

REVISTA ARGENTINA de DERMATOLOGÍA

Rev Argent Dermatol

Volumen 89 N° 1 - Enero - Marzo 2008



**ASOCIACIÓN
ARGENTINA de
DERMATOLOGÍA**

Editada en Buenos Aires
Argentina - Publicación Trimestral
ISSN 0325-2787
ISSN ON-LINE 1851-300X

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA
REPORTE DE 5 CASOS
PORPHYRIA CUTANEA TARDA
FIVE CASES REPORT

J L IRIBAS *, J WEIDMANN **, M A REYES**, V KOROL ***,
 M CORONICA ***, M SIXTO **** y A ALBERTENGO *****

SUMMARY: The porphyria cutanea tarda is the most frequent porphyria, it is a photodermatosis secondary to uroporphyrinogen decarboxylase deficiency; this enzyme belongs to the haem synthesis pathway.

We present on this paper the evolution of five cases of PCT, four of them with familiar type and one of them sporadic type. In two patients belonging to PCT type II, we found alcohol addiction as a serious risk, while on the other patients PCT type I we found HCV positive serology.

All patients were treated with chloroquine and phlebotomies.

We could observe a good response not only clinical but biochemical. We could also see that the porphyrins urinary level continued descending once the drug was withdrew. Three of the patients with familiar PCT remains in clinical remission without any relapses in ten years of control.

We advice all the patients that suffer PCT the detection of associated factors such as HCV, HIV, HH genes and the avoidance of the exogenous triggering factors such as excessive intake of alcohol, dietary iron and estrogen intake.

Taking these advices into account, together with the correct treatment every patient can control this disease positively or satisfactorily.

KEY WORDS: porphyria cutanea tarda, type I and II porphyria, HCV cutaneous manifestations.

Rev Argent Dermatol 2008; 89: 45-52.

INTRODUCCIÓN – OBJETIVO

Las porfirias son un grupo de trastornos causados por deficiencia de las enzimas de

la vía biosintética del hemo^{1,2}. La porfiria cutánea tardía (PCT) es la más frecuente, se debe a una deficiencia de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UPD) con acumulación de uroporfirinógeno I y III, causantes de la fotosensibilidad cutánea que desencadena el cuadro ampollar característico, y en otros órganos, especialmente el hígado, conduce a variadas manifestaciones. Entre los factores desencadenantes se encuentran diversos tóxicos, fármacos y enfermedades. Es frecuente en la edad media pero se han descrito casos en niños, no encontrándose diferencias en la incidencia entre sexos. Se clasifica al trastorno en dos categorías: PCT tipo I (sintomática, esporádica o adquirida) y PCT tipo II (hereditaria o familiar)³.

Presentamos cinco casos clínicos de PCT; 1 caso del tipo I, y 4 del tipo II; el caso

* Especialista en Dermatología. Universidad de Buenos Aires. Titular Cátedra de Dermatología. Universidad Adventista del Plata.

** Instructora de Médicos Concurrentes. Jefe Trabajos Prácticos Dermatología. Universidad Adventista del Plata.

*** Especialista en Dermatología.

**** Especialista en Hepatología.

***** Especialista en Anatomía Patológica.

Servicio de Dermatología. Hospital Dr. José M Cullen. Av. Freyre 2150. Santa Fe. Argentina.

Sanatorio Adventista del Plata.

Universidad Adventista del Plata. Lib. San Martín. Entre Ríos. Argentina.

esporádico se asoció con infección por virus de la hepatitis C (VHC).

El objetivo general del presente trabajo es mostrar la evolución de tres pacientes con PCT tipo II a lo largo de 10 años, ejemplificando la curva de disminución y posterior estabilidad en los valores de porfirinas totales urinarias, así como la mejoría concomitante de otros parámetros de laboratorio, especialmente, los marcadores del estado de la función hepática y del depósito de hierro.

Además, se reportan dos pacientes con PCT tipo I y II de reciente comienzo.

CASOS CLÍNICOS

Ver Cuadro I.

DISCUSIÓN

Las porfirias son un conjunto de enfermedades producidas por alteraciones del metabolismo de las porfirinas o de sus precursores, como consecuencia de anomalías enzimáticas hereditarias o adquiridas de la vía biosintética del hemo. La PCT es la más común de las porfirias, resulta de la deficiencia parcial en la actividad UPD, quinta enzima de la vía metabólica. Se divide en dos tipos: tipo I (80-90%), el trastorno enzimático se limita al hígado; tipo II el nivel de UPD se encuentra disminuido en todos los tejidos incluidos los eritrocitos; ésta última se transmite en forma autosómica dominante, asociada con mutaciones en el gen de la UPD con débil penetrancia, por lo que más del 90%

CUADRO I

ANTECEDENTES PERSONALES, CUADRO CLÍNICO, LABORATORIO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Edad Sexo	A. P.	Manifestaciones clínicas	Laboratorio	Tratamiento
D.031 años. Masc.		Ampollas dorso manos y antebrazos, 2 años de evolución. Fragilidad cutánea.	Porfirinas totales (PT) (orina) 1200 ug/24hs (VN h/250)	Flebotomías (5). Cloroquina 100 mg, 2 veces/sem.
M.E.O 34 años. Fem.		Ampollas espontáneas en manos, antebrazos y piernas, 5 meses de evolución. Coluria.	PT 8100ug/24hs TGO 89UI/l (VN h/40) TGP 134UI/l (VN h/50)	Flebotomías (3). Cloroquina 100 mg, 2 veces/sem.
M. O. 37 años. Masc.	Hábito Etílico	Prurito, excoriaciones en miembros superiores y cuello. Cicatrices.	PT 825 ug/24hs TGO 130UI/l TGO 270UI/l γGT 197Ecografía abd.: s/p	Cloroquina 100 mg, 2 veces/sem.
E.I. 69 años. Masc.	Hábito etílico	Ampollas espontáneas en manos, dorso de antebrazos, cuero cabelludo. Hiperpigmentación marcada.	PT 16393 ug/24 hs TGO 63 TGP 151 Ferritina 2343 ng/ml (VN 70-435) Ferremia 194 ug% (VN 60-160) Transferrina 248 ug% (VN 250-400) Sat 78% (VN 20-55) Ecografía abd: hepatomegalia difusa Biopsia: hígado fibrograso, Siderosis	Flebotomías (4) Cloroquina 100 mg, 2 veces/sem.
G.F. 48 años. Fem. (Figs 1 y 2)	Transfusión sanguínea a los 20 años. Tabaquista	Ampollas espontáneas dolorosas en dorso de manos, 7 meses de evolución. Coluria.	PT 11560 ug/24hs TGO 88 TGP 136 Ferremia 165 ug % Transferrina 436 ug% Sat 38% Ac anti VHC (+). Ecografía abd.: normal Biopsia. hepática: material no apto	Flebotomías (4) Cloroquina 100 mg, 2 veces/sem.

de los portadores de la mutación genética permanecen asintomáticos durante toda la vida ^{1,3}. Además, se describió una variante recesiva, en forma homocigota o heterocigota, en la cual la actividad de la UPD se encuentra entre un 3-27% de su valor normal tanto en eritrocitos como en el hígado. Se manifiesta desde la infancia y tiene un fenotipo que evoca la porfiria congénita eritropoyética sin eritrodoncia; es infrecuente ⁴.

En cuanto a los factores desencadenantes o ligados a la expresión clínica de la enfermedad, podemos mencionar:

ALCOHOL: tiene efecto hepatotóxico directo e induce la ALA sintetasa hepática, disminuye la actividad de la UPD eritrocitaria, de la ALA deshidratasa y la ferroquelatasa. El alcoholismo crónico aumenta la absorción intestinal de hierro y suprime la eritropoyesis ^{1,5}.

ESTRÓGENOS: se desconoce el mecanismo. ¹ Es el factor de riesgo más importante en mujeres. ⁵

HIDROCARBUROS HALOGENADOS: producen PCT en personas sin predisposición genética. ¹ Es raramente reportado en la actualidad como desencadenante de PCT. Se ha observado en trabajadores rurales o en personas dedicadas a la producción de pesticidas ⁵.

HIERRO: la PCT es un trastorno hierro dependiente ^{6,7}, el 80% de los pacientes tienen hemosiderosis hepática ³, con aumento de la ferremia y de la reserva corporal total del mismo. Con la depleción del hierro corporal total y hepático se produce remisión de

la enfermedad y la actividad de la UPD retorna a la normalidad. ^{6,8}

VHC: en sujetos predispuestos causa PCT por mecanismos aún desconocidos ^{7,9}. La prevalencia de infección por VHC en la forma esporádica de PCT es del 57% y del 26% para la forma familiar; lo contrario ocurre en los pacientes infectados por VHC, en los cuales la prevalencia de PCT es solo del 5% ^{10,11}. Se postula que la inflamación y necrosis producidas por el VHC contribuirían al exceso de hierro tisular o alterarían la normal compartimentalización del hierro celular, resultando en un exceso del mismo en el citosol, con daño de la UPD por estrés oxidativo. Se ha reportado que la sobrecarga experimental de hierro realza la patogenicidad del VHC, resultando en un efecto sinérgico, facilitando la expresión de la PCT. ¹⁰

HIV: no tendría efecto directo en el metabolismo de las porfirinas. Su rol no es claro dado que también se observan otros factores de riesgo en pacientes HIV (+) con PCT. ⁵

Como enfermedades asociadas se describen:

DIABETES: 25% de los hombres con PCT presentan intolerancia a la glucosa o diabetes ^{5,12}.

HEMOCROMATOSIS (HH): la PCT puede ser marcador cutáneo de HH. Se ha observado una alta frecuencia de las mutaciones C282Y o H63D en pacientes con PCT (importante factor de susceptibilidad), que podrían explicar el exceso de hierro en esta enfermedad. ^{5,6,8,13}

La enfermedad se manifiesta por síntomas y signos cutáneos característicos como foto-

TABLA I

VALORES DE PORFIRINAS EN ORINA DE 24 HORAS.

Paciente	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
M.E.O	8100	30		10	34	47	147		60		25		27
D.O.	1200	440		440	24	113	161	62	42		37		80
M.O.			825	292	270	59	216	101	180		27		86
G.F.										11560	324		
E.I.										16393	1790		487

GRAFICO I

NIVELES URINARIOS DE PORFIRINAS EN CONTROLES PERIÓDICOS DESDE 1994 A 2006.

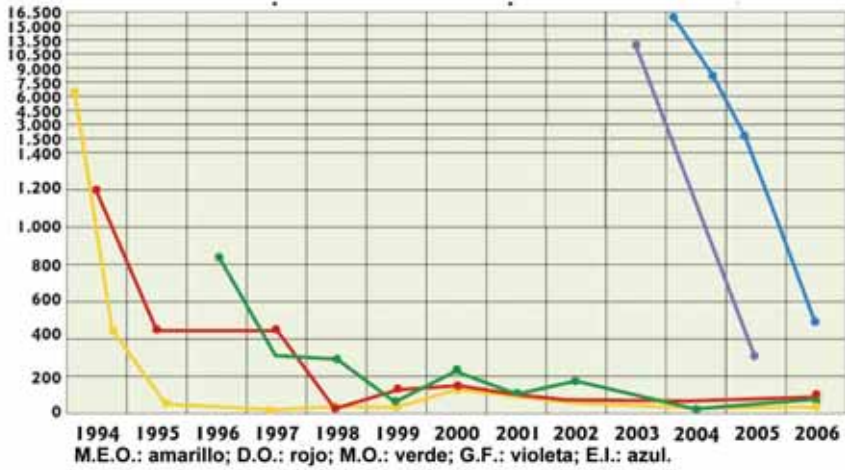


Fig 1: erosiones, ulceraciones secundarias a ampollas y fragilidad cutánea.

sensibilidad, fragilidad cutánea, ampollas en áreas fotoexpuestas, cicatrices secundarias a ampollas, quistes de millium, hiperpigmentación de piel y pelos, hipertrichosis malar,

alopecia cicatrizal y otras menos frecuentes como cambios esclerodérmicos, calcificaciones, eritema facial y lesiones eczematosas que enmascaran el cuadro; el compromiso sisté-



Fig 2: erosiones, ulceraciones, quistes de milium.

mico de la enfermedad se manifiesta por hepatopatía y, además, por afectación ocular (conjuntivitis cicatrizal, simbléfaron, necrosis de la esclera, cicatrices coroideas y deuteronomalía.^{1,3,12,14,15,16,17}

CONCLUSIÓN

Todos los pacientes presentaron el cuadro ampollar característico en áreas fotoexpues-

tas y sometidas a traumatismos mínimos. Dos de los pacientes eran etilistas de jerarquía. Uno, VHC positivo. La mayoría presentaba al momento del diagnóstico elevación de las enzimas hepáticas, más marcada en los pacientes etilistas. Sólo en la mitad de los pacientes se detectó sobrecarga de hierro, evidenciada por parámetros de laboratorio (ferritina, ferremia, transferrina, porcentaje de saturación de la transferrina) (Cuadro I). Todos evolucionaron favorablemente con el tra-

tamiento indicado (flebotomías, 4 en promedio y cloroquina, 200 mg semanales durante 10 a 12 meses). En aproximadamente 2 meses de iniciado comenzó a evidenciarse la mejoría clínica, y en tres casos se observó rápida mejoría bioquímica (descenso de porfirinuria en 4-5 meses), que continuó luego de suspendida la terapéutica, probablemente atribuible a que la droga persiste detectable en sangre y orina por cinco años luego de discontinuada.¹⁸

El paciente que presentó valores de porfirinuria más elevados (16393 ug/24 hs.) en marzo de 2004, logró disminuirlos a 487 ug/24 hs en mayo de 2006; simultáneamente se observó un descenso de ferritina de 2343 ng/ml (70-435) a 411,2 y su TGP de 151 UI/l (VN <46) a 89, momento en que se comenzó a evaluar la posibilidad de suspender el tratamiento.

Tres de los pacientes con PCT hereditaria presentaron remisión y ausencia de recaídas luego de 10 años de seguimiento, debido al tratamiento oportuno y evitando desencadenantes exógenos como consumo excesivo de hierro en la dieta y el alcohol (Gráfico I y Tabla I).

En nuestro país la PCT es la forma más común de porfiria, con una prevalencia de 1/36 000, cifra menor a las detectadas en otras poblaciones estudiadas. En Argentina, la relación hombre/mujer es de 4/1, sin embargo, al considerar por separado ambos tipos de PCT esta relación es de 5/1 para PCT tipo I y 1/1 para PCT tipo II, probablemente atribuido a la mayor exposición a factores desencadenantes en el sexo masculino. La mutación genética hallada en la mayoría de los casos fue H63D.⁵

Dentro de los factores desencadenantes de PCT, el VHC es el más prevalente; en nuestro país alcanza el 35,2 %, en tanto que en la población general es del 1 %.⁵ A su vez, la PCT es la manifestación extrahepática más frecuente de la infección por VHC.¹⁰ La asociación de PCT, ingesta excesiva de alcohol e infección por VHC pueden predisponer al desarrollo de cirrosis hepática con riesgo de evolución a carcinoma hepatocelular.¹⁹

El 90% de los pacientes argentinos con PCT – HIV tienen historia de abuso de alcohol y/o infección por virus C a edades más

tempranas que la población general, lo que determina un comienzo precoz de la enfermedad en dichos pacientes. Según Méndez y col la alta incidencia de PCT asociada a infección por HIV, podría ser causada por exposición a estos factores y no a un rol directo del HIV sobre el metabolismo de las porfirinas.⁵

Por todo lo expresado sugerimos el seguimiento conjunto con especialistas en hepatología de los casos con serología positiva para VHC, por las complicaciones hepáticas posibles, como así también el estudio genético de familiares de pacientes con PCT tipo II, para asesorarlos sobre la necesidad de evitar factores que puedan determinar la expresión clínica de la enfermedad.

El dermatólogo debería pensar en la PCT como una posible manifestación cutánea de HH subyacente y sospecharla en todo paciente que no responde favorablemente a flebotomías repetidas, ya que la mutación C282Y homocigota se asocia con un curso más severo de la enfermedad y acelera sus manifestaciones clínicas.^{3,6,8,10}

Dado el carácter multifactorial de la PCT, sería importante identificar todos los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la misma para lograr resultados satisfactorios en el manejo de la enfermedad.

RESUMEN

La PCT es la más común de las porfirias. Es una fotodermatosis que resulta de la deficiencia de la UPD, enzima perteneciente a la vía de síntesis del hemo.

Presentamos la evolución de cinco casos de PCT; cuatro de PCT familiar y uno de PCT esporádica. En dos de los pacientes pertenecientes al grupo de PCT tipo II, encontramos como factor de riesgo, el consumo de alcohol, y en la paciente con PCT tipo I se detectó serología positiva para VHC.

Todos los pacientes fueron tratados con cloroquina y flebotomías repetidas. Rápidamente se detectó mejoría clínica y bioquímica. Se observó que la porfirinuria continuó en descenso aún luego de suspendida la terapéutica. Tres de los pacientes con PCT familiar persisten en remisión clínica y con ausencia

de recaídas tras más de 10 años de seguimiento.

Aconsejamos en pacientes que padecen PCT la búsqueda de factores asociados (VHC, HIV, genes de HH) y desencadenantes exógenos (consumo excesivo de alcohol, hierro en la dieta e ingesta de estrógenos) que de ser controlados o evitados, junto con el tratamiento oportuno, contribuyen a un satisfactorio control de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES

Porfiria cutánea tarda, porfiria tipo I y II, manifestaciones cutáneas del virus de la hepatitis C.

REFERENCIAS

- 1) Bickers DR, Pathak MM y Lim HW. Las porfirias. En: Fitzpatrick TB y cols. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2001; 1865-1906.
- 2) Alberdi E, Magnin PH, Enriquez de Salamanca R, Batlle AM del C, Stella AM, Melito V y Parera V. Porfiria cutánea tarda y hepatitis. *Rev Argent Dermatol* 1995; 76: 139-147.
- 3) Bygum A, Christiansen L, Petersen NE, Horder M, Thomsen K y Brandrup F. Familiar and sporadic PCT: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 115-120.
- 4) Melito VA, Rossetti MV, Parera VE y Batlle A. Porfirias poco frecuentes. Casos detectados en la población argentina. *Rev Argent Dermatol* 2006; 87: 248-263.
- 5) Méndez M, Rossetti MV, Batlle AM del C y Parera VE. The role of inherited and acquired factors in the development of porphyria cutanea tarda in the Argentinian population. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 417-424.
- 6) Khosrow M, Drage LA, Brandhagen DJ y Pittelkow MR. Association of porphyria cutanea tarda with hereditary hemochromatosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 205-211.
- 7) Flamm S y Chopra S. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus infection. *Up to Date* 2001; Vol 9, N°2.
- 8) Brady JJ, Jackson HA, Roberts AG, Morgan RR, Whatley SD, Rowlands GL, Darby C, Shudell E, Watson R, Paiker J, Worwood MW y Elder GH. CO-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of PCT. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 868- 874.
- 9) Lauer GM y Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
- 10) Fargión S y Fracanzani AL. Prevalence of hepatitis C infection in porphyria cutanea tarda. *J Hepatol* 2003; 39: 635- 638.
- 11) Gisbert JP, García Buey L, Pajares JM y Moreno Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in PCT: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003; 39: 620- 627.
- 12) Viglioglia PA. Porfirias. *Act Terap Dermatol* 2001; 24: 376- 466.
- 13) Dereure O, Aguilar Martínez P, Bessis D, Blanc F, Larrey D, Guillot B, Schved JF y Guilhou JJ. No significant association between CYP1A2 polymorphism and PCT. *Acta Derm Venereol* 2003; 84: 254-255.
- 14) Shaffrali FCG, Mc Donagh AJ G y Messenger AG. Hair darkening in porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 2002; 146: 325- 329.
- 15) Primc NB, Boente MC, Cardozo R, Mizrahi P y Asial RA. Paquidermodactilia: inusual asociación con porfiria cutánea tarda en una niña. *Dermatol Argent* 1999; 5: 242- 245.
- 16) Sommer S y Wilkinson SM. Porphyria cutanea tarda masquerading as chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 2003; 170: 84- 85.
- 17) Marinetti R, Szwarc S, Segabache M, Enz PA, Tachella M y Corbella M A. Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme: presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *Dermatol Argent* 1999; 5: 42- 47.
- 18) Van Beek MJ y Piette WW. *Antimalarials*. Dermatologic Clinics. Barton Dudlick Editor. WB Saunders Company. Philadelphia. USA. 2001; 19: 147- 160.

19) Gisberg JP, García Buey L, Alonso A, Rubio S, Hernández A, Pajares J M, García Díez A y Moreno Otero R. Hepatocellu-

lar carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 689-692.

FE DE ERRATAS

Rev. Argent. Dermatol. Volumen 88, N° 4, Año 2007.

En la página 237 correspondiente al trabajo "DERMIS ACELULAR PORCINA (SUS SCROFA) CARGADA CON ANTIOXIDANTES DE *LARREA DIVARICATA*" por error la Fig 1 no se imprimió correctamente, a continuación se muestra la misma de manera correcta.

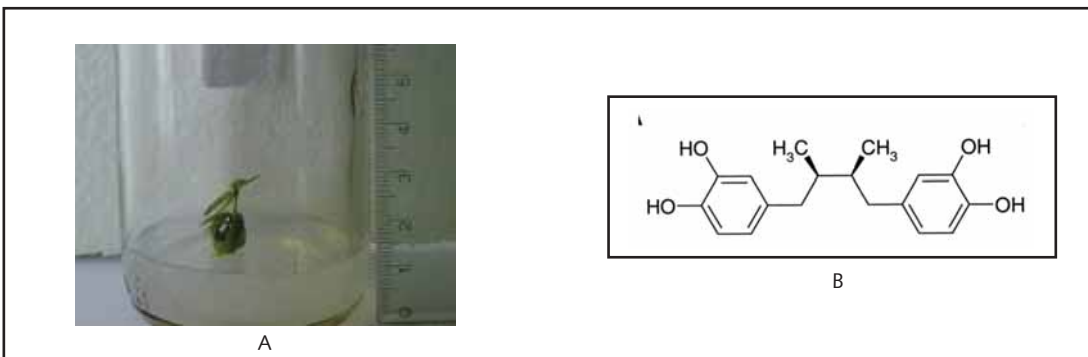


Fig 1: *Larrea divaricata* cultivada *in vitro* (A). Antioxidantes (ácido Nordihidroguayarético) (B) presente en la parte aérea de *L. divaricata* ⁶.