



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Revisión

Porfiria cutánea tarda

Porphyria cutanea tarda



Nicolás Moya Gonzalez^{a,*}, Valentina Vera Giglio^b y Fernando Valenzuela Ahumada^a

^aDepartamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^bDepartamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Introducción

Clinicamente las porfirias se pueden presentar como crisis porfíricas agudas, que pueden ser viscerales (digestivas o hepáticas) y/o neurológicas, o como fotosensibilidad e hiperfragilidad cutánea (porfirias cutáneas)¹. La porfiria cutánea tarda (PCT) es el tipo de porfiria más frecuente y se produce por el déficit en la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) en el hígado. Además, es el único tipo de porfiria que puede ser adquirido y se caracteriza por presentar una buena respuesta al tratamiento médico². En el siguiente texto les presentamos una revisión actualizada sobre diversos aspectos de la PCT.

Prevalencia y epidemiología

Se ha reportado que en la práctica dermatológica la PCT es el tipo más común y representa el 80-90% de los pacientes con porfiria³. Tiene una prevalencia media estimada de uno por 25.000 habitantes en EE. UU., pero es variable entre distintas zonas geográficas. En la República Checa y Eslovaquia la prevalencia es de uno por 5.000 y en Noruega la prevalencia es de uno por 100.000 habitantes⁴. En Chile se han identificado la mayoría de las variedades de porfiria, siendo diagnosticada con mayor frecuencia la porfiria variegata (PV)⁵.

La PCT puede ser esporádica-adquirida (tipo I) o hereditaria-familiar (tipo II y III), con una relación de 4:1, aunque puede variar geográficamente³. Por ejemplo, en Noruega, el 53% de los casos diagnosticados de PCT son tipo II, cifra muy superior a la descrita del 20%. Investigaciones genéticas internacionales han estudiado la mutación de la UROD y su origen ha sido rastreado en Noruega, explicando la alta prevalencia de PCT tipo II en esta población⁶.

La relación hombre/mujer es de 1:1, con algunos estudios que sugieren predominio masculino, especialmente en la forma adquirida⁷.

Fisiopatología

La patogenia de la PCT es compleja; su característica principal es una disminución de la actividad enzimática de la UROD hepática, produciendo acumulación de porfirina y sus precursores, secundario a una noxa externa o adquirida que produce una inhibición de la función enzimática de la UROD. También existen causas genéticas como la mutación en el gen que codifica la UROD⁴.

Desencadenantes adquiridos

Diversas noxas o injurias externas generarían una inhibición de la actividad enzimática de la UROD presente en el hepatocito y no en otros tejidos del cuerpo. Dentro de estos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nicolasmoyag@gmail.com (N. Moya Gonzalez).

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; HEF, hemocromatosis; UROD, uroporfirinógeno-descarboxilasa; VHB, hepatitis B; VH, Chepatitis C; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; PCT, porfiria cutánea tarda.

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2018.12.008>

0213-9251/© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

el consumo de alcohol, el uso de estrógenos, la exposición a hidrocarburos aromáticos policlorados hepatotóxicos, el exceso de ingesta de hierro y el tabaquismo han demostrado ser factores externos que generarían inhibición de la UROD. Además, se ha descrito una asociación con algunos virus, como el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus y otros cuadros como la hepatitis sarcoidal, el lupus eritematoso y los tumores hepáticos⁸.

Una de las teorías que trata de explicar el rol de estos factores estresantes estaría relacionada con la sobrecarga de hierro en el hígado, producto de la disminución en la producción por parte del hepatocito de hepcidina, hormona encargada de la homeostasis del hierro. La hepcidina se encarga de bloquear a la ferroportina, principal transportador de hierro del enterocito y macrófagos hacia la circulación sistémica. Por ende, una disminución en las concentraciones de hepcidina aumenta la expresión de ferroportina, que produciría mayor absorción de hierro desde el intestino, junto con un aumento en la liberación de hierro desde los macrófagos, incrementando la ferremia, la saturación de transferrina y el depósito del exceso de hierro en el hígado y otros órganos. En el hígado la sobrecarga de hierro facilita la formación de especies reactivas de oxígeno tóxicas para el organismo, junto con la inhibición funcional de la actividad de la UROD^{8,9}.

Causa genética o hereditaria

Es vista en individuos con cuadros de PCT de tipo familiar, en los cuales existe una mutación heterocigota del gen que codifica la enzima UROD, ubicada en el cromosoma 1p34, la cual puede ser del tipo *missense*, *nonsense*, *frameshift* o *splice site mutations*. Esta se transmite de forma autosómica dominante con penetración incompleta¹⁰. Esta mutación genera una menor cantidad de la enzima UROD, aproximadamente el 50% de lo normal, tanto en el hígado como en otros tejidos, la cual se expresa desde el nacimiento.

En el caso de los pacientes que presentan mutaciones homocigotas (en ambos alelos) para el gen que codifica la UROD, estos presentan una actividad basal un 20% menor de la actividad enzimática normal, siendo diagnosticados como porfiria hepatoeritropoyética, los cuales presentan manifestaciones cutáneas durante la primera infancia y de mayor severidad que la PCT¹¹.

Inhibición funcional de la uroporfirinógeno-descarboxilasa y generación de porfirinas

Tanto los individuos con PCT adquirida como la familiar presentan inhibición de la función de la UROD. Esta enzima no es una enzima limitante de la velocidad de la biosíntesis del grupo hem, por lo tanto déficits leves de la actividad no producirán manifestaciones clínicas^{2,4}.

Cuando la actividad enzimática de la UROD hepática es menor al 20% de su actividad normal se genera una acumulación en el hígado de porfirinógenos altamente carboxilados, los cuales al oxidarse generan porfirinas hidrosolubles, principalmente uroporfirinas, que se eliminan predominantemente en la orina.

El exceso de porfirinógeno pentacarboxílico que se acumula es metabolizado excepcionalmente por la próxima enzima en la ruta biosintética del hemo, la coproporfirinógeno oxidasa, ocasionando la aparición de dehidro-isocoproporfirinógeno, que después de su oxidación genera porfirinas de la serie isocoproporfirinas, que se eliminan por las heces y son patognomónicas de los defectos de la UROD⁴.

Fotosensibilidad cutánea

Estas porfirinas además son transportadas a la piel, lugar en donde se produce una reacción fotosensibilizante frente a la exposición a rangos de longitud de onda cercanos a 400 nm, es decir, longitudes de onda dentro del espectro de radiación ultravioleta A y de luz visible. Estas longitudes de onda provocan que las porfirinas entren en un estado excitado y liberen fotones que activan el oxígeno en los tejidos a oxígeno singlete de mayor energía, lo que daña las proteínas, los lípidos y las membranas basales de las células. La activación del complemento, la degranulación de los mastocitos y los aumentos en los niveles del factor de crecimiento transformante-beta también pueden desempeñar un papel⁴.

Principales factores de susceptibilidad para porfiria cutánea tarda

Como hemos comentado, existen una serie de factores que perjudican la actividad enzimática de la UROD al promover la acumulación de hierro o el estrés oxidativo en los hepatocitos. Estos son comunes para todos los tipos de PCT, y a menudo es necesaria la presencia de más de uno de ellos para propiciar el cuadro clínico:

1. Hemocromatosis genética: 20% de los pacientes con PCT con ascendencia europea presentan una mutación homocigota del gen C282Y de la hemocromatosis (HEF), factor de riesgo independiente para el tipo de PCT.
2. Infecciones virales:
 - VHC: la PCT se presenta como una manifestación temprana de la infección.
 - VIH: La PCT se presenta como una manifestación tardía de la infección.
3. Alcoholismo y cirrosis hepática alcohólica.
4. Estrógenos orales.

En hombres los factores de riesgo más frecuentemente descritos son el abuso de alcohol y la infección por VHC, presentes en más del 50% de los casos. En mujeres la presencia de mutación de la UROD y el uso de estrógenos se asocian con mayor frecuencia¹².

A diferencia de las porfirias agudas intermitentes, en la PCT los medicamentos no suelen desencadenar las crisis, excepto en cierto grupo de pacientes en donde la enfermedad puede desencadenarse con el uso de estrógenos, además de la suplementación con hierro¹³.

Clasificación clínica de la porfiria cutánea tarda

Tipo I o forma esporádica-adquirida

Representa el 80% al 90% de los casos de PCT¹⁴. Se produce por la inhibición de la actividad de la UROD solo en el hepatocito, y es desencadenado por alguna noxa externa. Constitucionalmente la cantidad de UROD es normal.

Tipo II o forma hereditaria-familiar

Representa el 20% de los casos de PCT¹⁴. Existe una mutación heterocigota del gen de la UROD, tanto en los hepatocitos como en otros tejidos; esta se transmite de forma autosómica dominante. La mayoría de las personas con PCT tipo II están asintomáticas, ya que la enzima UROD se mantiene funcionando aproximadamente al 50% de lo normal⁴. Se requiere un menor grado de inactivación de la UROD para que aparezcan los síntomas, es por eso que los pacientes con PCT tipo II tienden a presentar síntomas cutáneos en edades más tempranas que los pacientes con PCT tipo I¹⁴.

Tipo III o forma hereditaria-familiar

Forma recientemente descrita, que corresponde al 5-8% de los casos con PCT. Tiene una susceptibilidad hereditaria (más de un individuo en una familia afectado) poco conocida, que no está relacionada con mutaciones en el gen de la UROD¹⁵.

Clínica

La presencia de manifestaciones clínicas se ve relacionada con períodos donde la actividad de la UROD disminuye un 20% de la actividad normal, por lo general desencadenado por algún factor externo. Mientras que períodos asintomáticos reflejarían actividad por encima del 20% de la UROD¹⁶.

Compromiso cutáneo

La edad de inicio de los síntomas cutáneos varía de acuerdo al tipo de PCT; en los pacientes con PCT tipo I los síntomas cutáneos se presentan generalmente en hombres mayores de 40 años, desencadenados por factores de riesgo adquiridos, principalmente por el abuso de alcohol o la infección por el VHC. En los casos de PCT tipo II los síntomas se inician en la primera infancia o alrededor de los 20 años¹⁷.

Clínicamente todos los tipos de PCT se caracterizan por presentar fotosensibilidad crónica o retardada (subaguda) en zonas fotoexpuestas e hiperfragilidad cutánea. Es típica la aparición de erosiones generadas por traumatismos mínimos, vesículo-ampollas tensas y serohemorrágicas que afectan sobre todo al dorso de las manos, pero también a la cara, el cuello, las orejas y los pies⁷. Las vesículo-ampollas curan dejando una atrofia cutánea, cicatrices hipo o hiperpigmentadas y quistes de millium; clásicamente pueden coexistir todas estas lesiones (fig. 1). La aparición de las lesiones no tiene por qué ir asociada a una variación estacional, pues la longitud de onda de la luz visible puede actuar también como



Figura 1 – Lesiones en zonas fotoexpuestas. Lesiones hiper e hipopigmentadas, erosiones y costras en áreas fotoexpuestas de antebrazos y manos.

desencadenante de los brotes. Sin embargo, exposiciones cortas a la luz solar no actúan como desencadenante, al contrario de la fotoexposición crónica¹⁷. La fotosensibilidad crónica es la responsable de la aparición de una dermatosis actínica crónica con hiperpigmentación difusa, elastosis solar, quistes y comedones en la cara, o piel romboidal en la nuca, cambios conocidos como «elastoidosis con quistes y comedones de Favre y Racouchot». También puede asociar hipertrichosis, de forma característica en las zonas malaras⁴, así como cambios esclerodermiformes en el tronco, el cuello, el escote, la cara o el cuero cabelludo¹⁸.

La PCT en todos sus tipos evoluciona de forma crónica, aunque pueden existir variaciones en la expresión de la sintomatología, con periodos floridos en manifestaciones y otros de latencia clínica que no necesariamente indican curación.

En un estudio realizado por Muñoz-Santos et al.¹², donde se evaluaron 152 casos de PCT, se encontró que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fragilidad cutánea junto con vesículas y ampollas presentes en el 88,2% de los pacientes. Además, las mujeres en comparación con los hombres presentaron con mayor frecuencia hipertrichosis facial (84,8% vs. 58%) con afección de zonas distintas a las manos y la cabeza (33,3% vs. 13,4%) y mayor prurito (27,3% vs. 12,6%). En esta serie también se describieron pacientes con presentación atípica, los cuales no presentaron inicialmente fragilidad cutánea y/o ampollas; el 25% de las mujeres de este estudio comenzó con hipertrichosis periorbitaria que generalmente se acompañó de hiperpigmentación facial, y posteriormente exhibieron lesiones cutáneas típicas tras la administración de estrógenos por el diagnóstico errado de hirsutismo. En otro grupo, el diagnóstico se sospechó en función de las alteraciones de laboratorio: pruebas hepáticas alteradas (transaminasas y gamma-glutamil transferasa elevadas) y sobrecarga de hierro. Los casos fueron confirmados por niveles elevados de porfirina en orina, aunque con niveles en rangos más bajos que los vistos en los casos típicos. El hallazgo clínico de hiperpigmentación generalizada solo ha sido descrito anteriormente en un caso como primera manifestación de PCT¹⁹.

Tabla 1 – Hallazgos característicos a la luz de Wood de las porfirias cutáneas

	PCT	PPE	PEC
Orina	Luz roja rosada	Negativa	Luz roja rosada
Heces	Luz roja rosada	Luz roja rosada	Negativa
Sangre (microscopio de fluorescencia)	Negativo	Luz roja rosada	Luz roja rosada
Dientes	Negativo	Negativo	Luz roja rosada

Tabla 2 – Patrón de excreción de porfirinas en las porfirias cutáneas

	PCT	PPE	PEC	PV
Orina	Aumento de uroporfirina (UP), 7-carboxil porfirina y coproporfirina (CP). Relación UP:CP mayor a 3:1	No hay aumento	Aumento de uroporfirina ↑	Relación UP:CP menor a 1:1. ALA y PBG están aumentadas en las crisis, luego se normalizan
Heces	Aumento de isocoproporfirina (útil en pacientes dializados)	Porfirinas aumentadas	Aumento de coproporfirina ↑	Aumento de protoporfirinas y coproporfirinas
Sangre	No hay aumento en eritrocitos	Protoporfirinas libres en eritrocitos y plasma es muy específico	Gran cantidad de uroporfirina ↑	Fluorescencia de emisión máxima de 626 nm

Enfermedad hepática

La enfermedad hepática es la mayor preocupación, ya que el 50% presenta cambios hepáticos graves y un 15% desarrolla cirrosis. Es más grave en aquellos pacientes alcohólicos, con hepatitis C o sobrecarga de hierro. Además, existe un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma hepatocelular, presente en el 3% a los 10 años de evolución. Fracanzani et al.¹⁹ reportaron que el riesgo de asociar hepatocarcinoma en pacientes con PCT es 5,3 veces mayor en comparación con población sana. Dentro de los factores de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular los más relevantes son: género masculino, edad superior a los 50 años, periodo sintomático mayor a 10 años previo al tratamiento, hepatopatía crónica (especialmente hepatitis C), sobrecarga de hierro, fibrosis avanzada y cirrosis²⁰.

Diagnóstico

Se debe sospechar el diagnóstico de PCT en pacientes que presenten clínicamente lesiones cutáneas características. El uso de la lámpara de Wood (LW) a 365 nm (tabla 1) puede ayudar en el diagnóstico, el cual es confirmado con el estudio de porfirinas que presenta un patrón característico de excreción en orina (uroporfirina) y heces (coproporfirina) (tabla 2)²¹.

En aquellos casos en los que se sospeche PCT tipo II, la presencia de una deficiencia hereditaria de la UROD puede demostrarse midiendo la actividad de la UROD en los glóbulos rojos, o mediante un test genético en busca de la mutación específica de la UROD.

En todo paciente el estudio complementario debe incluir cinética de hierro (evaluando el aumento de la ferritina, saturación de transferrina y hierro sérico), función hepática, serología del VHC, antígenos de superficie y anti core para el virus de la hepatitis B, ELISA para VIH y ecografía Doppler abdominal junto con alfa-fetoproteína en los pacientes con alto riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

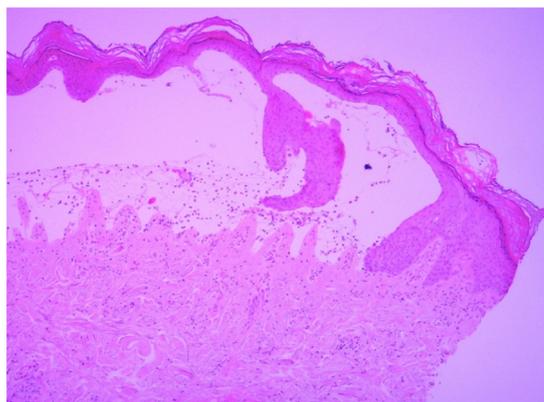


Figura 2 – Histopatología en porfiria cutánea tarda. Biopsia de piel que muestra dermatitis perivascular superficial, media e intersticial con vesiculación subepidérmica y escaso infiltrado inflamatorio (tinción con hematoxilina eosina × 100).

El estudio histopatológico de las lesiones no sería necesario para realizar el diagnóstico, pero se podría encontrar que la piel afectada muestre depósitos con tinción PAS positiva en la membrana basal y vasos dérmicos superficiales engrosados, con formación de ampollas debajo de la lámina densa (fig. 2). La inmunofluorescencia muestra depósitos de IgG y fibrinógeno en las paredes de los vasos de la piel fotoexpuesta³.

Diagnóstico diferencial

Porfiria hepatoeritropoyética (HEP). En caso de que un paciente herede una mutación en ambos alelos del gen UROD el paciente es homocigoto para la mutación UROD y se diagnostica una HEP. Los pacientes con HEP producen un 20% o menos de la enzima UROD en comparación con la

población general, por lo que los individuos con HEP presentan manifestaciones clínicas más graves y tempranas que aquellos con PCT tipo I, II o III⁴.

Porfiria variegata (PV). Es la variedad más frecuente de porfiria aguda diagnosticada en Chile⁵, la cual es causada por la disminución de la actividad de la penúltima enzima de la biosíntesis del grupo hemo, la protoporfirinógeno oxidasa, o también llamada proto-oxidasa, presentando crisis porfíricas agudas y lesiones cutáneas. Su patrón de excreción de porfirinas puede ayudar a establecer el diagnóstico.

Pseudoporfiria. Se presenta clínicamente como la PCT, con ampollas tensas en el dorso de las manos y los pies, que se rompen dejando erosiones y curan con cicatrices y acné miliar. Sin embargo, no presenta excreción de porfirinas anormales características. Se asocia con frecuencia a fármacos fotosensibilizadores y suele afectar a pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis e individuos con excesiva exposición al sol, camas de bronceado y terapia PUVA, lo cual denota una clara asociación con la radiación UVA (320-400 nm)²².

Existen medicamentos que producen fotosensibilidad cutánea al aumentar la absorción de la luz ultravioleta, produciendo la formación de radicales libres que producen daño celular similar a las porfirias. La piel puede desarrollar una quemadura de sol exagerada con exposición solar mínima, formación de ampollas, fragilidad de la piel y vesículas. Otro mecanismo alternativo es que la luz UV daña la microvasculatura y se inicia una respuesta inmune, lo que lleva a la inflamación perivascular vista en la pseudoporfiria²³. Histológicamente hay ampollas subepidérmicas con inflamación dérmica escasa o nula, con PAS que revela escaso depósito alrededor de los vasos. Entre los fármacos asociados se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, amiodarona, tetraciclinas y furosemida.

Otros diagnósticos diferenciales son: la coproporfiria hereditaria, esclerodermia, epidermolísis bullosa adquirida y reacciones adversas a medicamentos (AINE, tetraciclina). Además, otras dermatosis ampollares que deben considerarse incluyen penfigoide bulloso, pénfigo, epidermolísis bullosa y dermatitis herpetiforme.

Tratamiento

El tratamiento, tanto para los casos adquiridos como para los hereditarios, es el mismo y se basa principalmente en evitar los factores exacerbantes, aunque en raras ocasiones será suficiente para inducir la remisión clínica completa.

Medidas generales

- Dieta: régimen normocalórico con aporte del 60% de hidratos de carbono. La ingesta de hidratos de carbono y del resto de los macronutrientes no es el principal determinante de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, el exceso de hierro y el alcohol son claramente importantes. Se deben evitar los suplementos de hierro²⁴.
- Uso de estrógenos, alcohol, tabaco y terapia de la hepatitis C: en las mujeres cuyo único factor de riesgo es el uso de estrógenos, ya sea por anticoncepción oral o terapia de reemplazo hormonal, una suspensión de este por más de 2

años puede generar remisión del cuadro en el 25% de estas pacientes. En caso de no poder suspenderse se recomienda el uso de parches transdérmicos con bajas dosis de estrógeno²⁵. Por otra parte, es primordial recomendar la abstinencia del consumo de alcohol y tabaco, junto con evitar la suplementación de hierro. En el caso de los pacientes con hepatitis C se debe tener en consideración que la probabilidad de que el tratamiento sea efectivo posiblemente incrementa si se aborda primero la sobrecarga de hierro y posteriormente se realiza el tratamiento con interferón alfa y ribavirina²⁶.

- Fotoprotección estricta: eliminar la exposición solar directa, especialmente en la enfermedad activa. Medidas físicas: ropa protectora, gorros, lentes, poleras de manga larga, guantes —idealmente de color oscuro para la conducción—, uso de filtros para luz visible en los cristales del automóvil y de la casa. Fotoprotectores solares: filtros físicos, por ejemplo óxido de cinc no micronizado o dióxido de titanio, los cuales permiten protección de un rango de luz > 400 nm. Los filtros inorgánicos no son útiles²⁷. Es importante la protección contra la RUV, especialmente UVA, rango 320 a 400 nm, tanto natural como aquella producida por fuentes incandescentes, halógenos fluorescentes ya que la exposición a corta distancia puede desencadenar crisis.
- Suplementación de vitamina D: especialmente en aquellos casos de porfirias severas²⁸.
- Evitar traumatismos: se puede aconsejar a los pacientes tratar de evitar aquellos trabajos manuales que signifiquen algún traumatismo constante, que puedan propiciar erosiones y la formación de ampollas²⁸.
- Curaciones de heridas: las lesiones cutáneas pueden tratarse con curaciones simples de las heridas para promover la cicatrización. Por otra parte, el tratamiento antibiótico acorde a las infecciones bacterianas puede prevenir la aparición de cicatrices cutáneas²⁸.

Tratamiento médico

Flebotomía

Las flebotomías son el tratamiento de elección, especialmente si existe hipersideremia y ferritina elevada, o en la presentación concomitante con hemocromatosis. La extracción de sangre reduce las reservas de hierro y el contenido de hierro hepático, interrumpiendo la vía de oxidación de los porfirinógenos hepáticos a las porfirinas fotosensibles²⁹.

Las pautas generales recomiendan extraer 7 ml de sangre por cada kg de peso, con un máximo de 550 ml total de sangre, con intervalos de una a 2 semanas y controles seriados, hasta alcanzar un límite inferior normal de ferritina sérica (< 25 ng/ml o hasta que la saturación de transferrina sea menor al 16%, o hasta que los niveles de hemoglobina caigan a < 12 mg/dl). La remisión bioquímica tarda más tiempo que la remisión clínica debido a que las grandes cantidades de porfirinas son excretadas del hígado y eliminadas en la orina. Las ampollas suelen resolverse en unos 2 o 3 meses y la fragilidad capilar en unos 6-9 meses. La hipertricosis y las lesiones esclerodermoides se resuelven más lentamente²⁸.

En un metaanálisis publicado en 2018 por Salameh et al.³⁰ evaluaron 3 estudios en donde se utilizó la fleboterapia como

tratamiento, siguiendo un total de 88 pacientes. De estos el 20,5% (10-29%) presentó recaídas en un período de uno a 6 años.

La flebotomía está contraindicada en caso de anemia, en pacientes positivos para el VIH y en cardiopatas. A pesar de ser un tratamiento ampliamente usado y descrito en las guías clínicas, la flebotomía tiene algunos inconvenientes. Es un tratamiento caro porque requiere de personal entrenado para llevarlo a cabo y múltiples sesiones para obtener resultados; además puede resultar incómodo para el paciente por el hecho de acudir repetidamente al hospital y puede producirle síncope o anemia²⁸.

Antimaláricos a dosis bajas

La seguridad y eficacia de los antimaláricos ha sido demostrada, siendo útiles en caso de anemia y siendo una medida coste-efectiva probada y, por lo tanto, de elección por algunos centros. Se recomienda utilizar dosis bajas de cloroquina 125 a 250 mg por vía oral, administradas 2 veces por semana, o hidroxiclороquina 100 mg 2 o 3 veces por semana, ya que dosis mayores o habituales podrían desencadenar cuadros de PCT ocultos o daño hepático agudo debido a la liberación excesiva de porfirinas desde el hígado. Dosis bajas generarían movilización gradual de porfirinas desde el hígado, sin aumentar los niveles plasmáticos de porfirinas o inducir daño hepatocelular³¹. El mecanismo de acción es desconocido. Se plantea que el medicamento actuaría formando complejos antipalúdicos con las uroporfirinas, promoviendo su liberación hepática y promoviendo su eliminación por vía urinaria³². La cloroquina también se acumula en la piel, en la que absorbe radiación UVA y UVB, por lo que previene el eritema inducido por radiación UV. Sin embargo, el tratamiento es ineficaz en hemocromatosis o en aquellos casos en donde la sobrecarga de hierro sea significativa³³. Asimismo, los pacientes con insuficiencia renal crónica requieren otras medidas terapéuticas alternativas para eliminar estos complejos antipalúdicos-uroporfirinas. Existe poca evidencia sobre la hepatotoxicidad de la cloroquina, pero en los casos de PCT y hepatopatía grave debería ser evitada.

Clínicamente, tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina logran resultados similares, aunque algunos reportes señalan que la hidroxiclороquina administrada a 200 mg 2 veces a la semana puede proporcionar un período de remisión más corto que la cloroquina³⁴. Los efectos secundarios comunes de los antipalúdicos en la población normal incluyen malestar gastrointestinal, reacciones cutáneas alérgicas, dolor de cabeza y aturdimiento³⁵. El efecto más temido es la retinopatía, de la cual se desconoce con exactitud su incidencia, aunque es más probable que se presente en individuos que usan dosis altas y por tiempo prolongado.

La remisión clínica se logra a los 6 meses, debiéndose mantener hasta que la excreción urinaria de porfirina caiga a la normalidad (remisión bioquímica), la cual es más tardía (6 a 15 meses), controlándose mensualmente las porfirinas en orina.

Terapia combinada

En algunos casos los pacientes con PCT no mejoran solo con la flebotomía. Un estudio retrospectivo publicado en 2008, que siguió a 17 pacientes belgas con PCT esporádica, mostró que de

los 13 pacientes tratados únicamente con flebotomías, 2 (15%) demostraron persistencia de lesiones cutáneas a pesar del tratamiento.

La combinación de flebotomía y cloroquina acelera la remisión de la enfermedad y disminuye el efecto tóxico de la cloroquina, por lo cual una alternativa de tratamiento propuesta sería realizar una a 4 flebotomías seguidas de 250 mg/día de cloroquina por 7 días³⁶.

Tratamiento de la porfiria cutánea tarda en pacientes con insuficiencia renal crónica

El tratamiento de la PCT en presencia de insuficiencia renal crónica es difícil; la flebotomía está contraindicada en los pacientes con anemia y los antimaláricos pueden ser ineficaces para el tratamiento debido a la dificultad para eliminar los complejos antimaláricos-porfirinas. En casos de PCT con insuficiencia renal en hemodiálisis, especialmente en aquellos con anemia asociada, el tratamiento de elección es la eritropoyetina asociada a diálisis de alto flujo³⁷. La terapia de quelación de hierro con deferoxamina subcutánea es un enfoque alternativo que puede ser útil cuando la sobrecarga de hierro está asociada con la anemia³⁸.

Seguimiento

El seguimiento debe ser clínico y bioquímico (pruebas hepáticas y determinación de porfirinas urinarias y plasmáticas) cada 3 a 6 meses hasta conseguir remisión total de la PCT. Luego, una vez al año en busca de recaídas, las cuales inicialmente son bioquímicas. Se debe determinar el perfil de excreción de porfirina total en orina, ferritina y/o saturación de transferrina, función hepática, creatinina y glucemia. En caso de detectar aumento de las porfirinas durante el seguimiento se debe reiniciar el tratamiento de forma precoz.

También es importante realizar pruebas de imagen para descartar la posible aparición de un hepatocarcinoma.

Conclusiones

El diagnóstico precoz y oportuno de la PCT es primordial con el fin de evitar las serias complicaciones que este cuadro puede producir en nuestros pacientes, que abarca desde alteraciones cutáneas hasta la presencia de un hepatocarcinoma. Es importante conocer esta enfermedad para poder sospecharla, sobre todo en aquellos pacientes que presentan algunos factores de susceptibilidad como los señalados anteriormente, de esta manera podremos llegar a un diagnóstico precoz y su subsecuente manejo oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey A, Badminton M. The cutaneous porphyrias. *Dermatol Clin.* 2014;32:84-369.
- Elder GH. The cutaneous porphyrias. *Semin Dermatol.* 1990;9:9-63.
- Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davis DM, Hand JL. Cutaneous porphyrias part I: Epidemiology, pathogenesis,

- presentation, diagnosis, and histopathology. *Int J Dermatol*. 2013;52:80-1464.
4. Handler N, Handler M, Stephan M, Handler G, Schwartz R. Porphyria cutanea tarda: An intriguing genetic disease and marker. *Int J Dermatol*. 2017;56:17-106.
 5. Wolff C, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porfiria variegata en Chile: identificación de mutaciones en el gen protoporfirinógeno oxidasa y su implicancia diagnóstica. *Rev Invest Clín*. 2006;58:95-289.
 6. Mykletun M, Aarsand AK, Stole E, Villanger JH, Tollånes MC, Baravelli C, et al. Porphyrias in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134:6-831.
 7. Bulat V, Lugović L, Situm M, Buljan M, Bradić L. Porphyria cutanea tarda as the most common porphyria. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2007;15:63-254.
 8. Fleming RE, Pomka P. Iron overload in human disease. *New Engl J Med*. 2012;366:59-348.
 9. Phillips J, Bergonia H, Reilly C, Franklin M, Kushner J. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;04:84-5079.
 10. Bygum A, Christiansen L, Petersen NE, Hørder M, Thomsen K, Brandrup F. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: Clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:20-115.
 11. Moran-Jimenez M, Ged C, Romana M, de Salamanca R, Taieb A, Topi G, et al. Uroporphyrinogen decarboxylase: Complete human gene sequence and molecular study of three families with hepatoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet*. 1996;58:21-712.
 12. Muñoz-Santos C, Guilabert A, Moreno N, et al. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical and biochemical features and risk factors in 152 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:69-74.
 13. Weimar V, Weimar G, Ceilley R. Estrogen-induced porphyria cutanea tarda complicating treatment of prostatic carcinoma. *J Urol*. 1978;120:4-643.
 14. Bleasel NR, Varigos GA. Porphyria cutanea tarda. *Australas J Dermatol*. 2000;41:197-208.
 15. Méndez M, Poblete Gutiérrez P, García Bravo M, Wiederholt T, Morán Jiménez M, Merk H, et al. Molecular heterogeneity of familial porphyria cutanea tarda in Spain: Characterization of 10 novel mutations in the UROD gene. *Br J Dermatol*. 2007;157:7-501.
 16. Lambrecht RW, Thapar M, Bonkovsky HL. Genetic aspects of porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis*. 2007;27:99-108.
 17. Dawe R. The cutaneous porphyrias. En: Ferguson J, Dover J, editores. *Photodermatology*: CRC Press; 2006. pp.106-12.
 18. Karamfilov T, Buslau M, Dürr C, Weyers W. Pansclerotic porphyria cutanea tarda after chronic exposure to organic solvents. *Hautarzt*. 2003;54:52-448.
 19. Fracanzani A, Taioli E, Sampietro M, Fatta E, Bertelli C, Fiorelli G, et al. Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2001;35:498-503.
 20. Quaglia A, Roberts E, Toberson M. Developmental and inherited liver disease. En: *Macswen's Pathology of the Liver 7th ed*. Elsevier; 2018.
 21. Frye R.E. Cutaneous porphyria workup. 2014. [consultado 4 Sep 2018]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/957765-workup>
 22. Papadopoulos A, Schwartz R, Fekete Z, Kihiczak G, Samady J, Atkin S, et al. Pseudoporphyria: An atypical variant resembling toxic epidermal necrolysis. *J Cutan Med Surg*. 2001;5:85-479.
 23. Breier F, Feldmann R, Pelzl M, Gschnait F. Pseudoporphyria cutanea tarda induced by furosemide in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Dermatology*. 1998;197:73-271.
 24. American porphyria foundation. Diet and nutrition [consultado 15 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.porphyrifoundation.com/about-porphyrria/diet-and-nutrition/nutrition-in-the-non-acute-porphyrrias>
 25. Sarkany R. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:32-225.
 26. Fontana R, Israel J, LeClair P, Banner B, Tortorelli K, Grace N, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: Results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2000;31:6-730.
 27. Antoniou C, Kosmadaki M, Stratigos A, Katsambas A. Sunscreens-whats important to know. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:9-1110.
 28. Desnick R, Astrin K. Congenital erythropoietic porphyria: Advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol*. 2002;117:95-779.
 29. Thomas C, Badminton M, Rendall J, Anstey A. Sclerodermatous changes of face, neck and scalp associated with familial porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:4-422.
 30. Salameh H, Sarairah H, Rizwan M, Kuo Y, Anderson K, Singal A. Relapse of porphyria cutanea tarda after treatment with phlebotomy or 4 aminoquinoline antimalarial: A meta analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179:1351-7.
 31. Kordac V, Semradova M. Treatment of porphyria cutanea tarda with chloroquine. *Br J Dermatol*. 1974;90:95-100.
 32. Scholnick PL, Epstein J, Marver HS. The molecular basis of the action of chloroquine in porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol*. 1973;61:32-226.
 33. Singal A, Kormos-Hallberg C, Lee C, Sadagoparamanujam V, Grady J, Freeman D Jr, et al. Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:9-1402.
 34. Cainelli T, Di Padova C, Marchesi L, Gori G, Rovagnati P, Podenzani S, et al. Hydroxychloroquine versus phlebotomy in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol*. 1983;108:593-600.
 35. Felson DT. Epidemiology of the rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 1990;2:8-301.
 36. Cassiman D, Vannoote J, Roelandts R, Libbrecht L, Roskams T, den Oord Van J, et al. Porphyria cutanea tarda and liver disease. A retrospective analysis of 17 cases from a single center and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008;71:42-237.
 37. Peces R, Enriquez de Salamanca R, Fontanellas A, Sanchez A, de La Torre M, Caparros G, et al. Successful treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:5-433.
 38. Vasconcelos P, Luz-Rodrigues H, Santos C. Tratamiento con deferoxamina de la porfiria cutánea tardía en un paciente con VIH e insuficiencia renal crónica. *Dermatol Ther*. 2014;27:8-16.