

# Porfiria cutánea tarda su asociación con VIH. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dr. Daniel Alcalá Pérez,\* Dra. Angélica Franco Castro,\*\* Dra. Enriqueta Morales,\*\*\*  
Dra. Rosalía Cancela\*\*\*

## RESUMEN

Las porfirias son un grupo de desórdenes hereditarios o adquiridos que resultan de la deficiencia parcial en la actividad de las enzimas que participan en la biosíntesis del grupo hem. Cada tipo de porfiria está asociada a un defecto enzimático específico.

La porfiria cutánea tarda (PCT) es la única porfiria que puede presentarse en forma hereditaria o adquirida. Está causada por una deficiencia de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa y se presenta típicamente en adultos y ocasionalmente en niños, manifestándose principalmente con fenómenos de fotosensibilidad.

En los últimos años se ha observado un incremento considerable en la incidencia de PCT en pacientes seropositivos para el VIH. Reportamos el caso de un paciente del sexo masculino con diagnóstico de PCT y SIDA.

**Palabras clave:** Porfiria cutánea tarda, VIH.

## ABSTRACT

*Porphyrias are a group of inherited or acquired disorders that result from partial deficiency in activities of the enzymes of the Hem biosynthetic pathway. Each porphyria is associated with a specific defective enzyme. Porphyria cutanea tarda (PCT) is the only porphyria with both familial and acquired forms, it is caused by a deficiency of the activity of the enzyme uroporphyrinogen decarboxylase and present typically in adults both occasionally in children, it appears mainly like photosensitivity reactions. Recently it has been associated with HIV infection. We report a case of a male patient with PCT and AIDS.*

**Key words:** Porphyria cutanea tarda, HIV.

## INTRODUCCIÓN

La porfiria cutánea tarda (PCT), también conocida como porfiria hepática adquirida es un padecimiento familiar o adquirido de aparición tardía, producida o desencadenada por sustancias hepatotóxicas, como lo son el alcohol, el hexaclorobenceno, estrógenos, hierro e infecciones virales hepáticas, la cual produce diversas manifestaciones clínicas y se acompaña de porfirinuria.<sup>1</sup>

El primer caso de porfiria cutánea fue descrita por Schultz en un paciente con fotosensibilidad cutánea, ampollas, esplenomegalia y orina de color rojo. Gunther a principios de este siglo realizó su clasificación, y en 1937 Waldestrom describió a la porfiria intermitente aguda y a la PCT.<sup>2</sup>

La PCT es una enfermedad de distribución mundial que predomina en varones entre la 3ª y 6ª décadas de la vida.<sup>5</sup> Es causada por la reducción en la actividad de la uroporfirinógeno-descarboxilasa, lo que lleva a una eliminación excesiva de porfirinas por la orina. Esta reducción puede ser adquirida y localizarse solamente en el hígado (PCT esporádica o tipo I), o bien, ser familiar y detectarse en el hígado y en los eritrocitos (PCT familiar o tipo II).<sup>9</sup>

Clínicamente está constituida por aumento de la fragilidad de la piel, con la presencia de vesiculoampollas

\* Residente de 2do. año Dermatología. Centro Dermatológico Pascua (CDP).

\*\* Residente de 3er. año Dermatología, CDP.

\*\*\* Dermatólogo, CDP.

\*\*\*\* Jefe de la Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual del CDP.

rodeadas de eritema que aparecen en zonas expuestas al sol o de trauma constante que posteriormente dejan costras, produciendo prurito y dolor. Otras manifestaciones frecuentes son la hipertrichosis y la hipopigmentación.<sup>2</sup>

**Caso clínico:** Se presenta un caso clínico de PCT asociado con VIH.

Paciente del sexo masculino de 39 años de edad, soltero, de ocupación albañil, originario y residente de San Juan del Río, Qro., quien acudió a consulta en diciembre de 1992, por presentar una dermatosis diseminada a pabellones auriculares, dorso de nariz, palmas y dorso de manos de las que afecta principalmente dedos.

**Bilateral y simétrica:** Constituida por exulceraciones, costras melicéricas y sanguíneas que conflúan formando placas de bordes netos de diversas formas y tamaños.

**Crónica y dolorosa:** (Figuras 1, 2, 3 y 4).

Al interrogatorio refirió haber iniciado su padecimiento 2 años previos con «ámpulas» en la espalda, dolorosas, recibiendo tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Refirió también cuadros diarreicos repetitivos y pérdida ponderal no cuantificada. Cuenta con el antecedente de transfusión a los 8 años de edad y haber tenido múltiples parejas sexuales en los últimos 5 años.

Acudió al CDP en donde se realizó el diagnóstico clínico de PCT y probable infección por VIH, iniciándose el siguiente protocolo de estudio:

**Laboratorio:** Encontrando transaminasas de TGO 291, TGP 222, así como elevación de azoados con urea 81 y creatinina de 1.5, ELISA para VIH positivo, confirmado con Western Blott, además de determinación de coproporfirina de 510 (valor de referencia de 30 a 240) y uroporfirina de 31 (valores de referencia de 0 a 20). Con células T CD4 23 cel/mL, CD8 458 cel/mL y relación CD4/CD8 0.05 (Figura 5).

**Estudio histológico:** Mostrando en los cortes una epidermis con zonas de exulceración con depósitos de fibrina y restos celulares, acantosis irregular a expensas de los procesos interpapilares, espacios intraepidérmicos con fibrina en el interior. La dermis superficial y media muestra depósitos de un material eosinófilo hialino dispuesto en papilas dérmicas y alrededor de vasos (Figura 6). Además de moderados infiltrados linfocitocitarios y en menor cantidad polimorfonucleares, vasos dilatados y congestionados, así como extravasación de eritrocitos.

Se realizó tinción de PAS con lo que se hicieron más evidentes los depósitos de material hialino en dermis media.

Con los datos clínico-patológicos y de laboratorio se integró el diagnóstico de PCT y SIDA estadio 3C.

## HISTORIA

En un inicio, a la porfiria cutánea se le llamó pénfigo leproso, debido a un caso descrito por Schultz en un hombre de 33 años de edad con fotosensibilidad cutánea y esplenomegalia, así como múltiples ampollas, además de orina de color rojo; posteriormente junto con Baumstark identificaron en la orina pigmentos a los cuales llamaron urobromatina y urofoscohematina probablemente tratándose de uroporfirina.

La primera clasificación la realizó Gunther a principios de este siglo.

Los estudios realizados a Mathias Petri, un paciente con porfiria eritropoyética congénita contribuyó mucho al conocimiento de la porfiria y de la fotosensibilidad cutánea asociada a ésta.

Waldestrom en 1937 describió la porfiria intermitente aguda y la PCT y más tarde junto con Brunsting y Schimid demostraron que factores ambientales como drogas y sustancias químicas podían influir en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>1</sup>

## BIOSÍNTESIS

Las porfirinas son compuestos cíclicos formados por la unión de 4 anillos pirrólicos enlazados por puentes metileno. Una propiedad característica de las porfirinas es la de formar complejos con iones metálicos unidos a los átomos de nitrógeno de los anillos pirrólicos. En la naturaleza, las metaloporfirinas se encuentran conjugadas a las proteínas para formar muchos compuestos importantes en los procesos biológicos, incluyendo las hemoglobinas, eritrocruorinas, mioglobinas, citocromos y catalasas.<sup>3</sup>

Casi todas la células pueden sintetizar el hemo necesario para la formación de hemoproteínas, pero la mayor parte de la hemosíntesis se lleva a cabo en el hígado y la médula ósea (Figura 7).<sup>6</sup>

En el primer paso bioquímico glicina y succinilcoenzima A se combinan en presencia de fosfato de piridoxal para formar la aminocetona, ácido delta-aminolevulínico (ALA), un precursor alifático de la porfirina. La enzima ácido delta-aminolevulínico-sintetasa (ALA-S) que cataliza la reacción, está localizada en la mitocondria. Evidencia experimental indica que éste es el paso índice limitante de la biosíntesis de porfirina-hemo. En la siguiente reacción, dos moléculas de ALA se combinan para formar el monopirrol porfobilinógeno (PBG). ALA deshidratasa (ALA-D) la enzima que cataliza este paso, se encuentra en el citoplasma soluble de la célula y es rica en grupos sulfhidrilos y por ende muy sensible a



**Figura 1.** Aspecto de lesiones, predominando en sitios fotoexpuestos.



**Figura 2.** Aspecto de lesiones en cuello, se aprecian zonas de hiperpigmentación difusa.

los metales pesados. Cuatro moléculas de PBG se combinan para producir un tetrapirrol, uroporfirinógeno I. La enzima que cataliza esta reacción, también hallada en el citoplasma, es uroporfirinógeno I-sintetasa. Una segunda enzima uroporfirinógeno III-cosintetasa, aparentemente de relación estrecha con la uroporfirinógeno I-sintetasa, cataliza la conversión de uroporfirinógeno I a uroporfirinógeno III. Esto es importante porque solamente la serie III de porfirinas puede funcionar como precursores de la hemosíntesis. Hemo es una porfina tipo III.

Uroporfirinógeno III y uroporfirinógeno Y, ambos con grupos 8-carboxilo, son entonces secuencialmente

descarboxilados por otra enzima soluble, uroporfirinógeno-descarboxilasa, con formación del 4-carboxilo porfirinógeno, coproporfirinógeno. Coproporfirinógeno Y no puede metabolizarse más a hemo. El coproporfirinógeno III, en cambio vuelve a penetrar en la mitocondria donde es oxidativamente descarboxilado por la enzima coproporfirinógeno-oxidasa para formar protoporfirinógeno IX. Este último es oxidado luego por la enzima protoporfirinógeno-oxidasa, dando protoporfirina IX. En el paso final, hierro ferroso se incorpora a la protoporfirina por acción de la enzima mitocondria ferroquelatasa, también llamada hemosintetasa, dando hemo, el producto terminal de la vía metabólica.

Normalmente la enzima inicial ALA-S controla el índice de hemosíntesis. La actividad hepática de ALA-S está aumentada en ciertos tipos de porfiria.

ALA y PBG, los dos precursores alifáticos no-porfirinas de hemo, se excretan principalmente por la orina y normalmente esto representa menos de 4.000 y 1.500 mg



**Figura 3.** Lesiones en dorso de manos, presentaba exulceraciones, costras sanguíneas y melicéricas.



**Figura 4.** Aspecto de lesiones en palmas.



de cada uno respectivamente cada 24 horas. Se sugiere que la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa puede ser deficiente en pacientes y portadores latentes no afectados de PCT. Este defecto por sí solo, sin embargo, no explica por completo el exceso de porfirinas comprobado en pacientes con esta enfermedad.

Es importante comprender que los porfirinógenos son los verdaderos intermediarios de la hemosíntesis.

El control de la hemosíntesis podía depender de cambios de actividad de ALA-S en la célula y de que agentes ambientales afectaban directamente a esta enzima. Hay dos mecanismos generales por los cuales la actividad de enzimas índice-limitantes como ALA-S podría ser controlada. Uno de ellos es por inhibición del producto terminal y el otro por represión de dicho producto. Hemo podría alterar la actividad de ALA-S inhibiendo directamente la enzima.

### Clasificación:

(Roberto Arenas 1989)

#### I. Eritropoyéticas:

- a) Protoporfiria eritropoyética
- b) Porfiria eritropoyética congénita
- c) Coproporfiria hepatoeritropoyética

#### II. Eritrohepáticas:

- a) Porfiria hepatoeritropoyética

#### III. Hepáticas:

- a) Porfiria cutánea tarda
- b) Porfiria aguda intermitente
- c) Coproporfirina hereditaria
- d) Porfiria variegata<sup>1</sup>

## PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

Constituye quizá la forma más común de las porfirias, el defecto parece que se transmite como un padecimiento autosómico dominante,<sup>1</sup> en algunos pacientes con PCT hay una deficiencia heredada de uroporfirinógeno descarboxilasa.<sup>2</sup> habitualmente en la orina presentan cantidades elevadas de uroporfirinas tipo I y III.<sup>1</sup>

Existe PCT en todo el mundo, predominando en varones de 30 a 60 años de edad, aunque con los anticonceptivos orales se ha incrementado el número de mujeres con este padecimiento<sup>3</sup> y en los últimos años se ha presentado en individuos más jóvenes, los cuales son seropositivos para VIH.

La PCT se clasifica en 2 categorías: 1) PCT sintomática o adquirida y 2) PCT hereditaria o familiar, la PCT sintomática se debe a efectos de sustancias en el medio ambiente, como lo es el alcohol, los estrógenos, el hexaclorobenceno, el hierro, infecciones por VHB, VHC y VIH.

El alcohol se ha demostrado que induce ALA-S-Hepática pero no se sabe cómo esta inducción produce la forma específica de excreción de porfirina de PCT.

**Hexaclorobenceno:** Se demostró que después de administrado crónicamente en animales de experimentación produce excesiva acumulación de porfirina en el hígado, de modo muy semejante al de la PCT humana;

**Hierro:** Una sobrecarga hepática de hierro acompaña a la PCT clínica prácticamente en todos los casos y ésta es todavía más común cuando al mismo tiempo existe alcoholismo.

## CUADRO CLÍNICO

La localización más frecuente son las zonas expuestas, como la cara, dorso de manos, tronco, así como áreas sujetas a trauma repetido, el paciente nota un aumento en la fragilidad de su piel, manifestada por erosiones. El signo más frecuente son las vesículo-ampollas de 1-3 mm rodeadas de eritema, las que aparecen espontáneamente posterior a la exposición de luz solar, calor o traumatismo con síntomas como prurito o dolor urente, posteriormente se cubren de costras para dejar después cicatrices. Pueden desarrollarse numerosas milia pequeñas, particularmente en los dedos, en la mayoría de los pacientes su estado cutáneo así como la excreción de porfirina empeora en primavera y verano y parece mejorar en otoño o invierno, se sugiere que hay actividad circadiana en el metabolismo de la porfirina susceptible a cambios ambientales en la exposición a la luz.

Otros cambios cutáneos observados en la PCT incluyen hiper o hipopigmentación que pueden ser irregulares, con manchas como las del melasma y además pueden existir manchas rojo púrpuras en la parte central de la cara.

La hipertrichosis (no virilizante) es un signo útil en el diagnóstico, el pelo puede tener una textura variable de fino a grueso y color de claro a oscuro. La hipertrichosis en la PCT mejora en general, lentamente con el tratamiento adecuado. Se pueden presentar placas esclerodérmicas en áreas del cuerpo expuestas a la luz, generalmente son dispersas induradas, amarillo cereo a blanco y en algunos pacientes hay calcificación de estas placas.

A veces se ve PCT asociada a otros estados que incluyen tumores hepáticos, hepatitis y lupus eritematoso.

### LABORATORIO

En dos tercios de los pacientes se encuentra el hierro corporal elevado, leve eritrocitosis, en un 25% de los pacientes se presenta diabetes, en orina hay elevación de uroporfinas, coproporfinas e isocoproporfinas, y en heces incremento de copro e isocoproporfinas. Esta entidad se puede confirmar acidificando una muestra de orina con poca cantidad de ácido clorhídrico o acético al 10% y buscando fluorescencia rojo-anaranjado con lámpara de Wood.<sup>3</sup>

En general sólo hay restos de uroporfirina en las heces de individuos normales. Las heces son asiento principal de excreción de porfirina en PCT, consistente en isocoproporfirina tipo III, 7 carboxilporfirina y menores cantidades de uro y coproporfirina.

### HISTOPATOLOGÍA

Lo característico son las ampollas subepidérmicas, las cuales muestran una base festoneada, con PAS se observa un grado leve de engrosamiento de la pared vascular papilar, se observa proliferación de fibras de reticulina alrededor de la membrana basal, y depósito de IgG en la unión dermoepidérmica y en las paredes vasculares.

**Diagnóstico diferencial:** Esclerodermia, pelagra, escoriaciones neuróticas, pénfigo, penfigoide y dermatitis herpetiforme.

**Tratamiento:** Se deben buscar antecedentes para identificar alguna toxina ambiental como alcohol, estrógenos o hidrocarburos clorados que pudieran haber precipitado la enfermedad.

**Flebotomía.** Es el tratamiento de elección para la PCT, muchos trabajos destacan la seguridad y eficacia de la terapia. La flebotomía es efectiva porque causa disminución de las excesivas reservas hepáticas de hierro. En casi todas las series publicadas la cantidad que es extraída es de 1,500 a 2,000 mL. Algunos pacientes pueden quejarse de fatiga y debilidad durante el periodo de tratamiento.

**Cloroquina.** Las aminoquinolonas antimaláricas, cloroquina (Aralen) e hidroxicloroquina (Plaquenil) también se han recomendado para tratar la PCT. La cloroquina se une a las porfirinas hepatocelulares haciéndolas más hidrosolubles. El complejo hidrosoluble cloroquina porfirina se difunde rápidamente fuera del hepatocito y es excretado, sin embargo otros autores

creen que la cloroquina se une al hierro del hepatocito y que el hierro ligado se excreta. Las dosis que se han utilizado son de 125 mg 2 veces por semana de 8 a 15 meses, al iniciarse el tratamiento se deben realizar pruebas de funcionamiento hepático y repetirlas cada mes.

### PORFIRIA CUTÁNEA TARDA ASOCIADA A VIH

En los últimos años se han reportado múltiples casos de pacientes con PCT asociado a VIH, aunque nadie ha podido determinar si existe una relación directa con esta infección y PCT o bien son hallazgos casuales ya que en estudios previos se han encontrado relacionadas hasta en un 73% de los pacientes estudiados.<sup>12</sup> Por esta razón se han creado algunas hipótesis para explicar esta relación.

Wissel<sup>13</sup> propuso que algunas de las endotoxinas que producen los microorganismos que causan infecciones oportunistas en los pacientes con SIDA bloquean al citocromo oxidasa P450 disminuyendo la capacidad destoxificadora del hígado y por consecuencia inhibiendo la síntesis del Hem. Lafevillade<sup>14</sup> y cols. mencionan la hipótesis de la deficiencia de glutatión la cual se ha descrito en pacientes con VIH, lo que contribuye al incremento de hierro ligado a la uroporfirinógeno descarboxilasa hepática. Fush<sup>15</sup> observó que los pacientes con VIH e incremento de porfirinas en orina existía un aumento de neopterina, lo que le hizo pensar que la estimulación crónica del sistema inmunológico podría causar alteraciones en el metabolismo de las porfirinas, estos autores postulan que la sobreproducción de citocinas como la TNF-Alfa y IFN-Gamma inhiben la hematopoyesis medular produciendo anemia. La anemia crónica en la síntesis del hem produce un retrocontrol negativo dando lugar a un incremento en la síntesis de porfirina, esta anemia se ve exacerbada por las infecciones oportunistas que tienen estos pacientes, por lo que en algunos de ellos son hemotransfundidos dando lugar a la formación de depósitos de hierro con una disminución de la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa.

Otra teoría fue la propuesta por Reynaud<sup>16</sup> que sugiere que la PCT puede ser una manifestación de alteraciones en el metabolismo hormonal endógeno, los cuales han sido descritos en pacientes con VIH, más específicamente proponen que el desarrollo de VIH relacionado con hipogonadismo central producen incremento de los niveles de cortisol y estrógenos, los cuales alteran el metabolismo de las porfirinas.

Además el desarrollo de PCT en los pacientes con VIH también pueden contribuir otros factores como el

alcohol, las drogas utilizadas por vía parenteral y la hepatitis viral.

## COMENTARIO

La PCT es la forma mas común de las porfirias, se presenta principalmente en hombres en la edad adulta secundario a déficit enzimático que se localiza en el hígado.

Últimamente se le ha asociado a pacientes portadores del VIH, aunque no existen evidencias contundentes de esta relación.

Se ha propuesto que los cambios bioquímicos oxidativos secundarios a la inflamación o una disminución de las propiedades antioxidantes intercelulares serían las responsables de la alteración del metabolismo de las porfirinas.

En conclusión, es recomendable realizar determinación de porfirinas en orina en pacientes infectados por VIH, y en los pacientes con PCT sin antecedentes familiares se les debe pedir autorización para la determinación de serología para VIH.

Probablemente no sea el propio VIH el causante de la PCT sino que los pacientes seropositivos tienen varios agentes porfirinógenos que pudieran ser la causa desencadenante como lo son el etilismo crónico, hepatopatías virales por la utilización de drogas IV y consumo de fármacos hepatotóxicos, aunque para desarrollar PCT el individuo tiene que tener cierta susceptibilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Murray R, Mayes P, Granner D. *Bioquímica de Harper* 11ª. edición, Manual moderno. México 1988
- Fitzpatrick T, Woff K, Eisen A et al In: *Dermatology in general medicine*. 4ª. Edición. Editorial Mc Graw-Hill 1993; 1104-112
- Arenas R. *Dermatología atlas, diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill, México 1987.
- Amado S. *Lecciones de Dermatología*.
- Pawlotsky M, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1185-1193.
- Cribier B, Petiau P, Keller F. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. *Arch Dermatol* 1995; 131: 801-804.
- Connor O, Murphy G, Fogarty J. Porphyrin abnormalities in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132(12): 1443-7.
- Lim H. Role of viral infection in porphyria cutanea tarda. *Photodermatol-Photoimmunol-Photomed*. 1997; 13(3): 75-7.
- Casanova J, Pérez J, Cuadrat M. Porfiria cutánea tarda en 2 pacientes VIH y VHC-positivos. *Piel* 1996; 11: 185-8.
- Carrera L, Varela J, Avila F. Porfiria cutánea tarda asociada a virus de la hepatitis C. *Arch Argent Dermatol* 1995; 45: 213-7.
- Blauvelt A. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection can alter porphyrin metabolism and lead to porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 1996; 132(12): 1503-4.
- Blauvelt A, Harris R., Hogan D. Porphyria cutanea tarda and human immunodeficiency virus infection. *International Dermatol* 1992; 31: 474-9.
- Wissel PS, Soordillo P, Andersen KE. Porphyria cutanea tarda associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Hematol* 1987; 25: 107-113.
- Lafevillade A, Dhiver M, Qhihehini R. Porphyria cutanea tarda associated with HIV infection. *AIDS* 1990; 4: 924.
- Fuch D, Artnier-Dworzak E, Hanse A. *Urinary excretion at porphyrines in increased in patients with HIV-1 infection* 1990; 4: 341-4.
- Reynaud P, Goodfellow K, Svec F. Porphyria cutanea tarda as initial presentation of the acquired immunodeficiency syndrome in two patients. *J Infect Dis* 1991; 161: 1032-3.
- Hoegl L, Greber T, Rocken M. Porphyria cutanea type 1 in HIV infection. *Hautarzt* 1996; 47(1) 58-61.
- Pascual C, García P, Bartralot R. Cutaneous pigmentation, only manifestation of porphyria cutanea tarda in a HIV-1 positive patient. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123(4): 262-4.
- Fuchs D, Baier G, Wachter H. Human immunodeficiency virus infection and porphyria cutanea tarda. *Clin Infect Dis* 1995; 21(6): 1530-1.
- Kemper W. Porphyria cutanea tarda associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin infect Dis* 1995; 21(6): 1530.
- McAlister F, McClean K, Hamilton PG. Human immunodeficiency virus infection and porphyria cutanea tarda: coexistence of risk factors or causative association?. *Clin Infect Dis* 1995; 20(2): 348-51.
- Sepkowitz DV, Hennessey P, Torno RB. Hepatic manifestations of porphyria cutanea tarda in a patient with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(4): 658-9.