

Caso clínico

Porfiria cutánea tarda en pacientes tratados con hemodiálisis

Malynahi Libertad Tapia Juárez,* Sagrario Hierro Orozco,** Lucía Achell Nava,*** Víctor Jaimes Hernández***

RESUMEN

Las porfirias son el resultado de la alteración específica enzimática de la vía de biosíntesis del grupo hemo. El origen de la porfiria cutánea tarda en pacientes hemodializados es multifactorial; la predisposición genética y algunos factores exógenos que contribuyen al daño hepático pueden tener un papel importante en su aparición. Se comunica el caso de una mujer de 37 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y lupus eritematoso sistémico que tenía nefropatía lúpica. Se le inició manejo sustitutivo con hemodiálisis, y dos años después sufrió porfiria cutánea tarda.

Palabras clave: porfiria cutánea tarda, hemodiálisis.

ABSTRACT

Porphyrias are caused by specific enzymatic alteration of the biosynthesis pathway of the heme group. Porphyria cutanea tarda in hemodialyzed patients is multifactorial, mainly due to genetic predisposition and some exogenous factors that contribute to hepatic damage. We present the case of a 37-year-old female with history of diabetes mellitus, systemic arterial hypertension and systemic lupus erythematosus who suffered lupoid nephropathy requiring hemodialysis, and porphyria cutanea tarda two years later.

Key words: porphyria cutanea tarda, hemodialysis.

La porfiria cutánea tarda es la afección más común en del grupo de las porfirias. Su incidencia es de uno por cada 25,000 pacientes en Estados Unidos. Predomina en varones, sobre todo en los que padecen insuficiencia crónica y reciben tratamiento con hemodiálisis (1.2 a 18%). Es causada por un defecto cuantitativo o cualitativo de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa; se manifiesta en pacientes que tienen una actividad menor a 20% de dicha enzima. La fisiopatología

aún no es bien entendida, pero se cree que su origen es multifactorial.¹⁻³

Las manifestaciones cutáneas son espontáneas o provocadas por traumatismos, principalmente en áreas fotoexpuestas, y son: eritema, edema, fragilidad cutánea, formación de vesículas y ampollas tensas de contenido claro o serohemorrágico, erosiones, úlceras con cicatrices atróficas secundarias, milia, máculas hipo o hiperpigmentadas, prurito y conjuntivitis hiperémica y cutis romboidal; es frecuente la hipertrichosis en la región malar, temporal o periorbital. Casi todos los pacientes tratados con hemodiálisis sufren alguna alteración cutánea.^{1,3} En 1975, Gilchrist registró la primera dermatosis ampollosa en pacientes tratados con hemodiálisis que mostraban una elevación moderada de las concentraciones de porfiria en la sangre, cuyas lesiones cutáneas eran indistinguibles de la porfiria cutánea tarda. Cuando no hay aberración en el metabolismo de las porfirinas, se le designa pseudoporfiria, porfiria cutánea tarda *like* o con el término clínico de dermatosis ampollar de hemodiálisis en el estadio terminal de la enfermedad renal, generalmente afecta a pacientes que reciben tratamientos prolongados de cinco a siete años.^{1,4,5}

El principal mecanismo para la aparición de este padecimiento en pacientes tratados con hemodiálisis es la falta

* Residente de primer año de dermatología.

** Jefe del Servicio de Dermatología.

*** Médico adscrito al Servicio de Dermatología.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Malynahi Libertad Tapia Juárez. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: malyta_@hotmail.com

Recibido: enero, 2012. Aceptado: junio, 2012.

Este artículo debe citarse como Tapia-Juárez ML, Hierro-Orozco S, Achell-Nava L, Jaimes-Hernández V. Porfiria cutánea tarda en pacientes tratados con hemodiálisis. Dermatol Rev Mex 2012;56(5):318-322.

www.nietoeditores.com.mx

de eficiencia en la excreción urinaria de porfirinas, lo que reduce su aclaramiento y afecta la síntesis hemohepática.⁴⁻⁶ La hemodiálisis disminuye a casi la mitad las concentraciones de porfirinas en plasma; sin embargo, se ha descrito que los procedimientos estándar son insuficientes para la remoción de precursores o porfirinas plasmáticas, así como para aclarar las uniones a proteínas plasmáticas o “medias moléculas”. Específicamente, existe evidencia de que la uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) eritrocitaria y el ácido aminolevulínico (ALAD) están inhibidos en dicho tratamiento, lo que ocasiona hiperporfirinemia con o sin déficit enzimático, y depósitos en la piel que inducen manifestaciones cutáneas tras la exposición a la luz solar.^{2,3,5} Se clasifican en tipo 1, adquirida o forma esporádica, en donde la alteración en la enzima se debe a un defecto cualitativo y está limitada al hígado; y tipo 2, familiar o hereditaria, donde hay un defecto cuantitativo hepático y extrahepático.²

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años de edad, quien refirió la aparición de múltiples lesiones diseminadas a la cara y los dos tercios inferiores de las extremidades superiores, que relacionó con la exposición a la luz solar. Las lesiones eran redondeadas e hiperocrómicas, de 0.5 a 1 cm, bien delimitadas, de color marrón claro a oscuro; otras lesiones tenían bordes bien definidos de color eritematoso, rosa intenso, de 0.5 cm, y costras hemáticas y zonas de desepitelización en la superficie, alternadas con vesículas de 3 a 5 mm, de contenido claro, algunas con techo colapsado (Figuras 1, 2 y 3). La paciente era originaria de Acapulco, Guerrero, soltera, católica, licenciada en derecho, y tenía antecedentes familiares por la rama materna de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. En 1994 se le diagnosticó lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica grado IV, hasta el momento sin indicios de actividad; en 1999 se le detectó hipertensión arterial sistémica y en 2004 diabetes mellitus tipo 2. En marzo de 2007, requirió manejo sustitutivo con hemodiálisis, y un año después se le diagnosticó síndrome de Cushing iatrogénico y dislipidemia, que fue concomitante con hiperfosfatemia resistente e hipertiroidismo secundario severo. Se cuantificaron las porfirias séricas, cuyos resultados fueron: uroporfirinas 238 µg/L, hepta-carboxilada 120 µg/L y porfirinas totales 3,766 µg/L, y se hizo una biopsia de piel (Figuras 4, 5 y 6) que corroboró el diagnóstico.



Figura 1. Aspecto general de las lesiones hiperpigmentadas faciales.

DISCUSIÓN

Ocho son las enzimas implicadas en la biosíntesis del grupo hemo, la cual inicia en la mitocondria con glicina y succinil Co A, en donde participa la primera enzima: ALAS (5-ácido aminolevulínico sintetasa), codificada por dos genes, el eritroide (ALAS1, en el cromosoma X) y la ubiquitina (ALAS2, en el cromosoma 3). Esta última tiene como función ser la limitadora de la velocidad de producción de hemo por retroalimentación negativa en el hígado; en las células eritroides es regulada durante la diferenciación eritroide en respuesta de la eritropoyetina. Después de tres etapas citoplasmáticas, el paso final de formación toma lugar nuevamente en la mitocondria. La síntesis de hemo se lleva a cabo para participar en reacciones respiratorias y de oxidorreducción, principalmente en células eritropoyéticas para la formación de hemoglobina, y en el parénquima del hígado para la



Figura 2. Acercamiento de las lesiones hiperpigmentadas y zonas de despigmentación.



Figura 3. Despigmentación periungueal.

síntesis de citocromos y hemoproteínas. Las porfirias son el resultado de la alteración específica enzimática de la vía de biosíntesis del grupo hemo; a menudo se clasifican en hepáticas o eritropoyéticas, de acuerdo con el órgano en el cual se acumulan los precursores de

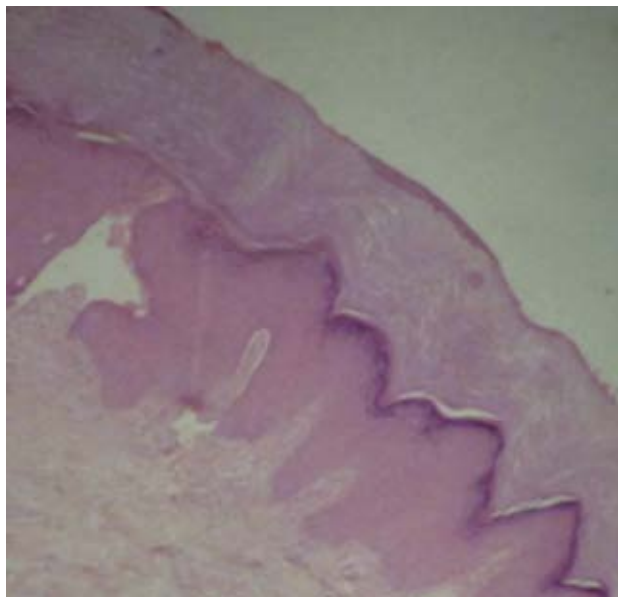


Figura 4. Ampolla en el dorso de la mano. Se observa en un extremo una ampolla subepidérmica con proyección de la papila al interior, sin infiltrado inflamatorio. (Biopsia de piel H&E 10x.)

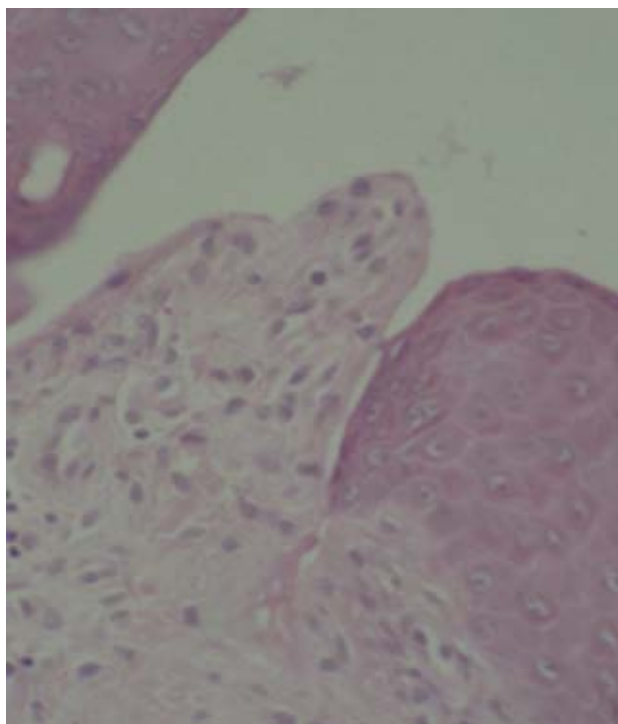


Figura 5. Ampolla con rigidez de la papila, con proyección al interior de la misma. (H&E 40x.)

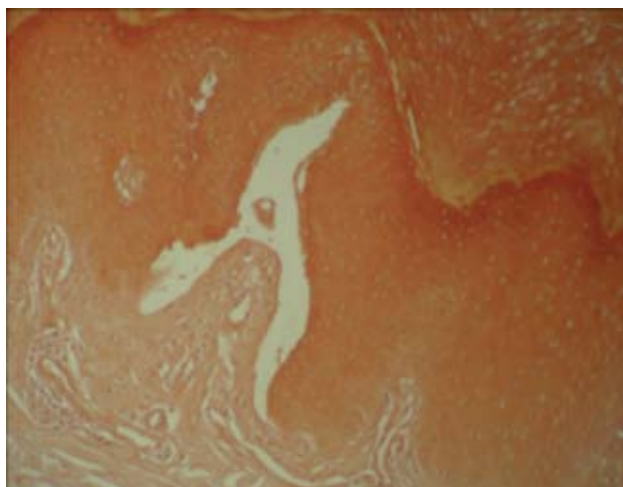


Figura 6. Ampolla subepidérmica y proyección papilar, ausencia de infiltrado inflamatorio. (Rojo congo 20x.)

hemo.⁷ Específicamente, en la porfiria cutánea tarda hay deficiencia de la quinta enzima de la síntesis de hemo, la uroporfirinógeno descarboxilasa, lo que provoca acumulación y excreción de porfirinas policarboxiladas.¹ Éstas son moléculas cuyo anillo estructural absorbe la luz visible, generando estados de excitación, por lo que las concentraciones excesivas de porfirinas expuestas a la luz solar producen radicales libres con peroxidación de lípidos, lo cual induce una reacción de fototoxicidad en la piel. El tipo de daño celular depende de la solubilidad de porfirinas de cada tejido.⁸

En algunos pacientes existe un decremento de la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa por mutación en los alelos programados para dicha enzima, sobre todo si están genéticamente predispuestos; sin embargo, su inhibición puede deberse a la azoemia por subutilización y acumulación, e incrementa las concentraciones en el plasma de porfirinas policarboxiladas, coproporfirina y protoporfirina, elevando, a su vez, la actividad de 5-ácido aminolevulínico sintetasa, que es una limitante de velocidad de la biosíntesis de hemo. Se ha observado que en pacientes con insuficiencia renal crónica o deterioro renal severo, reciban o no tratamiento de hemodiálisis, hay una disminución de la actividad de ácido aminolevulínico, lo que hace suponer que probablemente sea producido en la corteza renal, así como una inhibición de la misma por factores urémicos séricos.^{1,2,6} De hecho, cualquier hepatopatía o lesión parenquimatosa puede disminuir la actividad del uroporfirinógeno descarboxilasa y generar estados que

incrementan la biosíntesis de hemo por sobresaturación de receptores enzimáticos defectuosos, inhibición directa de enzimas, liberación de radicales libres y metabolitos tóxicos mediante la activación del sistema citocromo P450 y aumento de hierro por metabolismo anormal; esto potencia el riesgo de padecer porfiria cutánea tarda. La administración de estrógenos en terapia sustitutiva, la exposición a pesticidas (hexaclorobenzeno), la hemocromatosis, las altas concentraciones de aluminio sérico e infecciones virales como las causadas por el VIH y el virus de la hepatitis C, se consideran factores desencadenantes o precipitantes de un defecto enzimático latente y el origen de la expresión clínica de la porfiria cutánea tarda.^{2-4,6,9,10} Se han descrito otras asociaciones, como el tratamiento con eritropoyetina de flujo alto, hemofiltración y transfusión de plasma.⁵

Sin embargo, uno de los factores precipitantes más importantes de este padecimiento durante el tratamiento con hemodiálisis es la perturbación del metabolismo del hierro, ya que se encuentran alteraciones incluso en 80% de los casos, por lo que la terapia con hierro oral o parenteral o las hemotransfusiones repetidas generan una sobrecarga de hierro o siderosis que provoca disfunción hepatocelular mediante un proceso reversible dependiente de hierro que inactiva o inhibe de forma directa la uroporfirinógeno descarboxilasa hepática por mecanismos oxidativos, e incrementa la producción *de novo* de porfirinas, contribuyendo a la expresión fenotípica o exacerbación de la enfermedad. Existe una relación causal entre la magnitud de depósitos de hierro y el grado de manifestaciones clínicas.^{1-5,10}

El diagnóstico en pacientes renales debe realizarse por cuantificación serológica. La relación entre uroporfirina y porfirina heptacarboxilada en plasma mayor a 8 en pacientes tratados con hemodiálisis excluye la porfiria cutánea tarda verdadera.^{3,5}

El tratamiento no está estandarizado; sin embargo, deben evitarse los posibles factores precipitantes. El manejo clásico es el agotamiento de hierro mediante la flebotomía, aunque a menudo no es factible por la alta incidencia de anemia. Se ha utilizado la eritropoyetina para neutralizar el hierro y la desferroxamina para disminuir los depósitos de éste en el hígado. La cloroquina promueve la remoción de las porfirinas formando complejos hidrosolubles. Estas terapias se han administrado de manera combinada para la remisión rápida de la porfiria cutánea tarda.^{1,7,11} Se ha

demostrado una mejor remoción de porfirinas con hemodiálisis de membranas de flujo alto y alta eficiencia.¹²

CONCLUSIONES

El origen de la porfiria cutánea tarda en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis es multifactorial, aunque se considera que se debe a predisposición genética. Entre los principales factores se encuentra la disminución del aclaramiento urinario de porfirinas séricas y el hecho de que el tratamiento de hemodiálisis ha resultado insuficiente para removerlas; a su vez, el daño hepático en estos pacientes se debe primordialmente a la sobrecarga de hierro y a la infección por el virus de la hepatitis C, que pueden contribuir a la expresión del defecto enzimático latente o a la expresión fenotípica de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Thunell S, Harper P. Porphyrins, porphyrin metabolism, porphyrias. III. Diagnosis, care and monitoring in porphyria cutanea tarda-suggestions for a handling programme. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:561-580.
2. Ruggian J, Fishbane S. Porphyria cutanea tarda in a patient on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:7397-7402.
3. Labidi J. Porphyria cutanea tarda in a chronic hemodialysis patient. *Saudi Kidney Dis Transpl* 2010;21(5):919-922.
4. García Parrilla J, Ortega R, Pena ML, Rodicio JL, et al. Porphyria cutanea tarda during maintenance haemodialysis. *BMJ* 1980;280:1358.
5. McKane W, Green C, Farrington K. Porphyria cutanea tarda precipitated by intravenous iron in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1936-1938.
6. Gafter U, Mamet R, Korzets A, Malachi T, Schoenfeld N. Bullous dermatosis of end-stage renal disease: a possible association between abnormal porphyrin metabolism and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1787-1791.
7. Puy H, Gouya L, Deybach J. Porphyrias: Seminar. *Lancet* 2010;375:924-937.
8. Murphy GM. The cutaneous porphyrias: a review. *Br J Dermatol* 1999;140:573-581.
9. Castiella E, Zapata M. An analysis of HFE gene mutations, hepatitis viruses, alcohol intake, and other risk factors in 54 patients from Guipuzcoa, Basque Contry, Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(12):774-778.
10. Madhavi E, William L. Bullous skin lesions in a patient undergoing chronic hemodialysis. *Semin Dial* 2010;23(1):83-87.
11. Köstler E, Wollina U. Therapy of porphyria cutanea tarda. Review. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(3):377-383.
12. Carson R, Dunnigan EJ, DuBose TD, Goeger DE, Anderson KE. Removal of plasma porphyrins with high-flux hemodialysis in porphyria cutanea tarda associated with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1445-1450.