

Porfiria cutánea tarda en una paciente hemodializada

Lidia Pérez, Virginia Fernández-Redondo y Jaime Toribio

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. España.

Resumen.—Las alteraciones dermatológicas constituyen un hallazgo frecuente en los pacientes con insuficiencia renal. La porfiria cutánea tarda, la pseudoporfiria, la fototoxicidad o enfermedades ampollas concurrentes pueden ocasionar la aparición de lesiones de contenido líquido en pacientes en hemodiálisis. Describimos el caso de una paciente en hemodiálisis que desarrolló lesiones ampollas. Los hallazgos clínicos y de laboratorio eran inicialmente compatibles con la sospecha de pseudoporfiria, pero el hallazgo de unos niveles francamente elevados de porfirinas en suero, orina y heces confirmó el diagnóstico de porfiria cutánea tarda. La porfiria cutánea tarda y la pseudoporfiria presentan manifestaciones clínicas comunes. Sin embargo, los valores de porfirinas en plasma, orina y heces en la pseudoporfiria se encuentran normales o ligeramente elevados.

Palabras clave: porfiria cutánea tarda, pseudoporfiria, hemodiálisis.

PORPHYRIA CUTANEA TARDA IN A DIALYZED FEMALE PATIENT

Abstract.—Dermatological disorders are a frequent finding in patients with renal insufficiency. Porphyrin cutanea tarda, pseudoporphyria, phototoxicity or concurrent bullous diseases may cause the appearance of lesions with liquid content in patients in dialysis. We describe the case of a female patient in dialysis who developed bullous lesions. The clinical and laboratory findings were initially compatible with the suspicion of pseudoporphyria, but the finding of some frankly elevated levels of porphyrins in serum, urine and feces confirmed the diagnosis of porphyria cutanea tarda. Porphyrin cutanea tarda and pseudoporphyria present with common clinical manifestations. However, the levels of porphyrins in plasma, urine and feces in pseudoporphyria are normal or slightly elevated.

Key words: porphyria cutanea tarda, pseudoporphyria, dialysis.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son un conjunto de enfermedades de carácter hereditario o adquirido que cursan con déficit de las enzimas específicas que intervienen en la biosíntesis del grupo hemo y depósito de los productos intermedios de la cadena de formación a distintos niveles. La porfiria cutánea tarda (PCT) es el tipo más frecuente en la población general y se debe al déficit de uroporfirinógeno descarboxilasa, enzima que cataliza el paso de uroporfirinógeno a coproporfirinógeno, con formación intermedia de porfirinas hepta, hexa y pentacarboxiladas¹.

La pseudoporfiria es una entidad de reciente descripción cuyos hallazgos clínicos e histopatológicos no difieren de los descritos en la PCT y de la cual se distingue por el hecho de presentar unos valores de porfirinas en sangre, orina y heces normales o discretamente elevados¹. Este proceso se ha relacionado con la ingesta de determinados fármacos, el empleo de lámparas ultravioleta o la existencia de insuficiencia renal crónica (IRC) de larga evolución.

La presencia de fotosensibilidad es característica en ambas entidades. Presentamos el caso de una pacien-

te con IRC que desarrolló un cuadro de lesiones fotoinducidas posterior al inicio del tratamiento con hemodiálisis.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una paciente de 41 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, IRC secundaria a poliquistosis renal en hemodiálisis desde mayo de 1999, hiperparatiroidismo secundario, ovario poliquístico y apendicectomía con colectomía parcial consultó por lesiones cutáneas que comenzaron a aparecer en el dorso de las manos y posteriormente en ambas piernas y antebrazos aproximadamente un año tras el inicio del tratamiento con hemodiálisis en su país de origen. Asimismo, refería fragilidad cutánea especialmente en extremidades superiores y prurito generalizado. Recibía tratamiento oral con hidroxizina, atorvastatina, ácido acetilsalicílico y acarbosa. La paciente no refería historia familiar de lesiones cutáneas fotoinducidas y dos de sus tíos (por la rama paterna) padecían poliquistosis renal.

En la exploración dermatológica se observaban principalmente en el dorso de las manos (fig. 1) numerosas lesiones erosivas, la mayoría evolucionadas, cubiertas por costras serohemáticas engastadas, algunas desprendidas en la periferia, múltiples cicatrices hipopigmentadas de pequeño tamaño y aspecto estrellado y aislados quistes de *millium*. En la cara poste-

Correspondencia:

Lidia Pérez. Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. San Francisco, s/n. 15782 Santiago de Compostela. España. mejaima@usc.es

Recibido el 11 de agosto de 2005.

Aceptado el 31 de enero de 2006.



Fig. 1.—Lesiones erosivas cubiertas en su mayoría por costras hemáticas, numerosas cicatrices estrelladas hipopigmentadas y quistes de *millium* en el dorso de la mano derecha.

rior de los antebrazos, anterior de las piernas y el dorso de los pies se observaban además lesiones de rascado. No presentaba lesiones de contenido líquido ni hipertrichosis o hiperpigmentación significativas.

El hemograma realizado no presentaba alteraciones significativas (hemoglobina normal 12,5 g/dl) y en la bioquímica sanguínea ordinaria destacaba una urea de 76 mg/dl (12-44), creatinina 7,8 mg/dl (0,4-1,3), calcio 10,7 mg/dl (8,7-10,6), fósforo 8 mg/dl (2,7-5). Los niveles de hierro, ferritina y aluminio se encontraban dentro de la normalidad. Las serologías para virus hepatotropos y retrovirus resultaron negativas.

El estudio histopatológico de una de las lesiones en el dorso de las manos reveló la presencia de ampollas subepidérmicas, hiperqueratosis y esclerosis en la dermis. El estudio de inmunofluorescencia directo para inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) y C3 resultó negativo.

La determinación de porfirinas en plasma mostró un valor de 631 $\mu\text{g/l}$ (cifras normales en la población con función renal normal: 0-10 $\mu\text{g/l}$) con un pico a 621 nm en el espectro de emisión de fluorescencia (550-700 nm) para excitación a 405 nm. La paciente todavía realizaba micciones residuales, por lo que fue posible el estudio de porfirinas en orina de 24 h (muestra de 100 ml), que proporcionó un valor de 2.410 $\mu\text{g/g}$ creatinina (normal hasta 115 $\mu\text{g/g}$ creatinina), con una relación uroporfirina:coproporfirina de 4:1. Los niveles de porfirinas en heces se encontraban también elevados (coproporfirina 6,5 $\mu\text{g/g}$ —normal < 5—; porfirina heptacarboxilada 1 $\mu\text{g/g}$ —normal < 0,5—). La dosis eritema-mínimo (MED) fue considerada normal para su fototipo.

Las lesiones evolucionaron de forma favorable únicamente con la instauración de medidas de fotoprotección adecuadas. En la última revisión realizada la mayoría de las lesiones se encontraban ya en fase cicatricial, sin aparición de nuevas lesiones.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones cutáneas de la porfiria y la pseudoporfiria se deben al efecto de la radiación lumínica sobre las porfirinas acumuladas en la piel, con liberación de radicales libres que ocasionan daño tisular y determinan la aparición de ampollas en zonas fotoexpuestas.

El término «pseudoporfiria» fue acuñado por Korting en 1975 para hacer referencia a la aparición de ampollas, erosiones, prurito y fragilidad capilar en pacientes en hemodiálisis. Simultáneamente Gilchrist et al describieron una enfermedad ampollosa similar a la porfiria hepatocutánea tarda en 5 pacientes en hemodiálisis con valores normales de porfirinas, denominándola «dermatosis bullosa de los hemodializados»^{1,2}.

La mayor parte de los casos de pseudoporfiria se han descrito en asociación con el consumo de fármacos, siendo los antiinflamatorios no esteroideos los implicados con mayor frecuencia. La base de datos Pubmed contiene, desde octubre del año 2004 hasta julio de 2005, 20 referencias de pseudoporfiria en relación con naproxeno, dos relacionadas con derivados del ácido propiónico y casos aislados asociados a rofecoxib, celecoxib, ciclosporina, piridoxina, 5-fluorouracilo, amiodarona, flutamida, dapsona, nabumetona, voriconazol, anticonceptivos orales, furosemida, bumetanida, oxaprozina, clortalidona, retinoides orales y Coca-Cola³. Otros factores predisponentes reconocidos son la exposición solar intensa, el uso de cabinas de bronceado y la PUVaterapia.

La IRC, asociada o no a diálisis, puede desencadenar la aparición de una porfiria o de una pseudoporfiria³. Un aclaramiento renal reducido, la azoemia, la sobrecarga de hierro y el empleo de materiales de cloruro de polivinilo en la diálisis son factores que podrían contribuir a alterar el metabolismo de las porfirinas en la insuficiencia renal. Además de las porfirinas, otros cromóforos endógenos como citocromos y flavonoides, que liberan radicales libres mediante la absorción de radiación, pueden también estar implicados en la patogenia de la enfermedad⁴. La toxicidad por aluminio en la insuficiencia renal se considera actualmente dudosa⁵. Con independencia de los factores precipitantes, la radiación lumínica, especialmente la que presenta una longitud de onda de entre 400-410 nm (banda de Soret) parece desempeñar un papel indiscutible en la aparición de las lesiones cutáneas. La prevalencia de las lesiones ampollosas se sitúa actualmente entre el 1,2 y el 18% en pacientes en programas de diálisis⁶.

La PCT y la pseudoporfiria presentan manifestaciones clínicas comunes, con formación de lesiones de contenido líquido de tamaño variable, erosiones, cicatrices y marcada fotosensibilidad. La hipertrichosis, la hiperpigmentación, la calcificación distrófica y los cambios esclerodermiformes parecen presentarse con mayor frecuencia en la PCT³. Los valores de porfirinas en plasma (principalmente uroporfirina y

porfirina heptacarboxílica) pueden encontrarse elevados en pacientes con insuficiencia renal sin lesiones cutáneas, debido a una excreción inadecuada y a un aclaramiento renal ineficaz. Esta elevación es más frecuente en los pacientes en hemodiálisis que en los tratados mediante sistemas de diálisis peritoneal continua ambulatoria⁷, probablemente por un peor aclaramiento de moléculas de mayor peso molecular (como las porfirinas) mediante el primer sistema^{8,9}. La diferenciación entre porfiria y pseudoporfiria requiere la determinación de porfirinas en plasma, orina y heces. Los valores de estas se encontrarán muy elevados y mantendrán una proporción característica (uroporfirina:coproporfirina de 4:1, invertida con respecto a los individuos sin enfermedad) en la PCT y rebasarán ligeramente los límites de la normalidad en los casos de pseudoporfiria¹⁰⁻¹³.

En la PCT se observa de forma característica una excreción aumentada de uroporfirinas I y III y de porfirinas heptacarboxiladas en orina y de isocoproporfirina y porfirinas de 5, 6 y 7 grupos carboxilo en heces¹⁰. La detección de porfirinas en plasma se realiza mediante barrido fluorimétrico, que determinará la aparición de un pico de fluorescencia cuyo punto máximo se situará entre los 618 y los 622 nm en la PCT. El estudio de porfirinas en orina y heces se realiza mediante cuantificación espectrofotométrica⁹.

Los hallazgos histopatológicos de ambas entidades son comunes⁶ e incluyen la presencia de ampollas subepidérmicas, hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis y engrosamiento de los vasos de la dermis superior. La presencia de vasos engrosados hialinizados con material PAS+ en la pared, la esclerosis del colágeno dérmico y los cuerpos citoides (*caterpillar bodies*) se presentan con mayor frecuencia en la porfiria. La inmunofluorescencia indirecta resulta generalmente negativa. Mediante inmunofluorescencia directa pueden observarse depósitos granulares de IgG, IgM y C3 principalmente en la unión dermoepidérmica y en los vasos de la dermis superior³.

El diagnóstico diferencial debe plantearse principalmente con la pseudoporfiria, otras enfermedades ampollosas (penfigoide ampoloso) y reacciones de fototoxicidad. El tratamiento de la porfiria en los pacientes con IRC resulta controvertido, puesto que la frecuente existencia de anemia crónica contraindica inicialmente la realización de flebotomías. Existen sin embargo autores que consideran adecuado el tratamiento de la PCT mediante flebotomías periódicas si los valores de hemoglobina se mantienen por encima de 10 g/dl, asociando dosis variables de eritropoyetina en caso de que la hemoglobina se encuentre por debajo de dicho nivel¹⁴⁻¹⁶.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harber LC, Bickers DR. Porphyria and pseudoporphyria. *J Invest Dermatol.* 1984;82:207-8.
2. Anderson CD. Haemodialysis photosensitivity. *Photodermatology.* 1989;6:107-9.
3. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:100-6.
4. Gibson GE, McGinnity E, McGrath P, et al. Cutaneous abnormalities and metabolic disturbance of porphyrins in patients on maintenance haemodialysis. *Clin Exp Dermatol.* 1997;22:124-7.
5. Tercedor J, López Hernández B, Ródenas JM. Bullous dermatosis of end-stage renal disease and aluminium. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1079-84.
6. Poh-Fitzpatrick MB, Masullo AS, Grossman ME. Porphyria Cutanea Tarda associated with chronic renal disease and hemodialysis. *Arch Dermatol.* 1980;116:191-5.
7. Barco L, Iglesias C, Umar T. Pseudoporfiria en paciente hemodializada. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:522-4.
8. Seubert S, Seubert A, Rumpf KW, Kiffe H. A porphyria cutanea tarda-like distribution pattern of porphyrins in plasma, hemodialysate, hemofiltrate and urine of patients on chronic hemodialysis. *J Invest Dermatol.* 1985;85:107-9.
9. Lagartera L, Fontanellas A, Muñoz-Ribero MC, Navarro S, Enríquez de Salamanca R. Aproximación de laboratorio al diagnóstico y tipificación de una porfiria. *An Med Interna.* 2000;17:609-13.
10. Glynne P, Deacon A, Goldsmith D, Pusey C, Clutterbuck E. Bullous dermatoses in end-stage renal failure: porphyria or pseudoporphyria? *Am J Kidney Dis.* 1999;34:155-60.
11. Hindmarsh JT, Oliveras L, Greenway DC. Plasma porphyrins in the porphyrias. *Clin Chem.* 1999;45:1070-6.
12. Topi GC, Gandolfo LD, De Costanza F, Cancarini GC. Porphyria and pseudoporphyria in hemodialyzed patients. *Int J Biochem.* 1980;12:963-7.
13. Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, Tefferi A, Daniel Su WP. Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:488-92.
14. Hannoud S, Senouci K, Sbai M, et al. Porphyria cutanea tarda in a hemodialysed patient with hepatitis C virus infection: efficacy of treatment with small repeated phlebotomies. *Rev Med Interne.* 2004;25:306-9.
15. Shieh S, Cohen JL, Lim HW. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:645-52.
16. Kelly MA, O'Rourke KD. Treatment of Porphyria cutanea tarda with phlebotomy in a patient on peritoneal dialysis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:336-8.