

Porfiria cutánea tarda: su asociación con HIV. Presentación de 4 pacientes

Porphyria cutanea tarda: associated with HIV. Report of 4 cases

Paola Salazar,¹ Estefanía Cesaroni,² Miguel Allevato³ y Mario Marini⁴

RESUMEN

La porfiria cutánea tarda (PCT) es la porfiria más frecuente. Es causada por el déficit de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa hepática (URO-D). Se presenta en personas adultas, con manifestaciones clínicas dermatológicas localizadas en áreas fotoexpuestas. En los últimos años se ha incrementado el número de pacientes de PCT asociado a HIV. En estos pacientes, el inicio de las manifestaciones clínicas de PCT se produce a una edad más temprana, comprendida entre los 20 y 50 años, y la expresión clínica es más severa que en aquellos seronegativos. Se encuentra aún en discusión si el HIV está directamente relacionado con la aparición de PCT o si la concomitancia de otros factores desencadenantes, frecuentes en estos pacientes, como el VHC, las drogas hepatotóxicas y el alcoholismo, son las causas principales. Presentamos 4 pacientes con PCT asociada a HIV (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(2): 30-35).

Palabras clave:

porfiria cutánea tarda, HIV, porfiria cutánea tarda asociada al HIV.

ABSTRACT

Porphyria cutanea tarda (PCT) is the most frequent type of porphyria. It is caused by the deficiency of the hepatic enzyme uroporphyrinogen decarboxylase. It occurs in adults with dermatologic manifestations located in sun exposed areas. In the last years the number of patients with PCT associated with HIV has increased. In these patients the initial manifestations occur at younger ages, between ages 20 and 50, and the clinical manifestations are more severe than in those patients not immunocompromised. It is still under discussion whether HIV is directly linked with the occurrence of PCT, or if other factors such as Hepatitis C, hepatotoxic drugs or alcoholism, are the primary causes. We present four patients with PCT associated to HIV (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(2): 30-35).

Keywords:

porphyria cutanea tarda, HIV, porphyria cutanea tarda associated with HIV.

Fecha de recepción: 07/09/2011 | Fecha de aprobación: 13/11/2011

¹ Médica becaria

² Jefe de Residentes y Concurrentes

³ Jefe de la División

⁴ Profesor titular a cargo de la cátedra de Dermatología (UBA)

Hospital de Clínicas José de San Martín, Cátedra y División de Dermatología (UBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Cátedra y División de Dermatología Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 4º piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, catedradermatologia@hotmail.com

Introducción

La porfiria cutánea tarda (PCT) es la porfiria más frecuente. Es causada por el déficit de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa hepática (URO-D). Existen tres formas de presentación, el tipo I (esporádica o adquirida) y los tipos II y III (familiar o hereditaria). El tipo I corresponde al 85% de los pacientes. El déficit enzimático se encuentra restringido al hígado y se observa con mayor frecuencia en varones de entre 40 y 60 años. El tipo II, con menor número de casos, se hereda en forma autosómica dominante, con baja penetrancia, y la actividad enzimática está reducida aproximadamente un 50% en todos los tejidos. La manifestación de la enfermedad depende de la predisposición genética, donde existe una mutación de carácter homocigoto C282Y y heterocigoto H63D y C282Y en el gen HFE de la hemocromatosis, y a factores desencadenantes como el alcohol, estrógenos, sobrecarga de hierro e infecciones virales (hepatitis C y HIV). El tipo III es una forma hereditaria, menos frecuente, en el cual el déficit enzimático se localizaría solamente en el hígado, como en las formas adquiridas, pero existe una historia familiar, y puede estar implicado otro gen.¹⁻³ Motiva esta publicación el estudio de 4 pacientes con PCT asociada a HIV. Se discute la vinculación etiopatogénica entre PCT, HIV y otros factores.

Casuística

Se presentaron 4 pacientes con PCT, 3 de ellos con antecedentes conocidos de HIV y uno con diagnóstico posterior al hallazgo de la enfermedad. Todos manifestaron lesiones similares de PCT en la piel. A la totalidad de ellos se les solicitó un laboratorio de rutina, serologías para HIV, HCV, HBV, dosaje de porfirinas en sangre y orina, y recuento de CD4. Se detallan a continuación los antecedentes personales, hábitos tóxicos, valores de laboratorio y tratamiento instaurado (tabla 1).

Antecedentes patológicos personales

Caso 1: HIV diagnosticado hace 9 años; en la actualidad, en tratamiento con estavudina, abacavir y efavirenz. Caso 2: HIV diagnosticado hace 13 años; en tratamiento con 3TC, darunavir, ritonavir y tenofovir. Caso 3: HIV diagnosticado hace 10 años; en tratamiento con 3TC, AZT y ritonavir. Depresión medicada con clonazepam y fluoxetina. Caso 4: no refiere antecedentes previos a la consulta. Durante su estudio se detectó que es HIV positivo.

Al examen físico dermatológico todos presentaron fotosensibilidad, aumento de vello facial e hiperpigmentación malar. En dorso de manos, ampollas de contenido seroso, erosiones y costras, además de máculas cicatrizales hipo e

TABLA 1. RESUMEN DE PACIENTES 1 A 4

Paciente	1	2	3	4
Sexo/edad	M/39	M/59	F/52	F/45
Hábitos	Alcoholismo Drogadicción	Niega	Tabaquismo Alcoholismo	Niega
Laboratorio	GOT:60 GPT:75 Resto normal	GOT:66 GPT:90 Resto normal	GOT: 35 GPT: 58 Resto normal	HTO: 34% GOT: 76 GPT: 55 G-GT: 76 Resto normal
Porfirinas en orina	12.750 ug/l (VR: 250 ug/l) 6,66	10.691 7,43	5.363 6,11	6.525
IFP	(VR:1,30)			Dato no disponible
Serologías	ELISA x 2 y Western Blot: positivo. HCV (IgG): positivo	Positivo HCV (IgG): negativo	Positivo HCV (IgG): negativo	Positivo HCV (IgG): negativo
CD4	375/ml	288/ml	Dato no disponible	188/ml
Tratamiento	Hidroxicloroquina 125 mg 2v sem HAART	Hidroxicloroquina 125 mg 2v sem HAART	Hidroxicloroquina 125 mg 2v sem HAART	Cloroquina 200 mg 2v sem HAART

Abreviaturas

PCT: porfiria cutánea tarda

PCT I: porfiria cutánea tarda tipo I

PCT II: porfiria cutánea tarda tipo II

PCT III: porfiria cutánea tarda tipo III

HIV: virus de inmunodeficiencia humana

URO-D: uroporfirinógeno decarboxilasa hepática

HCV: virus de la hepatitis C

HBV: virus de la hepatitis B

HAART: terapia antirretroviral

IFP: índice de porfirinas plasmáticas

hiperpigmentadas, y algunos quistes de millium (fotos 1 a 6) (tabla 1).

Discusión

Wissel. *et ál.*⁴ describieron en 1987 los primeros pacientes con PCT e infección por HIV. Desde entonces, se han publicado múltiples casos donde se observa esta asociación. No se ha podido determinar aún una relación directa entre HIV y PCT. Se desconoce si la relación es casual o causal. La expresión de PCT ocurre en personas predispuestas ante la exposición a diferentes agentes precipitantes. El defecto genético enzimático (PCT II) de la URO-D o la reducción de su actividad (PCT I) no sería suficiente para desarrollar la clínica, sino que sería la influencia de factores externos e internos como el alcohol, los estrógenos, la sobrecarga de hierro, el HCV y en menor medida el HBV,^{1,3,5-8} que actuarían en forma sinérgica. En relación con el HIV, su rol patogénico ha sido muy discutido. Los pacientes HIV positivos, con frecuencia presentan hábitos de riesgo (adicciones como el alcohol, las drogas y la conducta sexual), los cuales podrían contribuir al desarrollo de PCT, así como la portación del virus de la hepatitis B y C.^{1,3,6} Existen varias opiniones. Méndez *et ál.*⁸, por ejemplo, sostiene que el 90% de sus pacientes presenta abuso de alcohol e infección con el virus de la hepatitis C, y sugiere que el desarrollo de PCT no tiene una relación directa con el HIV, sino con aquellos otros factores. Por otra parte, se propone también al HIV como un factor desencadenante de PCT, en analogía con los HCV-HBV.^{5,9,10} Drobacheff *et ál.*⁶, en su serie de 11 pacientes con HIV-PCT, concluyen que la presencia de agentes hepatotóxicos, en particular el HCV, alcoholismo y las drogas utilizadas para la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas en estadios de sida, podrían ser los gatillantes para la aparición de PCT. A pesar de la existencia de contradicciones, se han propuesto diversos mecanismos para explicar el papel patogénico del HIV en el desarrollo de PCT. Algunas de las endotoxinas que producen los microorganismos que causan infecciones oportunistas en los pacientes con sida, podrían bloquear el citocromo P450 y alterar la síntesis del Hem.⁴ Otros mencionan que la deficiencia de glutatión, la cual se ha descrito en pacientes con HIV, contribuye al incremento de hierro ligado a la URO-D hepática. También se ha sugerido que la PCT es el resultado de un metabolismo anormal de hormonas endógenas, descrito en individuos con HIV, el cual generaría un exceso relativo de estrógenos producto de un hipogonadismo central y de niveles anormales de cortisol.^{1,11,12} Finalmente, según Fuchs¹³ la estimulación crónica del sistema inmunológico podría conducir a una alteración del metabolismo de las porfirinas. Sin embargo, se han encontrado descripciones de pacientes que no mostraban ningún factor desencadenante¹²⁻¹⁵ y que presentan PCT, como observamos en nuestra casuística (2 pacientes).

Los grupos más afectados con esta asociación son hombres, menores de 40 años, homosexuales y drogadictos endovenosos; en menor proporción, los heterosexuales hemofílicos y receptores de transfusiones; en su gran mayoría, con significativo consumo étílico.¹ La relación entre hombres y mujeres, en la población con PCT, portadores de HIV, es significativamente mayor (30:1) que en el grupo no portador (4:1).^{3,11} En la gran mayoría de los pacientes se describe la aparición de PCT en estadios tardíos de la infección por HIV, con niveles inferiores a 200 linfocitos CD4 y con una carga viral superior a las 30.000 copias.^{10,12,15-18} Scanell relata 7 casos donde la PCT precede en por lo menos 6 meses la aparición del sida y propone que existe una relación entre el HIV, la enfermedad hepática, el metabolismo de las porfirinas y la progresión a la etapa sida.¹⁵

El diagnóstico de la PCT puede ser previo o posterior al del HIV; en algunos casos, existe una aparición simultánea de ambos procesos.^{1,5,6,9,11-14,17} El tratamiento consiste en mantener las medidas generales, como evitar la exposición solar y utilizar pantallas protectoras, eliminar el consumo de alcohol, estrógenos, hierro y ciertos medicamentos. Es fundamental tratar patologías virales asociadas, como el HIV o la hepatitis C.^{1,19} La terapia HAART ha logrado mejorar las lesiones cutáneas de algunos pacientes con PCT y HIV, hecho que avalaría

una relación directa entre este virus y la PCT. Se ha observado que dichas lesiones reaparecen al suspender la medicación.²⁰

Conclusión

Presentamos 4 pacientes con PCT y HIV. Dos de éstos no manifestaban hábitos de riesgo para PCT; por lo tanto, consideramos que si bien se encuentra aún en discusión el papel patogénico directo del HIV en el desarrollo de PCT, no debemos ignorar las publicaciones existentes similares a la nuestra que lo avalan. Debido al escaso número de publicaciones encontradas de pacientes con PCT y HIV hasta el momento, sería deseable obtener una muestra de mayor tamaño con el ajuste de aquellas variables que conocemos se asocian a PCT; así se podría discernir el papel real del HIV en esta patología. De todas maneras, es recomendable solicitar serologías para HIV y hepatitis C en pacientes con diagnóstico de PCT, sin desencadenantes conocidos, en ausencia de antecedentes familiares de PCT.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de las doctoras Lucila Donatti y Juliana Martínez Del Sel.



Foto 5 (paciente 5). Dorso de manos con algunas ampollas, escoriaciones, cicatrices hipo e hiperpigmentadas y algunos quistes de millium.

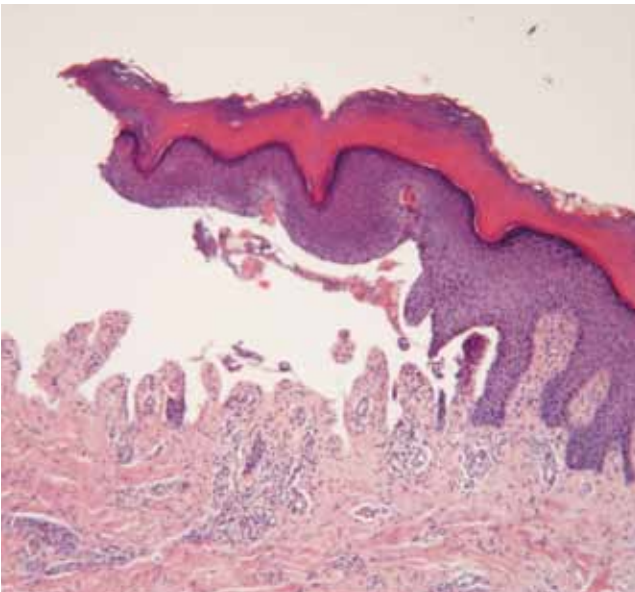


Foto 6. Cortes histológicos con hematoxilina-eosina; muestran una ampolla subepidérmica, sin fenómenos inflamatorios. Nótese en dermis papilar, a nivel del desprendimiento, una proyección de aspecto papilar hacia la luz de la ampolla con vasodilatación y engrosamiento.

Bibliografía

1. Buonsante M.E. Porfiria cutánea tarda, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 22-34.
2. Iribas J.L., Weidmann J., Reyes M.A., Korol V. et al. Porfiria cutánea tardía, reporte de 5 casos, *Rev. Argent. Dermatol.*, 2008, 89: 45-52.
3. Melito V.A., Parera V.E., Rossetti M.V. y Batlle A. Manifestación de porfiria cutánea tardía en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, *Acta Bioquím. Clin. Latinoam.*, 2006, 40: 29-34.
4. Abalde T., Sánchez-Aguilar D., Toribio J. Porfiria cutánea tarda y sida, *Actas Dermosifiliogr.*, 1999, 90: 583-586.
5. Parera V., Mendez M., Melito V., Stella A.M. et al. Acerca de diecisiete pacientes con virus de inmunodeficiencia humana que desarrollaron porfiria cutánea tardía, *Rev. Argent. Dermatol.*, 1996, 76: 230-235.
6. Drobacheff C., Derancourt C., Van Landuyt H., Devred D. Porphyria cutanea tarda associated with human immunodeficiency virus infection, *Eur. J. Dermatol.*, 1998, 8: 492-496.
7. Troya de Martin M., Bosch García R.J., Fernández Melendez F., Gálvez Aranda M.V. et al. Porfiria cutánea tarda y sida: presentación de tres casos y revisión de la literatura, *Actas Dermosifiliogr.*, 1994, 85: 621-627.
8. 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 population, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 57: 417-424.

9. Roustan G., Hospital M., López Redondo M.J., Schoendorff F. *et ál.* Porfiria cutánea tarda e infección por HIV: estudio clínico-patológico de dos casos, *Actas Dermosifiliogr*, 1991, 82: 443-446.
10. Castanet J., Lacour J., Bodokh I., Bekri S. *et ál.* Porphyria cutanea tarda in association with immunodeficiency virus infection: Is it related to hepatitis C virus infection?, *Arch. Dermatol.*, 1994, 130: 664-665.
11. Blauvelt A., Ross Harris H., Hogan D.J., Jiménez-Acosta F. *et ál.* Porphyria cutanea tarda and immunodeficiency virus infection, *Int. J. Dermatol.*, 1992, 31: 474-479.
12. El Sayed F., Viraben R., Bazex J., Gorguet B. Porphyrie cutanee tardive et infection a HIV-1, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1993, 120: 455-457.
13. Fuchs D., Artner-Dworzake E., Hausen A., Reibnegger G., *et ál.* Urinary excretion of porphyrins is increased in patients with HIV-1 infection. *AIDS* 1990; 4: 341-344.
14. Hogan D., Card R.T., Ghadially R., McSheffry J.B. *et ál.* Human immunodeficiency virus infection and porphyria cutanea tarda, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 20: 17-20.
15. Scannell K. Porphyria cutanea tarda and acquired immunodeficiency syndrome: case reports and literature review, *Arch. Dermatol.*, 1990, 126: 1658-1859.
16. Echeverria C., Politi A., Mackintosh R., Stengel F.M. Porfiria cutánea tarda (PCT) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Implicaciones patogénicas, *Med. Cután. Iber. Lat. Am.*, 1999, 27: 197-200.
17. Maureen G., Conlan M.D., Keith W. Porphyria cutanea tarda in association with human immunodeficiency virus infection in a hemophiliac, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 26: 857-859.
18. Boisseau A.M., Couzigou P., Forestier J.F., Legrain V. *et ál.* Porphyria cutanea tarda associated with human immunodeficiency virus infectio. A study of four cases and review of the literature. *Dermatologica*, 1991, 182: 155-159.
19. Damonkos A., Arnold H.L., Odom R.B. Errores del metabolismo, en Andrews G. *Tratado de Dermatología*, 3º edición, Salvat, Barcelona, España. 1999. 745-752.
20. Rich J.D., Mylonakis E., Nossa R., Chapnick R. Highly active antiretroviral therapy leading to resolution of porphyria cutanea tarda in a patient with AIDS and hepatitis C, *Dig. Dis. Sci.*, 1999, 44: 1034-1037.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

* CASO CLÍNICO



Victoria Rodríguez Estoup, Fernanda Oria y Marisa Seewald

Paciente de sexo femenino, de 26 años de edad, sin antecedentes de relevancia, que presenta una lesión tumoral congénita, asintomática, sobrelevada, translúcida, levemente eritematosa, con múltiples vesículas en su superficie, de aproximadamente 2 por 5 mm de diámetro, localizada en abdomen, de la cual dreña material seroso en forma intermitente.



Figura 1.



Figura 2.

¿Cuál es el diagnóstico de la lesión?

- a. Herpes simplex
- b. Carcinoma espinocelular
- c. Linfangioma congénito
- d. Linfangiosarcoma
- e. Dermatofibrosarcoma protuberans

¿Qué estudios complementarios solicitaría para arribar al diagnóstico?

- a. Citología de Tzank
- b. Biopsia de piel por punch
- c. Losange de piel y subcutáneo
- d. Radiografía abdominal
- e. Inmunofluorescencia directa

Marque la/s respuesta/s correcta/s:

- a. Se puede asociar a lesiones en órganos internos
- b. Puede exudar un líquido rojo o blanco lechoso de forma espontánea o posterior a un traumatismo
- c. Su etiología es adquirida y se relaciona con procesos infecciosos, principalmente virales
- d. Es una neoplasia vascular linfática congénita
- a + b + c son correctas

¿Qué tratamiento/s consideraría?

- a. Resección completa con márgenes libres de lesión tumoral
- b. Sólo requiere tratamiento cuando haya extensión en profundidad y compromiso de órganos internos
- c. Se trata con aciclovir 200 mg 5 veces al día VO durante 7 días
- d. Resección quirúrgica de las cisternas profundas para evitar recidivas
- e. b + d son correctas

La solución, en la pág. 66