

Porfirias y su impacto en la calidad de vida del paciente.

Porphyrias and its impact on the patient's quality of life.

Valeria Gómez-Gil^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Valeria Gómez Gil

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0001-1604-365X>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

E-mail: valeria.gomezgi@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 24 de enero de 2024.

ACEPTADO: 15 de mayo de 2024.

RESUMEN

Las porfirias son enfermedades hereditarias causadas por mutaciones en los genes que codifican las enzimas responsables de sintetizar el grupo hemo. Estas alteraciones genéticas provocan trastornos metabólicos que se manifiestan con síntomas neurovisceral y lesiones cutáneas. Los pacientes con porfiria pueden experimentar episodios intermitentes de dolor intenso, síntomas gastrointestinales, psiquiátricos y neurológicos. En casos de porfirias cutáneas, se presentan lesiones en la piel que impiden la exposición a la luz solar. Estas complicaciones pueden afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes, ya que muchos de ellos se ven obligados a evitar la luz solar y, en algunos casos, a permanecer en hospitales.

Palabras clave: Porfirias, porfirina, hemo, calidad de vida.

ABSTRACT

Porphyrias are inherited diseases caused by mutations in the genes encoding the enzymes responsible for synthesizing the heme group. These genetic alterations cause metabolic disorders that manifest with neurovisceral symptoms and skin lesions. Patients with porphyria may experience intermittent episodes of severe pain, gastrointestinal, psychiatric and neurological symptoms. In cases of cutaneous porphyrias, skin lesions occur that prevent exposure to sunlight. These complications can significantly affect the quality of life of patients, as many of them are forced to avoid sunlight and, in some cases, to stay in hospitals.

Key words: Porphyrias, porphyrin, heme, quality of life.

Gómez-Gil V. Porfirias y su impacto en la calidad de vida del paciente. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(3):114-119.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son enfermedades metabólicas causadas por mutaciones en los genes que codifican las enzimas involucradas en la síntesis del grupo hemo, estas alteraciones genéticas llevan a la acumulación de compuestos intermedios en el organismo, generando clínicamente síntomas neurovisceral agudos, lesiones cutáneas o ambos.^{1,2} Además, pueden afectar la función hepática y gastrointestinal.² A su vez, estas se clasifican en hepáticas o eritropoyéticas, dependiendo del compuesto que se produce en exceso, ya sea el ácido δ -aminolevulínico (ALA), porfobilinógeno (PBG), entre otras porfirinas, por otra parte también se pueden clasificar en otras de acuerdo al sitio de depósito.²

Aproximadamente una o dos personas por cada 100.000 habitantes en el mundo sufren de una porfiria aguda.³ Se estima que en Estados Unidos la prevalencia es de 1 por cada 5.000 personas. No se sabe exactamente cuántos pacientes sufren de esta enfermedad en Colombia, pero para una población de 45 millones de habitantes sería esperable que entre 450 y 900 personas estuvieran afectadas. La porfiria intermitente aguda es la más prevalente, y es además el único tipo que se ha reportado en Colombia.³

En conjunto, las porfirias continúan siendo de difícil diagnóstico, pero una vez que se sospecha su existencia, es crucial realizar un diagnóstico precoz a través de la medición de los metabolitos bioquímicos que se acumulan en la sangre, la orina o las heces, lo que permitiría iniciar un tratamiento específico lo antes posible para así evitar complicaciones a largo plazo.²

GENERALIDADES

El hemo es esencial para la homeostasis del cuerpo humano y funciona como grupo prostético de numerosas hemoproteínas. Estas incluyen la hemoglobina, mioglobina, los citocromos respiratorios, los citocromos P450 (CYPs), la catalasa, peroxidasa, triptófano pirrolasa y óxido nítrico sintasa.⁴

La mayor producción diaria de hemo proviene de la médula ósea, lo que satisface las necesidades de hemoglobinización de los glóbulos rojos. Por otro lado, el hemo sintetizado en el hígado es necesario principalmente para los CYP, que se localizan en el retículo endoplásmico. Los CYPs oxidan una gran variedad de sustancias químicas, como fármacos, carcinógenos ambientales, esteroides endógenos, vitaminas, ácidos grasos y prostaglandinas.⁴

La biosíntesis del hemo en las células eucariotas implica ocho pasos enzimáticos que se llevan a cabo en dos lugares diferentes, siendo el primer y los tres últimos pasos realizados en la mitocondria, mientras que los cuatro pasos intermedios se realizan en el citosol. Los defectos en cualquiera de los pasos pueden dar lugar a un trastorno porfirico, estos se pueden clasificar según su

naturaleza, ya sea eritropoyética o hepática, así como por la presencia de manifestaciones neurológicas o fenotipos fototóxicos, y en algunos casos, ambas (Tabla 1).^{4,5}

Cuando hay defectos en los pasos 4, 5 y 8 en la vía de la biosíntesis del hemo se dan las porfirias cutáneas, que se caracterizan por fenotipos fototóxicos, las cuales son PCT, PEC, HEP y PPE. Cuando ocurre anomalías en los pasos 2, 3, 6 y 7 se dan las llamadas porfirias agudas, las cuales son distinguidas por sus síntomas neurovisceral, entre estas están la AIP, HCP y VP, siendo estas dos últimas mixtas, ya que también poseen manifestaciones dermatológicas.⁴

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Porfirias agudas

La porfiria aguda intermitente (AIP) es la porfiria aguda más prevalente y se hereda de forma autosómica dominante. Clínicamente, se caracteriza por presentar ataques agudos, los cuales suelen manifestarse con mayor frecuencia después de la pubertad, siendo poco común su presentación en la infancia. Los ataques agudos de AIP se presentan con un cuadro clínico de dolor abdominal severo, siendo este su síntoma más significativo, que a vez se acompañan de náuseas, vómitos, desórdenes en la motilidad intestinal, dolor muscular, taquicardia, desequilibrio electrolítico e incluso manifestaciones psiquiátricas.^{2,6,8-13} Es de vital importancia identificar esta enfermedad, ya que los pacientes pueden desarrollar complicaciones potencialmente mortales, como es la depresión respiratoria; así mismo, la AIP puede estar asociada con patologías secundarias como cáncer de hígado, hipertensión e insuficiencia renal.¹⁴⁻¹⁶

Porfirias cutáneas

La porfiria eritropoyética congénita (PEC), también conocida como enfermedad de Gunther, es un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta clínicamente por la sensibilidad cutánea a la luz solar. Esta fotosensibilidad se observa a través de la formación de ampollas en la epidermis de las manos y el rostro, así como la presencia de lesiones vesiculares bullosas con alto contenido de porfirina. Además, la piel puede mostrar áreas hipo e hiperpigmentadas, al igual que un aumento en la cantidad de vello, conocido como hipertrichosis, especialmente en zonas como el rostro y las extremidades.¹⁷ Estos síntomas pueden causar complicaciones adicionales, como infecciones secundarias recurrentes, cicatrices, deformidades cutáneas, y afectar los rasgos faciales en zonas expuestas al sol, como los párpados, la nariz y las orejas.

En la PEC, los pacientes también presentar anomalías hematológicas, como la anisocitosis, poiquilocitosis y reticulocitosis. Clínicamente, se manifiestan con esplenomegalia, en respuesta

Tabla 1 Tipos de porfirias y sus clasificaciones.

Porfiria	Origen	Patrón hereditario
PEC	Eritropoyético	Autosómico recesivo
PPE	Eritropoyético	Autosómico recesivo
PCT	Hepático	Autosómico dominante
AIP	Hepático	Autosómico dominante
HCP	Hepático	Autosómico dominante
VP	Hepático	Autosómico dominante
HEP	Hepático y eritropoyético	Autosómico dominante y recesivo

PEC=Porfiria eritropoyética congénita; PPE=Protoporfiria eritropoyética; PCT=Porfiria cutánea tardía; AIP=Porfiria aguda intermitente; HCP=Coproporfiria hereditaria; VP=Porfiria variegata; HEP=Porfiria eritropoyética hereditaria.

al aumento de eritrocitos anormales, lo que conduce al desarrollo de anemia, leucopenia y trombocitopenia.¹⁸⁻²⁰ Aunque es poco común, el depósito de porfirina puede provocar enfermedades oculares, tales como úlceras, necrosis escleral, blefaritis seborreica, queratoconjuntivitis y ectropión, lo que podría resultar en la formación de cicatrices corneales o incluso ceguera. Además, las porfirinas también pueden depositarse en los dientes, lo que produce un color marrón rojizo denominado eritrodondia.²¹ Raramente, los pacientes pueden presentar depósito de porfirina en huesos, lo que puede causar alteraciones óseas como la osteopenia, debido a la desmineralización.^{22,23}

La porfiria cutánea tardía (PCT) es una enfermedad autosómica dominante y la porfiria más común a nivel global.²⁴ Clínicamente, se caracteriza por presentar fotosensibilidad en áreas expuestas al sol, lo que se manifiesta con la presencia de lesiones cutáneas ampollosas como quistes, vesículas, bulas, erosiones y costras. Estos signos clínicos son más prevalentes en el dorso de las manos, aunque también pueden encontrarse en el antebrazo, el rostro, las piernas y los pies. Además la enfermedad puede provocar hipertricosis facial con hiperpigmentación y prurito, dando lugar a que las zonas expuestas al sol creen cicatrices y calcificaciones, lo que puede llevar a complicaciones como la esclerosis sistémica y la atrofia cutánea.¹⁶

La porfiria eritropoyética hereditaria (HEP) es una variante de la PCT. Su mecanismo de herencia es autosómico y recesivo. Es una condición poco frecuente que generalmente comienza en la infancia, manifestándose principalmente a través de problemas cutáneos como la hipertricosis, lesiones cutáneas ampollosas y erosiones en áreas expuestas al sol, las cuales pueden resultar en cicatrices atróficas.^{25,26}

La protoporfiria eritropoyética (PPE) es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta clínicamente por síntomas cutáneos dolorosos. Estos suelen comenzar en la niñez, tras las

primeras exposiciones al sol. Los síntomas iniciales que experimenta el paciente son escozor y ardor en las zonas expuestas. Si la exposición al sol es recurrente, pueden aparecer eritema y edema, junto con petequias en algunos casos. Las áreas que con mayor frecuencia se afectan son el rostro y el dorso de las manos. Los pacientes también pueden tener vesículas, lesiones bullosas e hiperqueratosis. En esta porfiria se acumula la protoporfirina y al ser una molécula lipofílica que se excreta en el hígado, los pacientes tienen mayor riesgo de presentar colelitiasis con episodios obstructivos, incluso enfermedad hepática crónica que podría evolucionar a una rápida insuficiencia hepática aguda.^{27,28}

Porfirias mixtas

Las siguientes porfirias son mixtas, ya que se caracterizan por presentar hallazgos clínicos cutáneos y neuroviscerales.

La coproporfiria hereditaria (HCP) es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de lesiones bullosas en la piel acompañada de fotosensibilidad.⁶ Los ataques agudos de esta enfermedad suelen manifestarse con dolor abdominal, náuseas, vómitos y lumbalgia. Si no se tratan estos ataques, pueden desarrollar una neuropatía motora, que se presenta inicialmente con debilidad proximal en brazos y piernas, que luego progresa a zonas distales, como manos y pies. Algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria debido a la pérdida de inervación del diafragma y los músculos de la respiración.^{7,29-31}

La porfiria variegata (VP) es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta clínicamente con lesiones ampollosas en la piel, hiperpigmentación e hipertricosis, especialmente en el rostro y las manos. Los síntomas neuroviscerales incluyen dolor abdominal, estreñimiento, lumbalgia, hiponatremia, convulsiones y una neuropatía motora que causa debilidad muscular progresiva, llegando a la cuadriparesia y la parálisis respiratoria. También pueden observarse alteraciones psiquiátricas como la ansiedad.³²

Diagnóstico

El diagnóstico de las porfirias se realiza de acuerdo con su presentación clínica, ya sea aguda, cutánea o mixta. Para lograr un diagnóstico preciso se requiere la medición de marcadores bioquímicos de la vía de la biosíntesis del grupo hemo.

En la AIP, una evaluación clínica exhaustiva es importante, ya que es la única porfiria que se manifiesta sin rasgos clínicos cutáneos, lo que representa un verdadero desafío para su diagnóstico. En esta enfermedad, se realiza una cuantificación de dos precursores hemáticos: ALA y PBG, los cuales suelen aumentar de 10 a 20 veces el límite superior de referencia en la orina.^{6,11-13,36-50}

En la PCT se observa un aumento de dos precursores bioquímicos del grupo hemo: uroporfirinógeno (URO) I y II en sangre y orina. No obstante, el diagnóstico de esta enfermedad no requiere estudios histopatológicos, pero si se realiza una biopsia de las lesiones cutáneas se podrá revelar la presencia de los cuerpos oruga, que son característicos de la PCT. Estos cuerpos muestran glóbulos eosinofílicos lineales y dan positivo al reactivo de ácido periódico de Schiff (PAS).^{24,25}

En la PEC, el diagnóstico se realiza de manera temprana, es decir, puede llevarse a cabo durante la infancia, ya que se trata de una porfiria que se manifiesta clínicamente por sus síntomas dermatológicos, hematológicos, oculares y óseos. Al igual que en otras porfirias, el diagnóstico se realiza mediante la medición de marcadores bioquímicos, en los que se observa un aumento de la URO I y coproporfirina I (COPRO) en la orina, el líquido amniótico y las heces.²¹

En la HEP, es relevante la presencia de niveles elevados de URO en la orina, pero existen otros biomarcadores que respaldan el diagnóstico, como el aumento en los niveles de heptacarboxyl en la orina y de isocoproporfirinas en la materia fecal.^{26,47}

En la PPE, la fotosensibilidad con la reacción inflamatoria dolorosa sin ampollas, es la base clínica para el diagnóstico. La demostración de niveles elevados de protoporfirina libre en plasma y heces es indicativa de la enfermedad.²⁸

La HCP, al ser una porfiria mixta va a poseer manifestaciones clínicas cutáneas fotosensibles y neurovisceralas, por lo que la clínica resulta de gran utilidad para guiarnos en su diagnóstico. Sin embargo, para confirmarlo se debe realizar la medición del biomarcador COPRO, en donde hay un aumento de sus niveles en la orina y en las heces.³³

La clínica de la VP es fundamental para guiar el diagnóstico, ya que, al igual que la HCP, se trata de una porfiria mixta. Para precisarlo se debe realizar la medición de PBG en la orina y CO-

PRO y protoporfirina en las heces, en donde estarán elevadas.³²

Tratamiento

El tratamiento de las porfirias se establece de acuerdo a su presentación clínica, es decir, dependerá de si es una porfiria aguda, cutánea o mixta; sin embargo, este se basa en el manejo de los síntomas, ya que la terapia génica aún se encuentra en estudio.

En todas porfirias es indispensable tratar el aumento de las porfirinas, por lo que se ha implementado el uso de la hidroxycloquina a dosis bajas, ya que esta actúa movilizandolas porfirinas del compartimento intracelular al medio extracelular para así facilitar su excreción urinaria.^{26,27}

En las porfirias agudas es esencial un control exhaustivo de los pacientes, ya que sus complicaciones pueden ser fatales. En estos casos se debe administrar suplementos nutricionales, como la glucosa en cargas de 300 g vía intravenosa, debido a la presencia de náuseas, vómitos y trastornos de la motilidad. Los pacientes pueden desarrollar hiponatremia grave, por lo que se debe administrar sodio y controlar sus niveles séricos con frecuencia; la taquicardia y/o hipertensión arterial sistémica pueden ser tratadas con beta bloqueadores adrenérgicos como el propanolol en dosis diarias de 40-240 mg. Otro punto a considerar es el manejo de la analgesia, por lo que la administración parenteral de morfina de 3-12 mg/dosis puede reducir significativamente los síntomas. Los pacientes pueden manifestar síntomas psiquiátricos como la ansiedad, por ende la administración de clorpromazina 10-15 mg/dosis puede ser útil; así mismo, si los ataques de la porfiria se acompañan de convulsiones, se debe tratar con benzodiacepinas.³³

En las porfirias cutáneas por sus síntomas fotosensibles se recomienda evitar la exposición al sol con ropa protectora, gafas de sol y filtros en las ventanas del auto y de la casa. En estos pacientes se debe prescribir el uso de antibióticos tópicos como profilaxis para las infecciones bacterianas. En algunas porfirias cutáneas, como la PEC es necesario realizar transfusiones frecuentemente debido a la presencia de anemia hemolítica, y a su vez la suplementación con vitamina D, a causa del desarrollo de la osteopenia.²¹

Pronóstico y calidad de vida

El pronóstico y la calidad de vida de los pacientes que sufren de porfiria cutánea consiste en ajustar su vida diaria para reducir la exposición a la luz tanto como sea posible, lo que en algunos casos incluye elegir una profesión que permita trabajar durante la noche, lo cual conlleva a una vida familiar y social restringida por lo que la calidad de vida del paciente suele disminuir considerablemente.

Cuando la porfiria cutánea no es tratada, los pacientes pueden presentar pérdida de su epidermis en varias zonas del cuerpo,

principalmente en las manos y el rostro, lo que puede tener un impacto negativo significativo en su bienestar psiquiátrico y en su estado funcional con respecto al día a día y la capacidad de desarrollar relaciones interpersonales.

Los pacientes con porfiria aguda pueden presentar complicaciones graves, lo que da lugar a que sean trasladados a centros asistenciales frecuentemente, dando lugar a que su vida se encuentre restringida por su condición de salud.

CONCLUSIÓN

Las porfirias son un grupo de trastornos metabólicos hereditarios que impactan significativamente la calidad de vida de los pacientes, es por eso que en este artículo se abordó las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia poseen los pacientes con porfiria. Los síntomas más relevantes fueron los cutáneos, por lo que el desarrollo social del paciente va a estar gravemente afectado, y es así, como el diagnóstico precoz y el tratamiento sintomatológico temprano es indispensable para garantizar que la calidad de vida del paciente no empeore drásticamente y a su vez su pronóstico de vida sea prolongado.

REFERENCIAS

1. Bonkovsky H, Maddukuri V, Yazici C, Anderson K, Bissell D, Bloomer J, *et al.* Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med.* 2014; 127(12):1233-41. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.036.
2. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach J, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39(4):412-25. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.05.009.
3. Calle D. Porfiria, la pequeña imitadora. *Experimenta.* 2018; 10.
4. Phillips J. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab.* 2019; 128(3):164-77. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.04.008.
5. Algarín H, Osorio E, Patiño J, Tavera A, Guevara E. Alternativas diagnósticas y terapéuticas para las porfirias hepáticas agudas en adultos, desde una perspectiva actual. *Rev Cubana Med Milit.* 2021; 50(4).
6. Bustad H, Kallio J, Vorland M, Fiorentino V, Sandberg S, Schmitt C, *et al.* Acute Intermittent Porphyria: An Overview of Therapy Developments and Future Perspectives Focusing on Stabilisation of HMBS and Proteostasis Regulators. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2):675. DOI: 10.3390/ijms22020675.
7. Maldonado A, Borrego E, Ruiz A. A case report of hereditary coproporphyrinemia with neurological, haematological and renal involvement. *Gastroenterol Hepatol.* 2019; 42(7):438-39. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.01.011.
8. Bonkovsky H, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). *Mol Genet Metab.* 2019; 128(3):213-18. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.03.002.
9. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet.* 2015; 8:201-14. DOI: 10.2147/TACG.S48605.
10. Harper P, Sardh E. Management of acute intermittent porphyria. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2014;2:349-68. DOI: 10.1517/21678707.2014.891456.
11. Baravelli C, Sandberg S, Aarsand A, Nilsen R, Tollånes M. Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2017; 282(3):229-40. DOI: 10.1111/joim.12646.
12. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, François A, Rabant M, *et al.* High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int.* 2015; 88(2):386-95. DOI: 10.1038/ki.2015.97.
13. Balwani M, Singh P, Seth A, Debnath E, Naik H, Doheny D, *et al.* Acute Intermittent Porphyria in children: A case report and review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2016; 119(4):295-99. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.10.005.
14. Wylie K, Testai F. Neurological Manifestations of Acute Porphyrias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022; 22(7):355-62. DOI: 10.1007/s11910-022-01205-7.
15. Suh Y, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith N, *et al.* Neurological and neuropsychiatric manifestations of porphyria. *Int J Neurosci.* 2019; 129(12):1226-33. DOI: 10.1080/00207454.2019.1655014.
16. Balwani M, Desnick R. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood.* 2012; 120(23):4496-504. DOI: 10.1182/blood-2012-05-423186.
17. Poh-Fitzpatrick M. The erythropoietic porphyrias. *Dermatol Clin.* 1986; 4(2):291-6.
18. Schmid R, Schwartz S, Sundberg R. Erythropoietic (congenital) porphyria: A rare abnormality of the normoblasts. *Blood.* 1955; 10(5):416-28.
19. Salomone C, Ogueta I, Reyes C, Durán 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: 10.5546/aap.2018.e300.
20. Pierro E, Russo R, Karakas Z, Brancaloni V, Gambale A, Kurt I, *et al.* Congenital erythropoietic porphyria linked to GATA1-R216W mutation: challenges for diagnosis. *Eur J Haematol.* 2015; 94(6):491-7. DOI: 10.1111/ejh.12452.
21. Erwin A, Desnick R. Congenital erythropoietic porphyria: Recent advances. *Mol Genet Metab.* 2019; 128(3):288-97. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.12.008.
22. Fritsch C, Bolsen K, Ruzicka T, Goerz G. Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(4):594-610. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)70249-4.
23. Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey A, Badminton M. The cutaneous porphyrias. *Dermatol Clin.* 2014; 32(3):369-84. DOI: 10.1016/j.det.2014.03.001.
24. Hermosilla N, De Toro G, Molgó M. Porfiria cutánea tarda. Caso clínico. *Rev Med Chil.* 2018;146(8):943-46. DOI: 10.4067/s0034-98872018000800943.
25. Di Pierro E, De Canio M, Mercadante R, Savino M, Granata F,

- Tavazzi D, *et al.* Laboratory Diagnosis of Porphyrria. *Diagnostics* (Basel). 2021; 11(8):1343. DOI: 10.3390/diagnostics11081343.
26. González V, Zabala C, Mastroianni L, Cabrera A, Lemes A. A clinical case of hepato-erythropoietic porphyria associated with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Urug.* 2021;92(2):307.
 27. Stölzel U, Doss M, Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology.* 2019; 157(2):365-81.
 28. Lecha M, Puy H, Deybach J. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 10(4):19. DOI: 10.1186/1750-1172-4-19.
 29. Heerfordt I, Philipsen P, Lerche C, Wulf H. Phototesting in erythropoietic protoporphyria trials: A systematic review. *Exp Dermatol.* 2023; 32(7):1042-47. DOI: 10.1111/exd.14809.
 30. Lala S, Naik H, Balwani M. Diagnostic Delay in Erythropoietic Protoporphyria. *J Pediatr.* 2018; 202:320-23. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.001.
 31. Wang B, Bissell D, Adam M, Feldman J, Mirzaa G, Pagon R, *et al.* Hereditary Coproporphyria. *GeneReviews.* 2022.
 32. Singal AK, Anderson KE, Adam M, Feldman J, Mirzaa G, Pagon R, *et al.* Variegate Porphyrria. *GeneReviews.* 2019.
 33. Bonkovsky H. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005; 24-30. DOI: 10.1182/asheducation-2005.1.24.
 34. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, François A, Rabant M, *et al.* High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int.* 2015; 88(2):386-95. DOI: 10.1038/ki.2015.97.
 35. Azañero-Haro J, Chambi-Pérez L, Alcántara-Díaz A, Piscocoya-Silva T, Soto-Tarazona A. Abdomen agudo con compromiso neuropsiquiátrico y ventilatoria como presentación de porfiria aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023; 61(2):227-33.
 36. Baumann K, Kauppinen R. Penetrance and predictive value of genetic screening in acute porphyria. *Mol Genet Metab.* 2020; 130(1):87-99. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.003.
 37. Fu Y, Jia J, Yue L, Yang R, Guo Y, Ni X, *et al.* Systematically Analyzing the Pathogenic Variations for Acute Intermittent Porphyrria. *Front Pharmacol.* 2019; 10:1018. DOI: 10.3389/fphar.2019.01018.
 38. Fontanellas A, Ávila M, Berraondo P. Emerging therapies for acute intermittent porphyria. *Expert Rev Mol Med.* 2016; 18:17. DOI: 10.1017/erm.2016.18.
 39. Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, Qiao W, Srinivasan R, Yasuda M, *et al.* Acute Intermittent Porphyrria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease. *Hum. Mutat.* 2016; 37(11):1215-22. DOI: 10.1002/humu.23067.
 40. Lenglet H, Schmitt C, Grange T, Manceau H, Karboul N, Bouchet-Crivat F, *et al.* From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. *Hum Mol Genet.* 2018; 27(7):1164-73. DOI: 10.1093/hmg/ddy030.
 41. Yasuda M, Chen B, Desnick R. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol Genet Metab.* 2019; 128(3):320-31. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.012.
 42. Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A, Dahlquist G, Andersson C. Acute intermittent porphyria in childhood: A population-based study. *Acta Paediatr.* 2003; 92(5):562-8. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb02507.x.
 43. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-14. DOI: 10.2147/TACG.S48605.
 44. Harper P, Sardh E. Management of acute intermittent porphyria. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2014;2:349-68. DOI: 10.1517/21678707.2014.891456.
 45. Marsden J, Rees D. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol.* 2014; 67(1):60-5. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201367.
 46. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell D, Rees D, Stölzel U, *et al.* EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2020; 71(5):1546-58. DOI: 10.1002/hep.30936.
 47. Lee D, Arbache S, Vieira F, dos Reis V. Case report: A hepatoerythropoietic porphyria treated with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(6):63. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.261
 48. Lang E, Schäfer M, Schwender H, Neumann N, Frank J. Occurrence of Malignant Tumours in the Acute Hepatic Porphyrrias. *JIMD Rep.* 2015; 22:17-22. DOI: 10.1007/8904_2015_406.
 49. Bissell D, Lai J, Meister R, Blanc P. Role of delta-aminolevulinic acid in the Symptoms of Acute Porphyrria. *Am J Med.* 2015; 128(3):313-7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.026.
 50. Laafi J, Hamedan C, Jacques C, Gueguen N, Schmitt C, Puy H, *et al.* Pro-oxidant effect of ALA is implicated in mitochondrial dysfunction of HepG2 cells. *Biochimie.* 2014; 106:157-66. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.08.014