

# Un caso de porfiria cutánea tarda de etiología multifactorial

## A case of porphyria cutanea tarda of multifactorial etiology

Nadia Janette Rodríguez Zendejas<sup>1</sup>, Alexandra Mancheno Valencia<sup>2</sup>, Roberto Arenas<sup>3</sup>, Adán Fuentes Suárez<sup>3</sup>, José Manuel Díaz González<sup>3</sup>, Rosa María Lacy Niebla<sup>3</sup>, Sonia Toussaint Caire<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

<sup>2</sup> Residente, Cirugía Dermatológica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

<sup>3</sup> Dermatólogo y micólogo, jefe de la Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

<sup>4</sup> Médica adscrita, Servicio de Dermatopatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

### RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente monorreno congénito, con numerosos antecedentes patológicos, quien desarrolló una dermatosis en áreas fotoexpuestas caracterizada por múltiples vesículas, exulceraciones y cicatrices lineales.

La biopsia y los elevados niveles de porfirinas en orina confirmaron el diagnóstico de porfiria cutánea tarda de origen multifactorial.

**PALABRAS CLAVE:** Porfiria cutánea tarda, adquirida, hemodiálisis, uroporfirina, ferritina sérica, uroporfirinógeno decarboxilasa.

### ABSTRACT

Case report a 49 year-old man with congenital solitary kidney and extensive pathological background, who developed a skin condition characterized by multiple vesicles, ulcerations and linear scars in exposed areas.

Biopsy and increased urinary levels of porphyrins confirmed the diagnosis of porphyria cutanea tarda of multifactorial origin.

**KEYWORDS:** Porphyria cutanea tarda, acquired, hemodialysis, uroporphyrin, serum ferritin, uroporphyrinogen decarboxylase.

### Introducción

Las porfirias son un grupo de alteraciones clínicas y metabólicas que resultan de la acumulación tisular de porfirinas o sus precursores.<sup>1</sup> La porfiria cutánea tarda (PCT) es la forma más común<sup>2</sup> y afecta por igual a ambos sexos. Son varios los agentes asociados a la PCT, incluidos ingesta de alcohol, medicamentos, hierro, hexaclorobenceno, fenoles clorados, hemodiálisis, virus de hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), todos los cuales condicionan la deficiencia de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD).<sup>3,4</sup>

### Caso Clínico

Hombre de 49 años, monorreno congénito, con antecedentes de alcoholismo, osteomielitis crónica, eventos vasculares isquémicos cerebelosos y endocarditis por lo cual, en su última hospitalización, fue sometido a hemodiálisis y cambio valvular.

Durante ese internamiento –ocho meses antes de la consulta dermatológica–, desarrolló vesículas en la frente

que se rompieron dejando exulceraciones, costras, manchas y cicatrices que se resolvieron de manera espontánea. Tras el alta hospitalaria y reanudar la exposición solar, presentó nuevas lesiones en antebrazos y dorso de las manos, de manera que acudió a nuestro servicio donde se observó una dermatosis en áreas fotoexpuestas, caracterizada por múltiples exulceraciones, algunas con costras sanguíneas en la superficie, cicatrices lineales, áreas de hiperpigmentación e hipopigmentación (Figuras 1 y 2) y 2 vesículas de contenido seroso en el antebrazo izquierdo.

La biopsia reveló una ampolla subepidérmica con plasma y escaso infiltrado inflamatorio, fibras de colágeno engrosadas y paralelas a la epidermis, y elastosis solar. La tinción PAS mostró reforzamiento de la pared de algunos vasos dérmicos (Figura 3). La inmunofluorescencia directa informó positividad en las paredes de los vasos de pequeño y mediano calibre, con patrón lineal en dermis superficial para IgM, C1q, C3c, Kappa, Lambda y focalmente, para IgA.

### CORRESPONDENCIA

Nadia Janette Rodríguez Zendejas ■ nadia\_rdgz@hotmail.com

Calzada de Tlalpan # 4800, Col. Sección XVI, C.P 14080, México, D.F. Tel.: 4000-3000 Ext. 3502.



Figura 1. Cicatrices y manchas hiper e hipopigmentadas.



Figura 2. Exulceraciones con costra sanguínea.

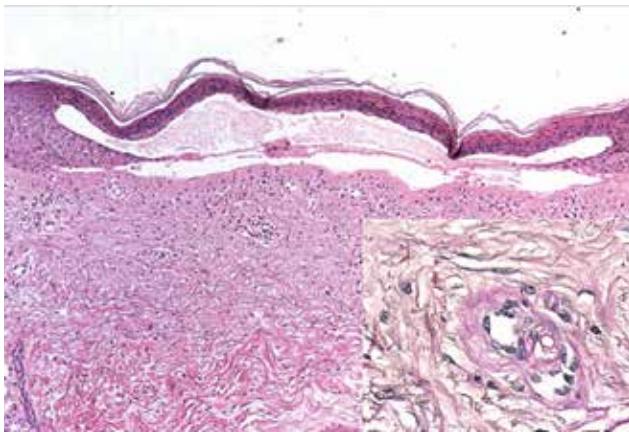


Figura 3. Ampolla subepidérmica (4X). Recuadro: acercamiento de la dermis papilar con material PAS positivo perivasculares (40X).

Los valores de porfirinas en orina de 24 horas fueron: uroporfirinas 4889.7 µg/ml (3.3-29.5 µg/ml); heptacarboxiporfirina 1536.9 µg/ml (0-6.8 µg/ml); hexacarboxiporfirina 10.7 µg/ml (0-0.9 µg/ml); pentacarboxiporfirina 31.3 µg/ml (0-4.7 µg/ml); coproporfirina 52.7 µg/ml (0-155 µg/ml); y porfirinas totales 6521 µg/ml (12-190 µg/ml).

Entre los exámenes complementarios, llamaron la atención los siguientes resultados: ferritina sérica 2000 ng/ml (20-250 ng/ml); hierro sérico total 193.6 µg/dl (250-450 µg/dl); saturación de hierro 95% (< 45%); AST 96.9 U/L (15-46 U/L); creatinina 2.8 mg/dl (0.8-1.5 mg/dl); con VIH y VHC negativos. Expuesta a luz de Wood, la orina mostró fluorescencia roja.

Con todos estos hallazgos, se integra el diagnóstico de porfiria cutánea tarda. Se indica manejo conservador, con fotoprotección y vigilancia conjunta con los servicios de cardiología y nefrología.

### Discusión

Las porfirias son trastornos hereditarios o adquiridos, de cuadro clínico variable y consecuencia de alteraciones en el metabolismo de la síntesis del grupo hem.<sup>1</sup> Afectan a todas las razas y su prevalencia mundial es de 0.5-10 en 100 mil habitantes.<sup>2</sup>

Se clasifican con base en el órgano mayormente afectado.<sup>3</sup> No obstante, desde el punto de vista dermatológico, se les puede dividir dependiendo de la presencia o no de manifestaciones cutáneas (Cuadro 1).<sup>4</sup>

PCT es resultado de una mutación de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD; descarboxila el uroporfirinógeno en coproporfirinógeno), localizada en el cromosoma 1p34.<sup>6</sup> La alteración ocasiona una acumulación de uroporfirinógeno, sobre todo en orina, aunque también en heces y plasma.<sup>8</sup> En 80% de los casos se trata de una mutación esporádica, mientras que en el resto de la población afectada se hereda como un defecto autosómico recesivo.<sup>7</sup> Sin embargo, PCT también puede ser una entidad adquirida.<sup>5</sup>

La liberación de porfirinas del hígado hacia plasma y piel provoca reacciones fototóxicas en áreas expuestas al sol, lo que conduce a la liberación de radicales libres que ocasionan daño tisular.<sup>9</sup> El resultado clínico es el desarrollo de vesículas y ampollas que, posteriormente, forman erosiones, costras y cicatrices en áreas fotoexpuestas.<sup>4</sup> Así mismo, puede observarse hipertricosis, fragilidad de la piel, hiperpigmentación y milia.<sup>10</sup>

Varios factores pueden afectar la función de UROD y precipitar el cuadro de PCT (Cuadro 2).<sup>11</sup> El alcoholismo está asociado con casi 70% de los casos de PCT y en prácticamente todos los pacientes hay un exceso de hierro.<sup>12</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación de las porfirias

1. Eritropoyéticas
a. Protoporfiria eritropoyética
b. Porfiria eritropoyética congénita
2. Eritrohepáticas
a. Porfiria hepatoeritropoyética
3. Hepáticas
a. Porfiria cutánea tarda
b. Porfiria aguda intermitente (forma no cutánea)
c. Coproporfiria hereditaria
d. Porfiria variegata
e. Porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa (forma no cutánea)

Modificado de: Arenas R. *Dermatología, Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 4<sup>a</sup> ed, McGraw Hill, 2009; 241-242.

Los factores predisponentes del paciente aquí descrito incluyeron: alcoholismo crónico, hemodiálisis por falla renal crónica agudizada, y condiciones que ocasionaron una elevación del hierro sérico (bomba de circulación extracorpórea y múltiples transfusiones sanguíneas). Todo ello pudo haber condicionado una disminución de la actividad enzimática en el nivel hepático, ocasionando el depósito de porfirinas en la piel y la posterior aparición de vesículas, erosiones, costras y cicatrices, proceso que recrudeció posteriormente con la exposición solar.

El diagnóstico de PCT se fundamenta en el cuadro clínico y una elevación de porfirinas de entre 5 y 100 veces el valor normal, así como incremento en las concentraciones de hierro, ferritina, transaminasas y heptacarboxiporfirinas en orina. En 20% de los casos, se observa fluorescencia roja de la orina al exponerla a la luz de Wood.<sup>4</sup>

La biopsia de piel pone en evidencia una ampolla subepidérmica con base festoneada, infiltrado inflamatorio escaso o ausente, y engrosamiento de las paredes vasculares de dermis superior y unión dermo-epidérmica secundario al depósito de material PAS+, esclerosis del colágeno dérmico y cuerpos citoides.<sup>13</sup> La inmunofluorescencia directa revela el hallazgo de depósitos de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica.<sup>4</sup>

El diagnóstico diferencial debe incluir a otras entidades ampollosas, pseudoporfiria y reacciones de fototoxicidad.<sup>9</sup>

Aunque el mecanismo exacto de la pseudoporfiria asociada con hemodiálisis no ha sido del todo elucidado, se ha sugerido que puede deberse a una depuración ineficaz de las porfirinas, cuyo peso molecular es demasiado elevado para eliminarse adecuadamente a través de la membrana de hemodiálisis.<sup>14</sup>

**Cuadro 2.** Factores precipitantes de PCT

Alcohol
Estrógenos
Hexaclorobenceno
Tetraclorodibenzo – p – Dioxin
Hierro (Hemocromatosis secundaria)
Infecciones virales (VIH y VHC)
Hemodiálisis
Medicamentos (naproxeno, tetraciclinas, sulfonilureas, furosemida, amiodarona)
Modificado de: Wolff K, et al. <i>Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine</i> , 7 <sup>a</sup> edición, Mc Graw-Hill; 2008; 1236.

En el contexto de un cuadro de falla renal y hemodiálisis, la distinción entre PCT y pseudoporfiria se vuelve incluso más difícil pues, clínicamente, son indiferenciables.<sup>8</sup> En el caso de porfiria, el hallazgo característico consistiría en valores de porfirinas muy elevados en plasma, orina y heces, mientras que en la pseudoporfiria, dicho valor rebasa los límites normales de una manera muy sutil.<sup>15</sup>

El tratamiento consiste en evitar la exposición al sol y cualquier contacto con factores desencadenantes, aunque algunos autores han propuesto otras intervenciones como flebotomía, antipalúdicos, carotenoides, y eritropoyetina recombinante aunada a flebotomía.<sup>16</sup> Persiste la controversia en cuanto a la terapéutica más adecuada para individuos con falla renal,<sup>8</sup> ya que la anemia concomitante limita la realización de flebotomías; por ello, se ha propuesto el uso de eritropoyetina como un tratamiento más seguro y eficaz.<sup>17</sup> Por otra parte, hay informes favorables sobre la administración de deferoxamina,<sup>10,18</sup> pero como se trata de un trastorno poco frecuente, no ha sido posible estandarizar su uso.

**Conclusión**

Aunque nuestro paciente presentó un cuadro clínico sutil, el interrogatorio minucioso y sus antecedentes condujeron a la sospecha de PCT y en consecuencia, fue posible realizar los estudios diagnósticos apropiados. Se llegó a la conclusión de un origen multifactorial debido a que estuvo expuesto a varios detonantes (consumo importante de alcohol, hemodiálisis por insuficiencia renal crónica agudizada, múltiples transfusiones sanguíneas, y cirugía cardíaca con cambio valvular que requirió el uso de una bomba de circulación extracorpórea), los cuales condicionaron una elevación en sus concentraciones de hierro.

Se tomó la decisión multidisciplinaria de indicar un tratamiento conservador (con fotoprotección) debido a sus condiciones generales, la mermada función renal y el reciente procedimiento cardiaco.

El conocimiento de las porfirias es fundamental para el dermatólogo, ya que puede ser el primer contacto del enfermo y por tanto, representa un eslabón crítico en el adecuado diagnóstico y tratamiento de estas patologías.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sassa S. "Modern diagnosis and management of the porphyrias". *Br J Dermatol* 2006; 155: 281-292.
2. Kauppinen R. "Porphyrias". *Lancet* 2005; 365: 241-252.
3. Arenas R. *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 4<sup>a</sup> ed., México, McGraw-Hill, 2009, pp. 241-248.
4. Frank J, Poblete-Gutiérrez P. "Porphyria". En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2<sup>a</sup> ed. España, Mosby Elsevier, 2008: 641-644.
5. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA. "The porphyrias". En: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Nueva York, McGraw-Hill, 1995: 2103-2159.
6. Frank J, Christiano AM. "The genetic bases of the porphyrias". *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11: 297-309.
7. Felsher BF, Carpio NM, Engleking DW, Nunn AT. "Decreased hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda". *N Engl J Med* 1982; 306: 766-769.
8. Fevang S, Kroon S, Skadberg O. "Pseudoporphyria or Porphyria Cutanea Tarda? Diagnostic and Treatment Difficulties". *Acta Derm Venereol* 2008; 88(4): 426-427.
9. Pérez L, Fernández-Redondo V, Toribio J. "Porfiria cutánea tarda en una paciente hemodializada". *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97(2): 115-117.
10. Labidi J. "Porphyria cutanea tarda in a chronic hemodialysis patient". *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 919-922.
11. Bickers D, Frank J, "Porfiria". En: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7<sup>a</sup> ed. Nueva York , Mc Graw-Hill, 2008: 1228-1242
12. Dombeck TA, Satonik R. "The porphyrias". *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(3): 885-899.
13. Kolanko E, Bickle K, Keehn C, Glass LF. "Subepidermal blistering disorders: a clinical and histopathologic review". *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23: 10-18.
14. Vadoud-Seyed J, Dobbeleer G, Simonart T. "Treatment of haemodialysis-associated pseudoporphyria with N- acetylcysteine: report of two cases". *Br J Dermatol* 2000; 142: 580-540.
15. Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, Tefferi A, Daniel Su WP. "Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients". *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 488-492.
16. Köstler E, Wollina U. "Therapy of porphyria cutanea tarda". *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(3): 377-383.
17. Peces R, Enríquez de Salamanca R, Fontenellas A, et al. "Successful treatment of haemodialysisrelated porphyria cutanea tarda with erythropoietin". *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 433-435.
18. Pitche P, Corrin E, Wolkenstein P, Revuz J, Bagot M. "Successful treatment of hemodialysisrelated porphyria cutanea tarda with deferoxamine". *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 37-39.