

Porfiria cutánea tarda familiar: presentación de un caso y revisión de la literatura

Florencia C. Monti¹, Josefina A. Garais¹, Iliana Garay² y Alejandro Ruiz Lascano³

RESUMEN

La porfiria cutánea tarda (PCT) es una enfermedad metabólica, crónica, que se produce por fallas en el metabolismo del hemo, debidas a deficiencia en la actividad de la enzima URO decarboxilasa. Se produce con más frecuencia en el sexo masculino y en adultos de mediana edad. Se clasifica en adquiridas y familiares, estas últimas de menor frecuencia, de acuerdo al antecedente familiar y al sitio de actividad de la enzima UROD. Las manifestaciones clínicas características son fragilidad cutánea, hipertrichosis, fotosensibilidad y ampollas en áreas fotoexpuestas. El tratamiento de la enfermedad consiste en discontinuar los factores desencadenantes, reducir la sobrecarga hepática de hierro a través de flebotomías o el uso de antipalúdicos para movilizar el exceso de porfirinas. Presentamos el caso de una paciente femenina, con antecedente materno de PCT, que presentó manifestaciones clínicas en la adolescencia, asociado a factores desencadenantes y con excelente respuesta al tratamiento con flebotomías.

Palabras clave: porfiria cutánea tarda, familiar, atípica, flebotomía

ABSTRACT

Familial porphyria cutanea tarda: case report and literature review

Porphyria cutanea tarda (PCT) is a chronic metabolic disease caused by failures in heme metabolism, due to deficiency in the activity of the enzyme URO decarboxylase. Men and middle-age adults are often more affected. According to family history and the site of enzyme activity, PCT is classified in acquired or familial. Clinical features are skin fragility, hypertrichosis, photosensitivity and blisters on sun-exposed areas. Treatment of this disease is based on discontinuing the triggers, reduce liver iron overload through phlebotomies or the use of antimalarial agents to mobilize excess porphyrins. A case of a female patient with a maternal history of PCT who presented clinical manifestations in adolescence, associated with triggers factors and excellent response to treatment with phlebotomies is reported.

Key words: porphyria cutanea tarda, familial, atypical, phlebotomy

► INTRODUCCIÓN

Las porfirias constituyen un grupo de enfermedades metabólicas que se producen como consecuencia de trastor-

nos en el metabolismo de las porfirinas o de sus precursores¹. La **porfiria cutánea tarda** (PCT), la más frecuente de las porfirias, se produce por déficit de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (URO-D)¹⁻³. Se clasifica en tipo I,

¹ Médica residente del Servicio de Dermatología

² Médica de planta del Servicio de Dermatología. Docente de la Carrera de Posgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba

³ Jefe del Servicio de Dermatología. Director de Postgrado de la Carrera en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba Hospital Privado de Córdoba, Naciones Unidas 346, Barrio Parque Vélez Sarsfield, Córdoba, República Argentina Carrera de Postgrado en Dermatología Universidad Católica de Córdoba

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Correo electrónico: florenciacmonti@gmail.com

que corresponde a la forma adquirida, con mayor número de casos reportados, y en tipo II y tipo III, que corresponden a las formas familiares, diferenciándose entre sí estas últimas por el sitio en el que se encuentra el déficit enzimático: en todos los tejidos, en aproximadamente un 50%, la tipo II, o exclusivamente hepático en la tipo III⁴.

Afecta más frecuentemente a hombres de edad media^{2,5} y clínicamente se manifiesta por la presencia de ampollas tensas en áreas fotoexpuestas, fotosensibilidad y fragilidad cutánea¹.

La manifestación de la enfermedad depende de la predisposición genética. Se han descrito más de 70 mutaciones en el gen responsable de la codificación de la UROD².

La sintomatología se encuentra asociada a factores desencadenantes como son la ingesta de alcohol, estrógenos, sobrecarga de hierro, infecciones virales y diversas patologías hepáticas^{2,3,6}.

A continuación presentamos el caso de una paciente con antecedentes familiares de PCT, que presentó manifestaciones clínicas de la enfermedad durante la adolescencia, con sintomatología florida y que presentó una excelente respuesta al tratamiento con flebotomías.

► CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 19 años, oriunda de Córdoba Capital, sin antecedentes personales patológicos de relevancia, con el antecedente familiar de su madre con diagnóstico de porfiria cutánea tarda, diagnosticada a los 30 años. Concurrió a la consulta dermatológica en nuestro hospital derivada por el Servicio de Hematología con diagnóstico presuntivo de porfiria cutánea tarda. La paciente refirió presentar orina oscura en las últimas semanas previas a la consulta y al **examen físico** presentó ampollas tensas en rostro, erosión en dorso de mano derecha, hipertrichosis leve (Figs. 1 y 2) e importante onicólisis de las diez uñas de

los pies (Fig. 3). La paciente relató que la sintomatología había comenzado posterior a un viaje con exposición solar y al consumo de alcohol. Desde hacía cuatro meses tomaba anticonceptivos orales.

Se solicitó **laboratorio** que evidenció hemoglobina levemente aumentada, alteración leve de enzimas hepáticas, ferritina aumentada, con valores normales de hierro, transferrina, capacidad total fijadora de hierro y saturación de transferrina.

Se solicitaron porfirinas en orina con aumento de la uroporfirina y coproporfirina en relación cercana a 3:1. Valores de porfobilinógeno normal en orina y coproporfirina en materia fecal. Serología para VIH, hepatitis B y hepatitis C negativas y la ecografía abdominal sin alteraciones (Tabla I).

Se inició **tratamiento** con flebotomías, suspensión de anticonceptivos orales y alcohol, y fotoprotección. En ocho meses, y luego de 6 flebotomías con buena tolerancia, la paciente logró una importante mejoría clínica y de la función hepática y normalización de las porfirinas en orina. (Fig. 4)

► DISCUSIÓN

La **porfiria cutánea tarda** (PCT), la más frecuente del grupo de las porfirias, es una enfermedad metabólica caracterizada por el déficit de la enzima UROD¹. La incidencia es variable. La frecuencia en nuestro país se estima en 1:36000². Es una enfermedad con una mayor prevalencia en el sexo masculino y en la edad adulta, generalmente después de los 40 años^{3,4}.

El desarrollo de la enfermedad se produce por un déficit variable de la enzima UROD implicada en el metabolismo del hemo¹. Para manifestarse de forma sintomática, el déficit de esta enzima debe ser del 20% del normal o incluso menor⁶.

Las formas familiares, como en nuestro caso, que dentro de la clasificación de PCT se encontrarían como tipo II



Fig. 1: fotografía del rostro se puede apreciar ampolla tensa de contenido seroso e hipertrichosis leve.



Fig. 2: fotografía del dorso de la mano donde se observa importante erosión y fotooncolisis.



Fig. 3: fotografía de ambos pies, se puede observar onicólisis de las diez uñas de los pies.



Fig. 4: mejoría clínica después del tratamiento.

y tipo III, son las menos frecuentes^{2,3}. En estas formas, se han descrito más de 70 mutaciones implicadas en el gen que codifica para esta enzima³. La PCT tipo II se produce por herencia autosómica dominante, con baja penetrancia⁷, y el déficit de la actividad enzimática, que se estima del 50%, se encuentra en todos los tejidos^{2,6}. Por otra parte, en la PCT tipo III el déficit enzimático se encuentra restringido exclusivamente al hígado.

El desarrollo de las manifestaciones clínicas, debido a la baja penetrancia de la herencia de la mutación, se encuentra determinado por la exposición a factores desencadenantes^{1,2,6} que actuarían de forma sinérgica generando la inhibición de la enzima, la oxidación de porfirinógenos en porfirinas, alteración hepática en diferentes grados y la expresión clínica de la enfermedad⁶.

La paciente de nuestro caso había comenzado con la sintomatología posterior a la exposición solar prolongada, consumo de alcohol e ingesta de anticonceptivos, todos factores reconocidos como desencadenantes^{1,3}. Otros factores que han sido implicados son las infecciones virales (hepatitis C, hepatitis B y VIH), la sobrecarga de hierro y enfermedades hepáticas⁴, que fueron descartadas en nuestro caso.

Méndez y col.² en 2005, en su trabajo sobre el rol de los factores hereditarios y adquiridos en el desarrollo de la PCT en Argentina, encontró que un porcentaje bajo (8,8%) de los pacientes con PCT presentaba la enfermedad entre los 19 y 30 años, edad en la que se presentó en nuestra paciente, y encontró una relación hombre mujer de 1:1 para las formas familiares.

Las **manifestaciones clínicas** comúnmente descritas en la PCT son la fragilidad cutánea, hipertrichosis, la fotosensibilidad y la aparición de ampollas tensas en áreas fotoexpuestas.¹ Nuestra paciente, además de las manifestaciones clásicas, presentó importante fotoonicólisis de las uñas de los pies, síntoma descrito pero muy infre-

cuente en la literatura y orina oscura, síntomas descritos con baja frecuencia de aparición según el trabajo de Bygum y col. en 2003⁸.

El **diagnóstico** de la PCT es fundamentalmente clínico y de laboratorio^{1,9,10}. Los valores de uroporfirina y coproporfirinas aumentados en orina, junto a los valores en plasma y en materia fecal normales, asociado a la clínica característica son altamente sugestivos de la patología¹⁰. La medición de la actividad de UROD en plasma también contribuye a la clasificación entre los tipos de PCT, pero a los fines diagnósticos y de tratamiento no sería obligatorio realizarla.

El **tratamiento** de esta enfermedad, independientemente del tipo que presente el paciente, consiste principalmente en evitar los factores desencadenantes y eliminar las porfirinas acumuladas en exceso. Las flebotomías, usadas desde hace décadas como el tratamiento de primera línea, tendría su efecto basado en la eliminación del exceso de hierro que acompaña a esta patología, ya que estimula la eritropoyesis que moviliza los depósitos de este mineral^{6,8}. Habitualmente, se realizan extracciones de 400 a 500 ml de sangre cada dos semanas con el objetivo del disminuir gradualmente los niveles de ferritina sérica hasta valores por debajo del límite inferior normal. Esto se consigue habitualmente con 5 o 6 extracciones, aunque pueden necesitarse más si el paciente presenta hemocromatosis asociada^{1,10}. Otra opción terapéutica la constituyen los antipalúdicos, medicación que se prefiere como alternativa y que actúa movilizandando el exceso de porfirinas del hígado, promoviendo así su excreción⁶. La cloroquina en dosis de 125 mg en 2 veces por semana o hidroxicloroquina 200 mg 2 o 3 veces por semana son dosis utilizadas con frecuencia en esta patología^{1,6}.

El control del tratamiento se realiza mediante el seguimiento de los niveles plasmáticos y/o urinarios de porfirinas, que suelen encontrarse en valores normales una vez

Tabla I. Hallazgos de laboratorio al inicio de la clínica.

HB: 15 g/dl	GLUCEMIA: 88 mg/dl	HIERRO: 158 ug/dl
FERRITINA: 293 ng/ml VN:10-150ng/ml	CAP.TOT.DE FIJ.DE HIERRO: 321 ug/dl	TRANSFERRINA: 255 mg/dl % DE
SATURACION DE TRANSF.: 49 %	GOT (AST): 62 U/l	GPT (ALT): 110 U/l
GGT: 28 U/l	PROTOPORFIRINA36 æg/100 ml VN: <100æg/100ml	UROPORFIRINAS(Orina 24hs): 564 ug/24 hs VN: 0-26 ug/l
COPROPORFIRINAS(Orina 24hs): 248 ug/24 hs VN: 0-160ug/l	PORFOBILINÓGENO(Orina 24hs): negativo	COPROPORFIRINA (Materia Fecal): 39,9ug/g VN: 0-20ug/g

alcanzado el nivel de ferritina ideal. Alcanzada la remisión, se puede suspender el tratamiento y mantenerse en control con la protección adecuada a los factores desencadenantes^{4,6}.

En el caso presentado, la terapéutica se basó en la aplicación de flebotomías con muy buena tolerancia clínica, mejoría de los parámetros de función hepática, normalización de ferritina y de valores de porfirinas urinarias.

► CONCLUSIÓN

La PCT familiar es una enfermedad metabólica de baja incidencia, que presenta manifestaciones clínicas asociadas siempre a factores desencadenantes. Se trata de una patología de evidente sospecha clínica, que necesita de un manejo multidisciplinario y consejo genético adecuado, por lo que creemos fundamental conocer las características de la enfermedad para un correcto enfoque terapéutico.

► BIBLIOGRAFÍA

- Bickers, D.; Frank, J.: Las Porfirias. En: Wolff, K.; Goldsmith, L.; Katz, S. *et al.* Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill, 8 ed. 2012.
- Melito, V.A.; Rosetti, M.V.; Parera, V.E.; Batlle, A.: Porfirias poco frecuentes. Casos detectados en la población argentina. **Rev Argent Dermatol** 2006; 87: 248-263.
- Méndez M., Rossetti M.V., Batlle A., Parera V.E. The role of inherited and acquired factors in the development of porphyria cutanea tarda in the Argentinean poblation. **J Am Acad Dermatol** 2005; 57: 417-424.
- Salazar, P.B.; Cesaroni, E.; Allevato, M.A.; Marini, M.: Porfiria cutánea tarda: su asociación con HIV. Presentación de 4 pacientes. **Dermatol Argent** 2012; 18: 30-35.
- Andersen, J.; Gjengedal, E.; Sandberg, S.; Raheim, M.: A skin disease, a blood disease or something in between? An exploratory focus group study of patients' experiences with porphyria cutanea tarda. **Br J Dermatol** 2015; 172: 223-229.
- Balwani, M.; Desnick, R.J.: The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. **Blood** 2012; 120: 4496-4504.
- Liu LU, Phillips J, Bonkovsky H; Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Familial Porphyria Cutanea Tarda. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
- Bygum A, Christiansen I, Petersen NE, Hørder M, Thomsen K Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. **Acta Derm Venereol** 2003; 83: 115-120.
- Phillips, J.D.; Bergonia, H.; Reilly, C.; Franklin, M.R.; Kushner, J.R.: A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2007; 104: 5079-5084.
- Montardit, A.L.; Carmona Cuello, L.; Capelli, L.; Sanz, A.; Oborski, M.R.; Castellanos Posse, M.L.; Carabajal, G.; Mazzini, M.A.: Porfiria cutánea tarda Comunicación de un caso. **Arch Argent Dermatol** 2013; 63: 200-203.