indicaciones precisas para proteger su piel de la luz visible.²¹ Lo primero y más importante es aclarar que las lesiones cutáneas son causadas por fotosensibilidad a la luz visible y no exclusivamente por la luz solar. Como consecuencia, los bloqueadores solares convencionales no son efectivos para proteger la piel, pues no bloquean ni absorben la luz visible, por lo que debe recomendarse un bloqueador especial (con óxido de cinc u óxido de titanio).⁶⁵ Asimismo, debe preferirse el uso de ropa larga, que cubra toda la piel (como cuello de tortuga, sombrero, guantes y zapatos cubiertos); usar gafas de sol para proteger los ojos y la piel circundante, y evitar salir en los días demasiado calurosos y brillantes. Todo lo anterior conlleva

Cuadro 2. Recomendación para la prevención de las lesiones por fotosensibilidad

1. Explicar que las lesiones son causadas por la luz visible y no por la luz UV
2. Usar protector solar contra luz visible (por ejemplo, pantallas físicas con óxido de cinc o dióxido de titanio)
3. Cubrir la piel con ropa de cuello alto, mangas largas, pantalones, zapatos cubiertos, sombrero y guantes
4. Usar gafas de sol
5. Evitar salir en los días más brillantes

a una limitada exposición a la luz solar, por lo que las concentraciones de vitamina D deben vigilarse regularmente y suplementar de manera adecuada cuando sea necesario. Es importante tener en cuenta que, a pesar de que las manifestaciones cutáneas de la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria son indistinguibles de las de porfiria cutánea tardía, el tratamiento estándar de las lesiones por porfiria cutánea tardía (flebotomía, cloroquina o hidroxiclороquina) es inefectivo para tratar las lesiones cutáneas por porfirias hepáticas agudas.²²

CONCLUSIÓN

La porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria son las únicas porfirias hepáticas agudas que causan lesiones en la piel. Las principales características de estas lesiones son la fotosensibilidad a la luz visible y la fragilidad cutánea. Son causadas por la acumulación de porfirinas en las diferentes capas de la piel, que interactúan con ondas de luz con longitud alrededor de 400 nm y, como consecuencia, producen radicales libres de oxígeno que lesionan directa e indirectamente el tejido cutáneo. Estas lesiones pueden manifestarse como vesículas, bulas, costras e hipersensibilidad a las quemaduras solares. La mejor prueba inicial para diagnosticar una porfiria cutánea es la espectrofotometría de fluorescencia plasmática porque un resultado negativo descarta a las porfirias como causa de las lesiones dermatológicas. El diagnóstico de porfiria variegata puede confirmarse al hallar un pico máximo de fluorescencia entre 624 y 627 nm, aunque su ausencia no lo descarta. En caso de encontrar un pico menor de 623 nm debe recurrirse a la medición de porfirinas fraccionadas para identificar los patrones de porfirinas específicos de cada porfiria hepática aguda. El tratamiento de las lesiones cutáneas es principalmente preventivo y se basa en evitar la exposición a la luz visible.

Agradecimientos

A la Dra. Ángela M Londoño García y a la señora Daniela Carrasquilla Zuluaga por sus valiosas sugerencias para mejorar el contenido, redacción y comprensión del texto.

REFERENCIAS

1. Frank J. [Neurokutane Porphyrien]. *Der Hautarzt*. 2016;67(3):221-5. DOI:10.1007/s00105-015-3745-3
2. Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey A, Badminton MN. The Cutaneous Porphyrias. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):369-84. DOI:10.1016/j.det.2014.03.001
3. Bissell D, Wang B, Lai J. Hereditary coproporphyria. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, Wallace S, Amemiya A, Bean L, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114807/>
4. Cardiff, UK: Institute of Medical Genetics in Cardiff CU. PPOX gen. The Human Gene Mutation Database. [cited 2017 Apr 16]. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PPOX>
5. van Serooskerken A, Ernst M, Bladergroen R, Wolff C, Floderus Y, Harper P, et al. A recurrent mutation in variegate porphyria patients from Chile and Sweden: Evidence for a common genetic background? *J Dermatol Sci* 2011;61(1):75-7. DOI:10.1016/j.jdermsci.2010.11.009
6. Cardiff, UK: Institute of Medical Genetics in Cardiff CU. CPOX Gen. The Human Gene Mutation Database. [cited 2017 Apr 16]. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=CPOX>
7. Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Chapter 124: Disorders of Heme Biosynthesis : X-Linked Sideroblastic Anemia and the Porphyrias. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2014;1-255. DOI:10.1036/ommbid.153
8. Van der Bergh A, Grotepass W. Ein bemerkenswerter Fall von Porphyrie. *Klin Wochenschr* 1937;50:830-1.
9. Macalpine I, Hunter R. The "Insanity" of King George III: a Classic Case of Porphyria. *Br Med J* 1966;1(5479):65-71. DOI:10.1136/bmj.1.5479.65
10. Peters T. King George III , bipolar disorder, porphyria and lessons for historians. *Clin Med (Lond)*. 2011;11(3):261-4. DOI:10.7861/clinmedicine.11-3-261
11. Hift R, Meissner P. An analysis of 112 acute porphyric attacks in cape town, South Africa. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):48-60. DOI:10.1097/01.md.0000152454.56435.f3
12. Meissner PN, Dailey T, Hift R, Ziman M, Corrigan A, Roberts A, et al. A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is preva-

- lent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet* 1996;13(1):95-7. DOI:10.1038/ng0596-95
13. Eales L, Day R, Blekkenhorst G. The clinical and biochemical features of variegate porphyria: An analysis of 300 cases studied at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Int J Biochem* 1980;12(5-6):837-53. DOI:10.1016/0020-711X(80)90173-1
 14. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach J. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):849-57. DOI:10.1007/s10545-012-9544-4
 15. Parera V, De Siervi A, Varela L, Rossetti M, Batlle A. Acute porphyrias in the Argentinean population: a review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003;49(4):493-500.
 16. Dobriner K. Simultaneous excretion of coproporphyrin I and III in a case of chronic porphyria. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1936;35(1):175-6. DOI:10.3181/00379727-35-8900P
 17. Watson C, Schwartz S, Schulze W, Jacobson L, Zagaria R. Studies of coproporphyrin. III. Idiopathic coproporphyrinuria; a hitherto unrecognized form characterized by lack of symptoms in spite of the excretion of large amounts of coproporphyrin. *J Clin Invest* 1949;28(3):465-8. DOI:10.1172%2FJCI102091
 18. Berger H, Goldberg A. Hereditary coproporphyrin. *Br Med J* 1955;2(4931):85-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1980288/pdf/brmedj03215-0019.pdf>
 19. Marstásek P. Hereditary coproporphyrin. *Semin Liver Dis* 1998;18(1):25-32. DOI:10.1055/s-002-9326
 20. Singal AK, Anderson KE. Hereditary coproporphyrin. 2017 [cited 2017 Apr 17]. <http://www.uptodate.com/contents/hereditary-coproporphyrin>
 21. Frank J, Christiano A. Variegate porphyria: Past, present and future. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998;11(6):310-20. DOI:10.1159/000029854
 22. Singal AK, Anderson KE. Variegate porphyria. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al, editors. *GeneReviews*. University. Seattle; 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121283/>
 23. Meissner P, Hift R, Corrigall A. Variegate porphyria. In: Kadish K, Smith K, Guillard R, editors. *The Porphyrin Handbook: Medical aspects of porphyrins*. Volume 14. First edit. San Diego, California: Elsevier; 2003;93-117.
 24. Bickers DR, Frank J. The porphyrias. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. 2012. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392&Sectionid=41138853>
 25. Muhlbauer JE, Pathak M, Tishler P, Fitzpatrick T. Variegate porphyria in New England. *JAMA* 1982;247(22):3095-102. DOI:10.1001/jama.1982.03320470041030
 26. Mustajoki P. Variegate porphyria. *Ann Intern Med* 1978;89(2):238-44. DOI:10.7326/0003-4819-89-2-238
 27. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010;375(9718):924-37. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61925-5
 28. Hift RJ, Peters TJ, Meissner PN. A review of the clinical presentation, natural history and inheritance of variegate porphyria: its implausibility as the source of the "Royal Malady". *J Clin Pathol* 2012;65(3):200-5. DOI:10.1136/jclinpath-2011-200276
 29. Timonen K, Niemi K, Mustajoki P, Tenhunen R. Skin changes in variegate porphyria. *Arch Dermatol Res*. 1990;282(2):108-14. DOI:10.1007/BF00493468
 30. Mustajoki P. Variegate porphyria. Twelve years' experience in Finland. *QJ Med* 1980;49(194):191-203. DOI:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067616
 31. Stone M. Central-facial papular lymphangiectases: An uncommon manifestation of porphyria. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(3 Pt 1):493-5. DOI:10.1016/S0190-9622(97)80241-1
 32. Susa S, Sato-Monma F, Ishii K, Hada Y, et al. Transient worsening of photosensitivity due to cholelithiasis in a variegate porphyria patient. *Intern Med* 2016;55(20):2965-9. DOI:10.2169/internalmedicine.55.7108
 33. Fowler CJ, Ward JM. Porphyria variegata provoked by contraceptive pill. *Br Med J* 1975;1(5959):663-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1672888/>
 34. Timonen K. Cutaneous porphyrias. Clinical and histopathological study. University of Helsinki; 2009. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-5287-3>
 35. Rimington C, Magnus I, Ryan E, Crepps D. Porphyria and photosensitivity. *QJM* 1967;36(1):29-57. DOI:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067102
 36. Grabczynska S, Mcgregor J, Hawk J. Late onset variegate porphyria. *Clin Exp Dermatol* 1996;21(5):353-6. DOI:10.1111/j.1365-2230.1996.tb00122.x
 37. Brun A, Sandberg S. Mechanisms of photosensitivity in porphyric patients with special emphasis on erythropoietic protoporphyria. *J Photochem Photobiol B* 1991;10(4):285-302. DOI:10.1016/1011-1344(91)80015-A
 38. Epstein JH, Tuffanelli DL, Epstein WL. Cutaneous changes in the porphyrias: A microscopic study. *Arch Dermatol* 1973;107(5):689-98. DOI:10.1001/archderm.1973.01620200007002
 39. Corey TJ, DeLeo V, Christianson H, Poh-Fitzpatrick MB. Variegate porphyria. *J Am Acad Dermatol* 1980;2(1):36-43. DOI:10.1016/S0190-9622(80)80290-8
 40. Poh-Fitzpatrick M. Molecular and cellular mechanisms of porphyrin photosensitization. *Photodermatol* 1986;3(3):148-57.
 41. Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol* 1992;19(1):40-7. DOI:10.1111/j.1600-0560.1992.tb01557.x
 42. Poh-Fitzpatrick MB. Porphyrin-sensitized cutaneous photosensitivity. Pathogenesis and treatment. *Clin Dermatol* 1985;3(2):41-82. DOI:10.1016/0738-081X(85)90034-3
 43. Poh-Fitzpatrick MB. [43] Porphyrias: Photosensitivity and phototherapy. *Methods Enzymol* 2000;319:485-93. DOI:10.1016/S0076-6879(00)19045-7

44. Hindmarsh JT, Oliveras L, Greenway DC. Plasma porphyrins in the porphyrias. *Clin Chem* 1999;45(7):1070-6. <http://clinchem.aaccjnls.org/content/45/7/1070.long>
45. Deacon AC, Elder GH. ACP Best Practice No 165: front line tests for the investigation of suspected porphyria. *J Clin Pathol* 2001;54(7):500-7. DOI:10.1136/jcp.54.7.500
46. Enriquez de Salamanca R, Sepulveda P, Moran M, Santos J, et al. Clinical utility of fluorometric scanning of plasma porphyrins for the diagnosis and typing of porphyrias. *Clin Exp Dermatol* 1993;18(2):128-30. DOI:10.1111/j.1365-2230.1993.tb00992.x
47. Hift RJ, Davidson BP, Van Der Hoof C, Meissner DM, Meissner PN. Plasma fluorescence scanning and fecal porphyrin analysis for the diagnosis of variegate porphyria: Precise determination of sensitivity and specificity with detection of protoporphyrinogen oxidase mutations as a reference standard. *Clin Chem* 2004;50(5):915-23. DOI:10.1373/clinchem.2003.025213
48. Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, Newcombe RG, et al. Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: Retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the HMBS, CPOX, or PPOX gene. *Clin Chem* 2009;55(7):1406-14. DOI:10.1373/clinchem.2008.122564
49. Poh-Fitzpatrick MB. A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch Dermatol* 1980;116(5):543-7. DOI:10.1001/archderm.1980.01640290053010
50. Elder GH, Smith SG, Smyth SJ. Laboratory investigation of the porphyrias. *Ann Clin Biochem* 1990;27(Pt 5):395-412. DOI:10.1177/000456329002700501
51. Hift RJ, Thunell S, Brun A. Drugs in porphyria: From observation to a modern algorithm-based system for the prediction of porphyrogenicity. *Pharmacol Ther* 2011;132(2):158-69. DOI:10.1016/j.pharmthera.2011.06.001
52. Kühnel A, Gross U, Doss MO. Hereditary coproporphyrin in Germany: Clinical-biochemical studies in 53 patients. *Clin Biochem* 2000;33(6):465-73. DOI:10.1016/S0009-9120(00)00159-4
53. Jacob K, Doss MO. Excretion pattern of faecal coproporphyrin isomers I-IV in human porphyrias. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33(12):893-902. DOI:10.1515/cclm.1995.33.12.893
54. Allen KR, Whatley SD, Degg TJ, Barth JH. Hereditary coproporphyrin: Comparison of molecular and biochemical investigations in a large family. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(5):779-85. DOI:10.1007/s10545-005-0092-z
55. Bonkovsky HL, Barnard GF. Diagnosis of porphyric syndromes: A practical approach in the era of molecular biology. *Semin Liver Dis* 1998;18(1):57-65. DOI:10.1055/s-2007-1007141
56. Long C, Smyth S, Woolf J, Murphy G, Finlay A, Newcombe R, et al. Detection of latent variegate porphyria by fluorescence emission spectroscopy of plasma. *Br J Dermatol* 1993;129(1):9-13. DOI:10.1111/j.1365-2133.1993.tb03303.x
57. Da Silva V, Simonin S, Deybach JC, Puy H, Nordmann Y. Variegate porphyria: diagnostic value of fluorometric scanning of plasma porphyrins. *Clin Chim Acta* 1995;238(2):163-8. DOI:10.1016/0009-8981(95)06085-R
58. Whatley S, Badminton M. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt 3):204-16. DOI:10.1177/0004563212473278.
59. Deybach JC, Puy H. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa. *J Intern Med* 2011;269(5):521-4. DOI:10.1111/j.1365-2796.2011.02358.x
60. Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, et al. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *Int J Dermatol* 2013;52(12):1464-80. DOI:10.1111/ijd.12305
61. Nordmann Y, Grandchamp B, de Verneuil H, Phung L, et al. Hardeporphyria: A variant hereditary coproporphyrin. *J Clin Invest* 1983;72(3):1139-49. DOI:10.1172/JCI111039
62. Schmitt C, Gouya L, Malonova E, Camadro J, et al. Mutations in human CPO gene predict clinical expression of either hepatic hereditary coproporphyrin or erythropoietic hardeporphyria. *Hum Mol Genet* 2005;14(20):3089-98. DOI:10.1093/hmg/ddi342
63. Hasanoglu A, Balwani M, Kasapkara Ç, Ezgü F, et al. Hardeporphyria due to Homozygosity for coproporphyrinogen oxidase missense mutation H327R. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(1):225-31. DOI:10.1007/s10545-010-9237-9. HARDEPORPHYRIA
64. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol* 2017;176(4):527-38. DOI:10.1111/bjh.14459
65. Christiansen AL, Aagaard L, Krag A, Rasmussen LM, Bygum A. Cutaneous porphyrias: Causes, symptoms, treatments and the Danish incidence 1989-2013. *Acta Derm Venereol* 2016;96:868-872.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la deficiencia enzimática característica de la porfiria variegata?
 - a) coproporfobirínogeno oxidasa
 - b) hidroximetilbilano sintasa
 - c) protoporfobirínogeno oxidasa
2. ¿En cuál de los siguientes países existe un efecto fundador para la mutación R59W en el gen PPOX causante de porfiria variegata?
 - a) Francia
 - b) Sudáfrica
 - c) Suecia
3. ¿Las lesiones dermatológicas observadas en los pacientes con porfiria variegata y coproporfiria hereditaria son causadas principalmente por cuál de los siguientes mecanismos?
 - a) fotosensibilidad a la luz visible por su interacción con las porfirinas acumuladas en la dermis
 - b) hipersensibilidad a la luz solar por su interacción con las porfirinas acumuladas en la dermis
 - c) inmunológico por desgranulación de mastocitos y depósitos de inmunoglobulinas
4. ¿Cuál es el tratamiento de las lesiones dermatológicas causadas por porfiria variegata y coproporfiria hereditaria?
 - a) esteroides tópicos
 - b) flebotomía, cloroquina o hidroxiclo-roquina
 - c) protección de la piel por métodos de barrera
5. La mejor prueba diagnóstica/tamizaje inicial en un paciente con lesiones ampollosas por fotosensibilidad en quien se sospecha una porfiria cutánea es:
 - a) biopsia
 - b) espectrofotometría de fluorescencia plasmática
 - c) porfirinas fecales y urinarias (totales y fraccionadas)
6. Las lesiones cutáneas causadas por la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria se caracterizan principalmente por:
 - a) edema, eritema e intenso dolor
 - b) fragilidad cutánea y ampollas no inflamatorias
 - c) poiquilodermia e hirsutismo
7. Las lesiones dermatológicas típicas de la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria son:
 - a) causadas por fotosensibilidad aguda e indistinguibles de las lesiones por protoporfiria eritropoyética
 - b) causadas por fotosensibilidad retardada e indistinguibles de las lesiones por porfiria cutánea tardía
 - c) causadas por fotosensibilidad retardada e indistinguibles de las lesiones por protoporfiria eritropoyética
8. El mecanismo etiopatogénico de las lesiones por fotosensibilidad observadas en la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria es principalmente:
 - a) inmunológico
 - b) fotolumínico
 - c) mecánico
9. ¿Cuál es el hallazgo histopatológico principal y la estructura más afectada que se ob-

- serva en las biopsias de piel de las lesiones por fotosensibilidad causadas por las porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria?
- a) acumulación de células inflamatorias y las arteriolas
 - b) depósitos de inmunoglobulinas y las arteriolas
 - c) engrosamiento de la lámina basal por reduplicación y las vénulas
10. ¿Cuál es el patrón de porfirinas característico que se observa en un paciente con lesiones cutáneas por fotosensibilidad causadas por coproporfiria hereditaria?
- a) pico máximo de fluorescencia plasmática (< 623 nm), porfirinas fecales normales (copro III/I < 1.5), porfirinas urinarias elevadas (uroporfirina > coproporfirina)
 - b) pico máximo de fluorescencia plasmática (< 623 nm), porfirinas fecales elevadas (copro III/I > 1.5), porfirinas urinarias elevadas (copro > proto)
 - c) pico máximo de fluorescencia plasmática (623-627 nm), porfirinas fecales elevadas (copro III/I > 1.5), porfirinas urinarias elevadas (proto > copro)

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2018 a la siguiente dirección electrónica:

articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 31 de enero de 2019.