

Porfiria cutánea tarda, con infiltraciones calcáreas

Elida Graciela Migliavacca¹, Liliana Noemí Aguirre², Carlos Bide³, Nora Maison⁴
y Cristina Ruth Villanueva⁵

RESUMEN: La porfiria cutánea tarda es un desorden del metabolismo del hemo, caracterizado por un aumento de porfirinas y porfirinuria, como consecuencia de la disminución en la actividad enzimática uroporfirinógeno decarboxilasa. El signo clínico más importante es la fotosensibilidad cutánea. Este trabajo se realiza a propósito de un caso de porfiria cutánea tarda con infiltraciones calcáreas, una revisión de la porfiria cutánea tarda como entidad clínica, considerándose en particular su variante esporádica.

Palabras clave: porfiria cutánea tarda - tratamiento de PCT - infiltraciones calcáreas.

ABSTRACT: Porphyria cutanea tarda is a haemo-metabolic disorder with high porphyrin and uroporphyrin levels, due to a decrease of uroporphyrinogen decarboxylase enzyme activity. Photosensitivity is the most important clinical feature. We report a sporadic form of porphyria cutanea tarda with calcifications, and review the pertinent literature.

Key-words: porphyria cutanea tarda - PCT treatment - Calcareous infiltrations.

Arch. Argent. Dermatol. 53:165-170, 2003

INTRODUCCION

Los términos porfiria y porfirina provienen del griego "porfirios" = rojo, por la típica fluorescencia rojiza de dichos compuestos al ser irradiados con luz de longitud de onda apropiada (400-440 nm) que es la denominada "banda de Soret" (Todd, 1994)¹.

Las porfirinas son los intermediarios en la biosíntesis del hemo, proceso de alta eficiencia, de manera que en condiciones normales las cantidades de porfirinas formadas en exceso y excretadas son muy bajas. Si en este camino metabólico ocurren fallas en el sistema enzimático de control se producen las porfirias, enfermedades metabólicas, hereditarias o adquiridas, que se caracterizan por la acumulación y excreción de porfirinas y/o sus precursores, con aumento del sustrato sobre el cual actúa la enzima defectuosa.

Este metabolismo alterado determinaría las manifestaciones clínicas dermatológicas, siendo la expresión clínica polimorfa que puede ir desde cuadros de intensa fotosensibilidad a una crisis de ab-

domen agudo, pasando por desórdenes hemolíticos, neuropáticos o hemopatías de etiología no siempre bien definida¹⁻⁴.

Basándonos en la correlación clínica-patológica-bioquímica podemos clasificar a las porfirias de las siguientes formas⁴

I) Porfirias hepáticas: (porfirinas eritrocitarias libres normales)

a- Porfiria hepática aguda:

- Porfiria intermitente aguda
- Porfiria por deficiencia de la ácido δ -aminolevulínico dehidratasa
- Coproporfiria hereditaria
- Harderoporfiria
- Porfiria variegata

b- Porfiria cutánea tarda

- Esporádica (tipo I)
- Familiar (Tipo II)

II) Porfirias eritropoyéticas: (porfirinas eritrocitarias libres aumentadas)

- Porfiria eritropoyética congénita
- Protoporfiria eritropoyética
- Coproporfiria eritropoyética

III) Porfiria hepatoeritropoyética

CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino, de 53 años de edad, que consulta por presentar desde hace 10 años una placa eritematosa, asintomática, en región preesternal superior. *Antecedentes personales:* diabetes tipo II, medicado con

Unidad de Dermatología. Hospital de Agudos Juan A. Fernández. Cerviño 3356 (1425) Buenos Aires.

¹ Alumna del 3º año de la Carrera de Especialista en Dermatología -UBA-AAD.

² Médica Dermatóloga. Hospital de Agudos Juan A. Fernández.

³ Médico clínico: Centro Médico General La Madrid. Provincia de Buenos Aires.

⁴ Médica Dermatopatóloga: Coronel Pringles. Provincia de Buenos Aires.

⁵ Médica. Jefe de la Unidad de Dermatología, Hospital de Agudos Juan A. Fernández.



Fig. 1: Lesión preesternal superior, eritematosa, mameionada, ulcerocostrosa.

hipoglucemiantes orales; ingesta etílica de 1 litro/día; trabajador rural.

Antecedentes familiares: sin relevancia.

Examen dermatológico: se observa una placa de 5 por 7 cm, eritematosa, mal definida, superficie irregular con



Fig. 2: Hipertrichosis malar, ragadías peribucales, fotodaño.

áreas ulcerocostrosas, indurada (Fig. 1). Hipertrichosis malar. Ragadías peribucales (Fig. 2). Lesiones cicatrizales en dorso de ambas manos, hipercrómicas e hipocrómicas, crónicas, otras erosivas (Fig. 3).

Estudios complementarios:

Hemáticos: glóbulos rojos = 4.950.000 mm³; glóbulos blancos = 7200 mm³. Hg = 14,6 g/dl. Hto = 45%. Glucemia = 239 mg/dl. Uremia = 51 mg/dl. Acido úrico = 7 mg/dl. Creatinemia = 10,2 mg/dl. Hepatograma: bilirrubina total = 0,42 mg/dl; bilirrubina directa = 0,16 mg/dl; bilirrubina indirecta = 0,26 mg/dl; proteínas totales = 7,16 g/dl (albúmina 4,31 g/dl; globulina 2,85 g/dl). TGO = 12 UI/l. TGP = 4 UI/l. δGT = 16 g/dl.

FAL = 187 UI/l. Colesterol = 235 mg/dl. ERS = 40 mm/h. Ferremia = 144 ug/ml. Ferritina sérica = 186 δ/dl. Serología para hepatitis B, anti coré Ig M (-). C, anticuerpo Ig M (-). HIV, negativo. Colagenograma = FAN con sustrato Help 2. Anti Sclero 70. C3, C4, IgG, IgM, IgA, ASTO y anticuerpo antinúcleo negativos.

Orina: Test de porfobilinógeno PBG negativo (Vn: negativo). Porfirinas totales: 4 769 ug/24hs (Vn= 20-250 ug/ 24 hs). *Cromatografía de porfirias.* Copro: 10%. Firia: 30%. Uro :40%. Penta: 10%. Hexa: 10%. [Vn: Copro = 100%. Firia = (-). Uro = (-). Penta = (-). Hexa = (-)].

Histopatología: lesión en placa de la piel: epidermis normal. Hialinización de la dermis. Haces de colágenos agrupados. Dilatación y elongaciones vasculares. Anexo sudoríparo con disminución de la almohadilla adiposa (Fig. 4). Depósito de calcio en dermis (Fig. 5).

Rx de tórax: no evidencia patología activa. *Ecografía abdominal:* Hepatomegalia. Interconsulta con oftalmología, no revela patología actual.

En función al estudio histopatológico, los de laboratorio y los hallazgos clínicos mencionados interpretamos el cuadro como una PCT con infiltraciones calcáreas.

Se inicia tratamiento con hidroxicloroquina 125 mg, VO, 2 comprimidos por semana y fotoprotección.

Seguimiento y evolución: controles periódicos oftalmológicos y de laboratorio específicos. Remisión de la lesión preesternal, secuelas vitiligoides en dorso de ambas manos (Fig. 6).

COMENTARIOS

La porfiria cutánea tarda (PCT) es un desorden del metabolismo del hemo, caracterizado por una masiva porfirinuria e incremento de las porfirinas plasmáticas, como consecuencia de una disminución en la actividad de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (URO-D)⁵.

Es el tipo más común de porfirias³⁴. Clínicamente se manifiesta por fragilidad cutánea, hipertrichosis, hiperpigmentación y fundamentalmente fotosensibilidad cutánea y bioquímicamente por aumen-



Fig. 3: Lesiones secuelas vitiligoides en dorso de ambas manos.

Fig. 4: Histología, vista panorámica: (HE) Fibrosis de dermis profunda de tipo esclerosis. Depósito de sales de calcio.

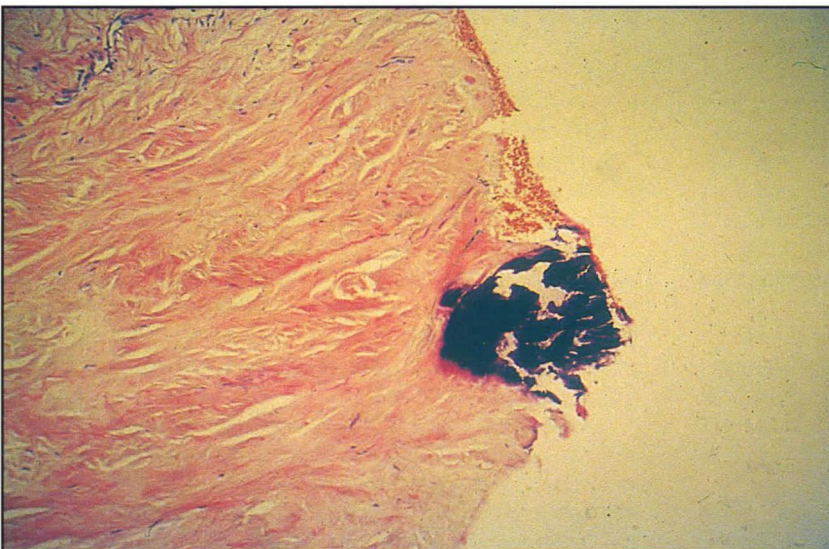
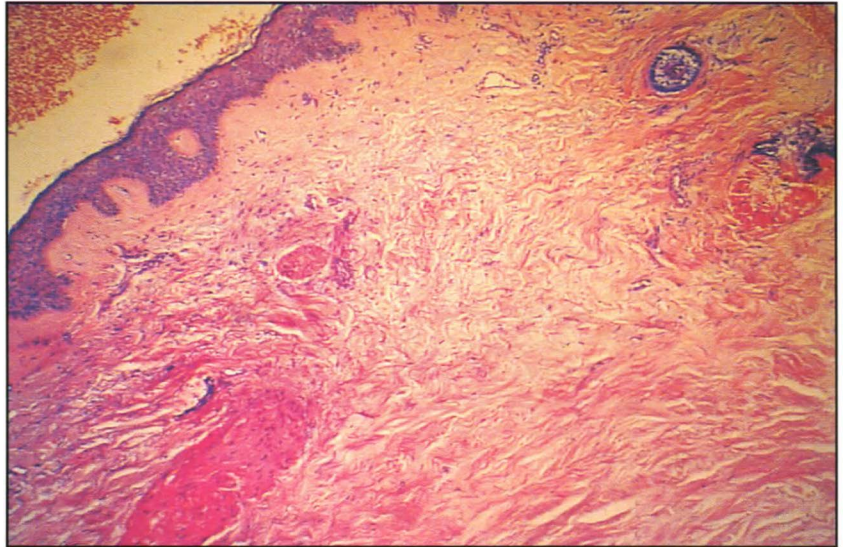


Fig. 5: A mayor aumento (HE) depósito de calcio en dermis.



Fig. 6: Post-tratamiento remisión de la placa, secuelas en manos.

to de la excreción urinaria de uroporfirinas⁶

Existen dos formas de la enfermedad, una familiar que es transmitida de forma autosómica dominante y se ha relacionado con diferentes mutaciones del gen de la URO-D en el brazo corto del cromosoma 1, lo que determina una reducción de su vida media. Una segunda entidad es la forma esporádica, en la que el déficit se restringe a nivel hepático y ocurre en individuos susceptibles genéticamente, pero en conjunción con otros factores exógenos como el alcohol, los estrógenos, el virus C y B de la hepatitis⁶, el HIV⁷, los hidrocarburos halogenados y la sobrecarga de hierro^{6 8 9}. En esta forma se han excluido mutaciones del *locus* de la URO-D⁶.

Clínica: la enfermedad, condicionada por diversos agentes desencadenantes, se inicia generalmente con la aparición de distintas lesiones en áreas expuestas, siendo los signos cutáneos más característicos erupción ampollar, hipertrichosis, hiperpigmentación y placas de esclerosis.

El brote ampollar en dorso de manos y en otras zonas descubiertas es de aparición brusca, desencadenado por efectos lumínicos, mecánicos o térmicos. Las ampollas, frágiles y efímeras, son de tamaño variable, de contenido amarillento, traslúcido o hemorrágico, rápidamente reemplazadas por erosiones con costras hemáticas. Este brote ampollar puede acompañarse de máculas, pequeñas pápulas o pápulas urticarianas, que involucionan en 2 a 4 semanas, dejando como secuela pequeñas cicatrices y quistes de milium que van desapareciendo paulatinamente⁴.

En general la piel de áreas expuestas muestra un aspecto de envejecimiento precoz, esclerosis con hiperpigmentación, hiperqueratosis en los nudillos, placas liquenoides. Las máculas pigmentadas alternan con zonas vitiligoideas, los tegumentos van adquiriendo un tinte bronceado.

La hipertrichosis puede ser incipiente o marcada, predominando en cara (frente, ceja, pómulos, ante-

brazo); eventualmente abarca toda la zona descubierta⁴.

Las uñas muestran engrosamiento, distrofias, coiloniquia, bandas parduscas, regulares y simétricas por depósito de porfirias, fluorescentes a la luz de Wood⁴.

Las lesiones *esclerodermiformes* se localizan en áreas cubiertas y expuestas: nuca, cuello, región supraclavicular, dorso, abdomen y muslo. La localización en forma de V en el cuello y preesternal superior es altamente sugestiva de PCT¹⁰. Son únicas o múltiples, adoptan formas de placas o bandas con atrofia; de distinto tamaño, mal definidas, color blanco amarillento, sin pelos, induradas, irregulares, lisas, brillantes¹⁰. No presentan habitualmente el halo violáceo propio de las morfeas^{5 10 11}. se observan en el 25% de las porfirias.

Es posible observar esclerodactilia moderada que no se acompaña de Raynaud ni alteraciones articulares^{10 11}.

La alopecia del cuero cabelludo fue descrita por primera vez en 1954 por Piñol y cols¹¹; se inicia en forma difusa y con frecuencia en región fronto-parieto-temporal y occipital, extendiéndose a todo el cuero cabelludo adquiriendo el aspecto esclerodermiforme^{5 10}.

Manifestaciones oculares: inyección conjuntival crónica, xeroftalmia, ampollas subepiteliales. Cicatrices conjuntivales y simbléfaron⁴.

Debemos recordar que en los pacientes con PCT existe un incremento de la incidencia de hepatomas (carcinoma hepatocelular) asociados a cirrosis y sobrecarga de hierro, por lo cual se debe realizar ecografía hepatobiliar, hepatograma y si el caso lo requiere biopsia hepática⁴.

Patogenia: La PCT esporádica fue descrita en nuestro país en 1954 por Borda, quien señalaba que el exceso de porfirinas circulantes, además de otros efectos patológicos, provocaba alteraciones más o menos intensas en tejido conectivo y fundamental-

mente modificaciones a nivel del fibroblasto¹⁰.

Posteriormente, Wolff y col. estimaron que las porfirinas, además de su acción de fotosensibilidad tiene efectos sobre el tejido conectivo¹⁰.

En 1982 Vargios y col. demostraron que tanto en áreas fotoexpuestas como en las protegidas de la luz, las uroporfirinas estimulan la síntesis de colágeno y los fibroblastos, responsables de la esclerosis de la PCT esporádica.

El aumento del colágeno depende del tiempo y la concentración de la uroporfirina I¹⁰. Es probable que las lesiones esclerodermiformes se presenten o aparezcan más rápido, en los enfermos con niveles muy elevados de uroporfirina I¹⁰.

La presencia de infiltraciones calcáreas en sectores esclerodermiformes es raro¹². Las calcificaciones distróficas constituyen una de las complicaciones que pueden apreciarse en pacientes con porfiria. Generalmente aparecen después de 10-20 años de haber comenzado la PCT¹⁰. Asientan en zonas expuestas preferentemente en regiones preauriculares (73%) y raramente en rodilla, codos y preesternal¹².

Están constituidas por placas de diferentes tamaños que provocan en la piel una úlcera tórpida por la que se elimina material calcáreo^{10 12}.

La calcinosis preauricular es muy característica de la PCT^{9 12}.

Fue Borda en 1954 quien describió por primera vez 2 casos con piel atrófica en zona maxilar y depósitos de calcio en la dermis, en pacientes con PCT de larga data^{5 15}.

Jablonska y Szecepanski llaman la atención sobre la similitud y dificultad que existe en ocasiones para hacer el diagnóstico diferencial con diversos tipos de esclerodermia⁵, con síndrome carcinoides, liquen escleroatrófico, escleredema, enfermedad mixta del tejido conectivo, lesiones esclerodermiformes por traumatismos, por administración de bleomicina, acroosteolisis, amiloidosis, cirrosis biliar y hepatitis crónica activa, enfermedad crónica injerto-versus-huésped, síndrome de Werner, mieloma múltiple y otras variedades de porfirias⁴ y pseudoporfirias que presentan lesiones esclerodermiformes^{10 13 16}.

Las lesiones esclerodermiformes de la PCT demuestran histológicamente engrosamiento de la dermis, con presencia de fibras de colágeno gruesas y homogéneas, eosinófilas, que han perdido la distribución característica; infiltrado linfocitario crónico perivascular constituido por linfocitos, mastocitos e histiocitos; los ovillos sudoríparos están ahogados por la fibrosis que reemplaza al tejido adiposo que rodea a la glándula. Estos hallazgos son indistinguibles de la esclerodermia¹⁷, hecho que da valor a las manifestaciones clínicas para su diagnóstico diferencial.

Laboratorio: aumento de uroporfirinógeno y protoporfirina heptacarboxílica en orina, patrón de

excreción característico de las PCT^{3 4 10 14}.

Tratamiento. Consiste en:

- Eliminar los agentes desencadenantes o agravantes de la PCT¹⁸.
- Efectuar una adecuada protección de la luz solar con medios físicos y químicos^{1 5 11 18}.
- Cloroquina a bajas dosis (100 a 125 mg VO, 2 veces por semana)^{1 5 11}.
- Hidroxicloroquina (200 mg VO 2 veces por semana) durante 12 a 18 meses. Pueden asociarse a las sangrías (difosfato de cloroquina 125 mg VO 2 veces por semana)¹.
- Flebotomía (500 ml semanales durante un mes; luego cada 2 semanas durante 3-4 meses, hasta alcanzar una hemoglobina de 10 g/del); agentes quelantes^{1 5 11 18}.
- Cabe resaltar que en pacientes con HIV el tratamiento reiterado de las flebotomías no es aconsejado. Además de la terapia antiviral, se debe indicar interferón alfa.

CONCLUSION

Nuestro paciente consulta por una placa eritematosa, indurada, asintomática, en región preesternal, de 10 años de evolución. Se plantea la hipótesis de porfiria cutánea tarda, con los antecedentes de etilismo, DBT tipo II, exposición solar intensa y prolongada, los hallazgos clínicos de hipertrichosis malar, secuelas vitiligoides en dorso de manos, ragadias peribucales. Se realiza biopsia de piel preesternal que muestra esclerosis y depósitos de calcio.

Teniendo en cuenta lo publicado por Borda y cols. sobre la aparición de depósitos de calcio en la porfiria cutánea tarda de larga data; se solicita test de PBG cuyo resultado fue negativo, porfirinas totales con valores elevados y cromatografía de uroporfirinas que revela patrón típico de porfiria cutánea tarda. Se descarta otra causa de depósitos de calcio, como la esclerodermia, a través de los siguientes estudios: FAN con sustrato Help2, C3; C4; IgM; IgG; IgA; anti Sclero 70, ASTO y anticuerpos antinúcleo siendo éstos negativos. Se confirma así el diagnóstico de porfiria cutánea tarda con infiltraciones calcáreas.

BIBLIOGRAFIA

1. Camacho, F.; Mascaró, J.M.; Ferrándiz, C.: Dermatitis metabólicas y carenciales. En: Camacho, F.; Armijo, M.: Tratado de Dermatología. Grupo Aula Médica, S.A. Madrid; 1998; pág 981.
2. Cabrera, H.; Pietropaolo, N.; Stella, A.M.; Wider, E.; Battle, A.M. del C.: Estudio sobre porfirinas en el Policlínico Nacional Prof. A. Posadas. *Arch Argent Dermatol* 1985; 35: 87-99.
3. Battle, A.M. del C.: Porfirias humanas, signos y tratamientos. *Acta Biomed Clin Latinoamer* 1997; Supl. 3: 39-79.
4. Viglioglia, P.A.: Porfirias. *Act Terap Dermatol* 2001; 24: 376-

- 388.
5. Alberdi Jerónimo, P.; Parera, V.; Stella, A.M.; Magnin, P.; Enríquez de Salamanca, R.; Battle, A.M. del C.: Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme. **Rev Argent Dermatol** 1997; 78: 168-175.
 6. García Morillo, J.S.; Gardena de la Fuente, J.; García Junco, P.S.; García Donas, M.A.; González Escribano, F.; Núñez Roldán, A.: Estudio del gen de la hemocromatosis en familiares en primer grado de un paciente con porfiria cutánea tarda. **Med Clin (Barcelona)** 1999; 112: 699-701.
 7. Gallais, V.; Lortholary, O.; Genereau, T.; Trinchet, T.; Eclanche, V.; Casassus, P.; Laroche, L.: Porphyrie cutanée tardive et hémopathies malignes. Journées Dermatologiques de Paris. 5-8 diciembre (Poster). **Ann Dermatol Venerol** 2001; 128: 3 S217-3S218.
 8. Wolff, C.; Muñoz, G.; Armas-Merino, R.; Velasco, M.; Parraguez, A.; Guglielmetti, A.: Genotipo del virus C de la hepatitis en pacientes con porfiria cutánea tarda. **Rev Argent Dermatol** 1997; 78: 158-161.
 9. Parera, V.; Méndez, M.; Melito, V.; Stella, A.M.; Jaled, M.; Bermejo, A.; Benetucci, J.; Ortega, G.; Battle, A.M. del C.: Acerca de diecisiete pacientes con virus de inmunodeficiencia que desarrollaron porfiria cutánea tardía. **Rev Argent Dermatol** 1995; 76: 230-236.
 10. Saraceno, E.F.: Porfirias y colagenopatías – porfirias y esclerodermia. En: Nudenberg, B.; Palatnik, S.; Fernández Bussy, R.: Avances en colagenopatías. Rosario; 1996; pág. 201-208.
 11. Marietti, R.; Szwarc, S.; Segabache, M.; Enz, P.A.; Tachella, M.; Corbella, M.C.: Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme: Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. **Dermatol Argent** 1999; 5: 42-47.
 12. Gianadda, B.; Gianadda, E.; Leonetti, F.; Topi, G.C.: Calcifications au cours d'une porphyrie cutanée tardive sclérodermiforme. **Ann Dermatol Venerol** 1982; 109: 75-78.
 13. Viglioglia, P.A.: Porfirias (2da parte). **Act Terap Dermatol** 2001; 24: 466-478.
 14. Friedman, S.J.; Doyle, J.A.: Sclerodermoid changes of porphyria cutanea tarda: Possible relationship to urinary uroporphyrin levels. **J Am Acad Dermatol** 1985; 13: 70-74.
 15. Borda, J.M.; Stringa, S.G.; Mancini, R.: Dos casos de porfiria cutánea con infiltraciones calcáreas. **Arch Argent Dermatol** 1954; 4: 202-203.
 16. Green, J.J.; Mandels, S.M.: Pseudoporphyria. **J Am Acad Dermatol** 2001; 44: 100-108.
 17. Maize, J.; Metcalf, J.: Enfermedades metabólicas cutáneas. En: Elder, D.; Elenitsas, R.; Jaworsky, C.; Johnson, B.: Histología de la piel. 8a edición. Edit. Intermédica. Buenos Aires; 1999; pág 339.
 18. Guzmán, H.; Melitto, V.; Stella, A.M.; Parera, V.; Battle, A.M. del C.: Terapéutica en porfiria cutánea tardía, con flebotomías y cloroquina: evaluación a 5-12 años de tratamiento. **Rev Argent Dermatol** 1996; 77: 46-49.
 19. Viglioglia, P.: Porfirias: clasificación y defectos enzimáticos. Apunte 2002.

Dirección postal:

E. G. Migliavacca
 Güal 2265
 1437. Buenos Aires
 E-mail: migliavac@intramed.net.ar