

CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

Porfiria cutánea tarda y hemocromatosis en España

A. Ramírez-Santos, D. González-Vilas, J. García-Gavín, J. Concheiro, D. Sánchez-Aguilar y J. Toribio

Departamento de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Sr. Director:

Presentamos el caso de una mujer de 31 años sin antecedentes personales de interés, que consultó por lesiones en el dorso de las manos, que relacionaba con pequeños traumatismos, y que se acentuaban en la época estival, dejando áreas hiperpigmentadas al resolverse (fig. 1). La paciente tenía un fototipo III y presentaba una discreta hipertrichosis en las regiones cigomáticas. Con la sospecha de una dermatosis fotosensible, se pidió una batería de pruebas que incluían determinación de enzimas hepáticas, hierro sérico, niveles de transferrina y ferritina, porfirinas en sangre y orina y la realización de fototest.

Los niveles de porfirinas en la orina de 24 horas estaban elevados: 2.104 $\mu\text{g/l}$ (valores normales: inferiores a 200 $\mu\text{g/l}$), de los cuales el 85% eran uroporfirinas.

En plasma los valores de porfirinas de 25 $\mu\text{g/l}$ estaban por encima del rango normal (menor de 10 $\mu\text{g/l}$). Las cifras de hierro sérico: 150 $\mu\text{g/dl}$ (valores normales: 92-155 $\mu\text{g/dl}$), transferrina: 310 mg/dl (valores normales: 205-365 mg/dl) y ferritina: 175 $\mu\text{g/ml}$ (valores normales: 13-160 $\mu\text{g/ml}$) eran elevadas o en el límite alto de la normalidad. La ecografía hepática no demostró alteraciones.

El diagnóstico fue de porfiria cutánea tarda (PCT) teniendo en cuenta los síntomas y signos clínicos, y los parámetros analíticos. La paciente no refería antecedentes familiares de lesiones cutáneas ni de hepatopatías. Los anticonceptivos orales (ACO) que había tomado hasta 6 meses antes de acudir a la consulta se consideraron como posible agente desencadenante de la PCT, sin embargo, tras la suspensión las lesiones continuaron apareciendo. No parecía que existieran otros factores desencadenantes ya que no bebía alcohol habitualmente y las serologías de virus hepatotropos eran negativas.

El estudio genético para las mutaciones más frecuentes de hemocromatosis (C282Y, H63D) mostró heterocigosidad para C282Y, lo que podría explicar las alteraciones discretas que se observaron en el metabolismo del hierro y que podrían haber contribuido, junto a la toma de ACO, al desarrollo de la PCT. Ante el deseo de la paciente de tener descendencia se realizó el estudio genético para las mismas mutaciones de hemocromatosis en el marido, que demostró heterocigosidad para la mutación H63D.

El tratamiento consistió en flebotomías con una periodicidad quincenal, con remisión de las lesiones cutáneas y normalización de los valores de porfirinas en el plasma y la orina.

No nos fue posible realizar la determinación de la actividad enzimática de la uroporfirinógeno decarboxilasa (URO-D) eritrocitaria por pérdida en el seguimiento de la paciente.

La PCT se debe a un déficit o inactivación de la enzima URO-D, que da lugar a la acumulación de metabolitos fotosensibles que son excretados en la orina y las heces¹.

Se distinguen 3 tipos: I, II y III². El tipo I o esporádico es el más frecuente, en él la inactivación solo se produce en el hígado y no existe historia familiar previa. El tipo II o familiar se caracteriza porque la inactivación o déficit de la enzima URO-D se produce en todos los tejidos. El tipo III se caracteriza porque la inactivación se produce en el hígado pero se acompaña de historia familiar previa.

Suele iniciarse en la edad adulta, y se conocen diversos factores desencadenantes: hepatitis víricas, alcohol, ACO y terapia hormonal sustitutiva (THS), hidrocarburos policlorados, hemodiálisis y situaciones que dan lugar a sobrecarga férrica como la hemocromatosis^{3,4}. En ocasiones son varios los factores implicados^{2,4}. El agente desencadenante más frecuente varía según la edad, el sexo y el área geográfica. En los hombres los más comunes son el abuso de alcohol y las hepatitis víricas crónicas, mientras que, en las mujeres, es la terapia hormonal, constituyendo en un porcentaje importante el único factor implicado. La exposición a hidrocarburos se observó en países subdesarrollados, mientras que la infección por el virus de la hepatitis C es más frecuente en países mediterráneos y latinoamericanos².



Figura 1. Lesiones hiperpigmentadas residuales en el dorso de las manos.

Tabla 1. Estudios que incluyen series de pacientes sanos y con porfiria cutánea tarda (PCT) donde se observa que las mutaciones C282Y y H63D son más frecuentes en los pacientes afectados de PCT

Estudio	Mutación	PCT	Controles	País
Roberts (1997)	C282Y	44 %	11 %	Reino Unido
Santos (1997)	H63D	23 %	4 %	Holanda
Sanpietro (1998)	H63D	29 %	13 %	Italia
Martinelli (2000)	C282Y	17 %	4 %	Brasil
Bulaj (2000)	C282Y	34 %	13 %	EE.UU.
	H63D	22 %	20 %	
Chiaverini (2003)	C282Y	18 %	1 %	Francia
	H63D	54 %	37 %	
Frank (2006)	C282Y	15 %	5 %	Alemania
	H63D	35 %	29 %	

La hemocromatosis es una enfermedad genética con una herencia autosómica recesiva y una prevalencia de 1/200⁵. Se caracteriza por un aumento de la absorción intestinal de hierro y la acumulación del mismo en los tejidos (hígado, páncreas, miocardio, piel, articulaciones), donde producirá manifestaciones clínicas. La sospecha de hemocromatosis en mujeres premenopáusicas se realiza ante una cifra de saturación de la transferrina superior al 50% o con valores de ferritina superiores a 200 $\mu\text{g/l}$ ⁶. Aunque el 80% de los pacientes con PCT tiene siderosis hepática y el 60% tiene hipersideremia, menos del 20% cumple criterios de hemocromatosis⁷.

Recientemente se han identificado varias mutaciones relacionadas con dicha enfermedad⁸. Las más frecuentes están en el gen HFE situado en el brazo corto del cromosoma 6, y son la C282Y y la H63D. En la primera se sustituye una tirosina por una cisteína en el aminoácido 282, mientras que en la otra se cambia la histidina por ácido aspártico en la posición 63⁸. El 80% de los enfermos es homocigoto para C282Y, mientras que el 20% es doble heterocigoto para las dos mutaciones anteriores.

La prevalencia de estas mutaciones varía entre las poblaciones. La primera predomina en países nórdicos y centroeuropeos, y en España, en las poblaciones de origen celta (Galicia y Asturias)⁹, mientras que la segunda es frecuente en el área mediterránea. En España, la prevalencia de C282Y es de 1,7%, mientras que la de H63D es de 20%¹⁰. Sin embargo, el diagnóstico clínico de hemocromatosis es mucho menos común, lo que hace suponer que su penetrancia es baja y que el diagnóstico clínico puede ser tardío.

Estas mutaciones parecen más frecuentes en pacientes con PCT debido a que los homocigotos, heterocigotos y dobles heterocigotos para estas mutaciones tienen más tendencia a la sobrecarga de hierro que actúa como desencadenante de la PCT, ya sea de forma única o concomitante. La mutación H63D en heterocigosis tendría poca importancia en la sobrecarga férrica y por tanto en el desarrollo de la PCT, sin embargo su papel se incrementa en la doble heterocigosis⁴.

Varios estudios con series de pacientes han demostrado la asociación anterior. Así, en la mayor parte de Europa, incluida España, EE.UU. y Sudamérica la mutación más frecuente es la C282Y^{3,4,10-16}, mientras que en Italia es la mutación H63D¹⁷ (tabla 1).

El tratamiento de elección para la PCT son las flebotomías con una periodicidad quincenal, extrayendo 200-500 ml según la tolerancia. La respuesta clínica se obtiene a los 2-3 meses y la normalización analítica a los 12 meses. Se considera que cifras de hierro sérico menores de 25 $\mu\text{g/l}$ son suficientes para el control de la enfermedad¹⁸. Otras opciones terapéuticas aceptadas son los antipalúdicos cloroquina e hidroxiclороquina que, asociados a las sangrías, consiguen respuestas más rápidas^{3,17}. La respuesta a los antipalúdicos es menor si la sobrecarga férrica es importante, lo que suele corresponder a pacientes homocigotos para C282Y, por tanto, en ellos puede ser necesario asociar las dos opciones previas^{3,18}.

Es fundamental corregir o minimizar los factores desencadenantes como la terapia hormonal, el alcohol, la insuficiencia renal y las hepatitis víricas.

Con este artículo se pretende llamar la atención sobre la conveniencia de realizar el despistaje genético de hemocromatosis en aquellos pacientes con PCT en los que no se encuentre un factor desencadenante claro, ya que es una prueba disponible en nuestra sanidad que puede ser útil para diagnosticar estados de hemocromatosis latentes. Además, al ser mutaciones relativamente frecuentes (hasta un 20% de la población puede ser portadora) se podría hacer un estudio y consejo genético en las parejas en las que uno de los miembros presente PCT y algunas de las mutaciones ya descritas¹¹.

En este caso los dos miembros de la pareja eran portadores para las dos mutaciones más frecuentes de hemocromatosis, por lo que la posibilidad de que su descendencia sea doble heterocigota es de un 25%, si bien es cierto que la penetrancia de esta enfermedad es baja y por tanto la posibilidad de padecer hemocromatosis será menor.

En esta paciente no se pudo establecer con seguridad el subtipo de PCT ya que, aunque no existía historia familiar previa de fotodermatitis ni de enfermedad hepática, no fue posible realizar la determinación de URO-D eritrocitaria ni tampoco el estudio genético de la URO-D, por lo tanto no se puede excluir la PCT de tipo II. Aunque esto no es importante para el manejo terapéutico, sí que es útil de cara a establecer un consejo genético, sobre todo en mujeres jóvenes afectadas, en las que no existan otros factores desencadenantes¹⁹.

Correspondencia:
Aquilina Ramírez Santos.
Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina.
C/ San Francisco, s/n.
15782 Santiago de Compostela. La Coruña. España.
jaime.toribio@usc.es

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bickers DR, Frank J. The porphyrias. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, et al, editors. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill; 2003. p. 1435-66.
- Méndez M, Rossetti MV, del C Batlle AM, Parera VE. The role of inherited and acquired factors in the development of porphyria cutanea tarda in the Argentinean population. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 3 Pt 1:417-24.
- Frank J, Poblete-Gutiérrez P, Weiskirchen R, Gressner O, Merk HF, Lammert F. Hemochromatosis gene sequence deviations in German patients with porphyria cutanea tarda. *Physiol Res*. 2006;5 Suppl 2:75-83.
- Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2000;95:1565-70.
- Sams H, Kiripolsky MG, Bhat L, Stricklin GP. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, alcoholism and hemochromatosis: a case report and review of the literatura. *Cutis*. 2004;73: 188-90.
- Mehrany K, Drage LA, Brandhagen DJ, Pittelkow MR. Association of porphyria cutanea tarda with hereditary hemochromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:205-11.
- Brady JJ, Jackson HE, Roberts AG, Morgan RR, Whatley SD, Rowlands GL. Co-inheritance of mutation in the uroporphyrinogen decarboxilasa and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol*. 2000;115:868-74.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13:399-408.
- Soto L, Vega A, Goyanes V, Valverde D. Hemochromatosis in Galicia (NW Spain) a Celtic influence? *Clin Genet*. 2000; 57:454-5.
- González-Hevilla M, de Salamanca RE, Morales P, Martínez-Laso J, Fontanellas A, Castro MJ, et al. Human leukocyte antigen haplotypes and HFE mutations in Spanish hereditary hemochromatosis and sporadic porphyria cutanea tarda. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:456-62.
- Roberts AG, Whatley SD; Morgan RR, Worwood M, Elder GH. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282-Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet*. 1997;349:321-3.
- Santos M, Clevers HC, Marx JJ. Mutations of the hereditary hemochromatosis candidate gene HLA-H in porphyria cutanea tarda. *N Engl J Med*. 1997;336:1327-8.
- Sanpietro M, Piperno A, Lupica L, Arosio C, Vergani A, Corbetta N, et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*. 1998;27:181-4.
- Martinelli AL, Zago MA, Roselino AM, Filho AB, Villanova MG, Secaf M, et al. Porphyria cutanea tarda in Brazilian patients: association with hemochromatosis C282Y mutation and hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3516-21.
- Chiaverini C, Halimi G, Ouzan D, Halfon P, Ortonne JP, Lacour JP. Porphyria cutanea tarda, C282Y, H63D and S65C HFE gene mutations and hepatitis C infection: a study from southern France. *Dermatology*. 2003;206:212-6.
- Toll A, Celis R, Ozalla MD, Bruguera M, Herrero C, Ercilla MG. The prevalence of HFE C282Y gene mutation is increased in Spanish patients with porphyria cutanea tarda without hepatitis C virus infection. *JEADV*. 2006;20: 1201-6.
- D'Amato M, Macri A, Griso D, Biolcati G, Ameglio F. Are His63Asp or Cys282Tyr HFE mutations associated with porphyria cutanea tarda? Data of patients from central and southern Italy. *J Invest Dermatol*. 1998;111:1241-2.
- Sarkany RPE. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:225-32.
- Méndez M, Poblete-Gutiérrez P, García-Bravo M, Wiederholt T, Morán-Jiménez MJ, Merk HF, et al. Molecular heterogeneity of familial cutanea tarda in Spain: characterization of 10 novel mutations in the UROD gene. *Br J Dermatol*. 2007;157:501-7.

Melanoma en un paciente con enfermedad de Parkinson

C. Garrido, S. Gallego, F. Vanaclocha y P.L. Ortiz

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Sr. Director:

En la literatura existe discusión sobre la asociación entre melanoma y enfermedad de Parkinson (EP), y también sobre el posible efecto causal del tratamiento con levodopa y rasagilina en la aparición de melanoma. Presentamos el caso de una mujer de 81 años, caucásica, fototipo III, ama de casa, sin antecedentes de eritema solar ni antecedentes

familiares de melanoma, que consultó por una lesión pigmentada en la mejilla derecha de un año de evolución. El diagnóstico anatomopatológico fue de lentigo maligno y se trató mediante extirpación. Como antecedente personal presentaba una enfermedad de Parkinson idiopática en tratamiento con Sinemet® (levodopa/carbidopa) y Azilect® (rasagilina) desde hacía 18 meses. Con el objeto de decidir