

Aparición de porfiria cutánea tarda durante el tratamiento con peg-interferón más ribavirina en un paciente con hepatitis C crónica con viremia indetectable

Bernardo Frider,* María Eugenia Buonsante,** Jorge Tiscornia,** Analía Alessio,* Graciela Pellerano **

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:38-41

Resumen

La porfiria cutánea tarda (PCT) es considerada una manifestación extrahepática de la infección por el virus de la hepatitis C (HCV). La frecuencia de esta asociación es variable y no es claro el mecanismo por el cual el virus la desencadena. Se presenta un hombre de 47 años con hepatitis C, genotipo-1b, que durante el tratamiento con peg-interferón alfa-2b más ribavirina sin viremia detectable en las semanas 12, 24 y 48, en la semana 44 consulta por presentar lesiones dermatológicas fotosensibles. Con el diagnóstico presuntivo de PCT se realizó biopsia cutánea y el dosaje de porfirinas urinarias fue 4185 ug/24hs (vn: < 250). El análisis cromatográfico reveló el típico patrón de PCT, confirmando el diagnóstico. El gen HFE de la hemocromatosis mostró mutaciones de carácter heterocigoto (H63D y C282Y), asociación frecuente en los pacientes con sobrecarga de hierro y PCT. El tratamiento antiviral de la infección por HCV puede mejorar las manifestaciones de la PCT. La ocurrencia de novo de ésta fue reportada recientemente durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón y ribavirina pero no hay casos relatados de aparición tardía de PCT en pacientes HCV con viremia no detectable. La presencia de la mutación del gen HFE y la posibilidad de un aumento de oferta de hierro por la acción hemolítica de la ribavirina podrían explicar un exceso de hierro capaz de desencadenar la crisis de PCT. Tampoco son

concluyentes los estudios con respecto al aumento o no de la concentración de hierro en hígado en pacientes con anemia que reciben ribavirina.

Summary

Development of porphyria cutanea tarda in a chronic hepatitis C patient with undetectable viremia under treatment with peg-interferon plus ribavirin

Porphyria cutanea tarda (PCT) is considered an extra-hepatic manifestation of HCV infection. The frequency of this association varies according to different authors and the mechanism by which the virus can trigger this disease is not yet clear. We present a 47-year-old-man with chronic hepatitis C genotype 1b who, during the treatment with peg-interferon alfa 2b plus ribavirin, with no detectable viremia at weeks 12th, 24th, and 48th, developed dermatological photosensitive lesions at week 44th. With a presumptive diagnosis of PCT a cutaneous/skin biopsy was performed as well as a porphyrin dosage with urine porphyrins of 4185 ug/24 hs (nv<250). The chromatographic analysis revealed the typical PCT pattern thus confirming the diagnosis. The hemochromatosis HFE gene evaluation showed heterozygous character mutations (H63D and C282Y) a frequent association in patients with iron overload and PCT. The antiviral treatment of the HCV infection can improve the clinical-humoral manifestations of PCT. The novo occurrence of PCT was recently reported during chronic hepatitis C treatment with interferon and ribavirin, but no cases of late appearance of PCT in patients with no detectable viremia were reported. The mutation of the gen HFE in our patient and the hemolysis caused by ribavirin can be related to the development of the disease, but the iron overload because of ribavirin use is also

División Clínica Médica-Hepatología* y Unidad de Dermatología.** Hospital General de Agudos Dr Cosme Argerich. Asociado a la Universidad de Buenos Aires. Alte Brown 240 (1155) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Dr Bernardo Frider
E-mail: bernardo@frider.com.ar

controversial. This is another example of the complexity of this association.

Index (palabras claves): *Hepatitis C, Porphyria Cutanea Tarda, Hemochromatosis, Interferon, ribavirin.*

Las manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C (HCV) más claramente establecidas están relacionadas con la crioglobulinemia mixta y con la presencia de autoanticuerpos. Otras asociaciones probablemente relacionados y no bien documentadas incluyen linfomas no Hodgkin, trombocitopenia, sialadenitis, enfermedad tiroidea, liquen plano, porfiria cutánea tarda (PCT) y otros trastornos reumáticos y neurológicos. La asociación HCV-PCT es conocida, variando su prevalencia entre el 20 y el 90% según distintos autores de diferentes áreas geográficas. A pesar de ser aceptada la PCT como una manifestación extrahepática, aún no es claro el mecanismo por el cual el HCV puede desencadenarla.

La PCT resulta de un déficit en la actividad de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa hepática (URO-D). Éste puede ser heredado en forma autosómica dominante determinando la PCT familiar o tipo II, en la cual la enzima es deficiente tanto en el hígado como en los eritrocitos, o más frecuentemente, el déficit puede ser adquirido dando lugar a la PCT esporádica o tipo I, en la cual la actividad de la enzima está disminuida únicamente en los hepatocitos.¹

Clínicamente la PCT se caracteriza por fotosensibilidad, fragilidad cutánea con formación de vesículas y ampollas en áreas fotoexpuestas y quistes de milium. En forma tardía presenta hipertrichosis, hipo o hiperpigmentación, menos frecuentemente cambios esclerodermiformes; y generalmente se acompaña de alteraciones del hepatograma.

El diagnóstico se confirma por la presencia de niveles anormalmente elevados de uroporfirinas y firiaporfirinas en orina, e isocoproporfirinas en materia fecal.

La PCT generalmente ocurre en personas con uno o más factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, entre los que se consideran elevado consumo de alcohol, exposición a hidrocarburos halogenados, drogas (estrógeno), sobrecarga de hierro (asociada o no a la hemocromatosis ligada al HLA) infección por (HCV).²

El tratamiento antiviral de la infección por HCV puede mejorar las manifestaciones clínico-humorales de la PCT.^{3,4} La ocurrencia de novo de ésta fue reportada recientemente durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón/ribavirina.^{5,6} El objetivo es presentar un caso de aparición tardía de PCT en pleno tratamiento antiviral a pesar de no presentar el paciente viremia detectable.

Caso Clínico

Una hepatitis crónica por HCV, genotipo I b, fue diagnosticada en un paciente de sexo masculino de 47 años de edad con historia pasada de consumo de alcohol (abstinencia de más de 3 años). No presentaba otros antecedentes personales ni familiares de importancia. La biopsia hepática mostró una hepatitis crónica en actividad (METAVIR A2F3) con marcada fibrosis y moderado depósito de hierro. El laboratorio mostró aumento de los niveles de transaminasas (TGO elevada 2 veces su valor normal y TGP 4 veces) y ferritina (con un valor de 587, para un normal de 400ng/ml). La serología para HIV y hepatitis B resultaron negativas. La evaluación del gen HFE de la hemocromatosis demostró mutaciones de carácter heterocigoto (H63D y C282Y). Inicio tratamiento para su hepatitis crónica con interferón peguilado alfa 2b, (120 µg una vez por semana) y ribavirina (1200 mg/ día). El RNA viral fue indetectable en las semanas 12 y 24 y hasta la finalización del tratamiento a las 48 semanas. Se produjo una caída de la hemoglobina de 15,2 a 10,1 g/dl en las primeras semanas que persistió hasta la finalización del tratamiento.

En la semana 44 de tratamiento consultó por la aparición de un cuadro cutáneo con vesículas y ampollas que evolucionaron a erosiones y cicatrices en el dorso de ambas manos y antebrazos, relacionado a fotoexposición. Con el diagnóstico presuntivo de PCT se realizó biopsia cutánea y dosaje de porfirinas urinarias de 4185 microgramos/24hs (valor normal menor a 250). El análisis cromatográfico reveló el típico patrón de PCT, confirmando el diagnóstico.

Se inició tratamiento combinado con flebotomías más cloroquina (200 mg semanales), con progresiva regresión de las lesiones cutáneas y normalización de porfirinas urinarias. Cuatro meses luego de la suspensión del tratamiento antiviral se detectó nuevamente viremia HCV sin aparición de nuevos episodios de PCT.

Discusión

Diversos estudios han relacionado a la PCT con la infección por HCV.⁷⁻⁹ La prevalencia de HCV en estos pacientes es mucho más elevada que la que se encuentra en la población general. La variación en la frecuencia de esta asociación sugiere que otros factores, como ser los genéticos o ambientales, deben estar involucrados en esta patología. Sin embargo, la infección por dicho virus en personas no predispuestas genéticamente a la PCT no parece producir anomalías en el metabolismo de las porfirinas.¹⁰ Por otra parte, la mayoría de los pacientes con HCV no desarrollan PCT, siendo necesarios otros factores para su patogénesis, aún en los pacientes HCV positivos.

Distintas hipótesis intentan explicar cómo el HCV podría actuar como disparador en individuos predispuestos. Algunos autores han sugerido que el HCV podría alterar el metabolismo del hierro a nivel intrahepático, originando radicales libres que conducirían a la oxidación del uroporfirinógeno.⁸ Otros han propuesto que el HCV podría generar una disminución de la concentración de glutatión capaz de alterar el metabolismo de las porfirinas.⁷

Existe una prevalencia variable de anticuerpos anti-HCV en pacientes con PCT. En el sur de Europa (Italia, España y sur de Francia) entre el 70 y 90% de pacientes con PCT son HCV positivos, mientras que en el norte de Europa, Australia y Nueva Zelanda la prevalencia llega hasta un 20%.² En Estados Unidos la prevalencia hallada fue intermedia (56%),¹¹ al igual que en nuestro medio (35%).¹²

Por otra parte, la prevalencia de PCT subclínica en pacientes HCV positivos es muy baja (1,5%), por lo que no sería útil medir porfirinas en todos los pacientes HCV positivos.¹³

La amplia variación geográfica encontrada sugiere que la PCT es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción entre factores ambientales y genéticos, como los genes que intervienen en el metabolismo del hierro y los que codifican la URO-D.¹⁴ Tampoco la asociación con el genotipo del HCV parece ser relevante a pesar de que algunos estudios muestran mayor prevalencia del genotipo 1b que llega hasta el 90% de los casos.¹⁵ La presencia de mutaciones en la URO-D rara vez se expresa clínicamente en ausencia de otros factores desencadenantes.

En los pacientes con PCT suele encontrarse sobre-

carga hepática de hierro, que jugaría un rol importante en la patogenia de la enfermedad, evidenciado por la resolución clínica luego de repetidas flebotomías y la recaída con la administración del mismo.¹¹ La frecuente asociación entre HCV y hemocromatosis hereditaria ligada al HLA con la PCT tiene dos importantes implicancias: en todos los pacientes con PCT deben dosarse anticuerpos anti-HCV, y en todos deben ser evaluadas las mutaciones del gen HFE de la hemocromatosis ligadas a la sobrecarga de hierro (C282Y, H63D).²

La mutación C282Y se encuentra en el 44% de los pacientes con PCT, mientras que la mutación H63D en el 50%, lo que remarca la importancia del hierro en su patogenia.

La utilización de ribavirina como tratamiento de la infección por HCV podría precipitar una PCT. Esto puede deberse al aumento de hierro disponible por hemólisis,¹⁶ un efecto adverso conocido de la droga que debe tenerse en cuenta. Debido a esto, algunos autores indican flebotomías previas al inicio de la terapia basada en interferón / ribavirina a los pacientes con historia previa de PCT. La asociación de la mutación genética en el paciente que presentamos junto a la posibilidad de un aumento de oferta de hierro por la acción hemolítica de la ribavirina podría explicar un exceso de hierro capaz de desencadenar la crisis de PCT. Sin embargo, tampoco son concluyentes los estudios en cuanto a la posibilidad de aumentar o no la concentración de hierro en hígado en pacientes con anemia que reciben ribavirina.¹⁷⁻¹⁹

La aparición de PCT en pacientes con hepatitis C parece ser independiente de la respuesta al tratamiento, aun con viremia repetidamente negativa, como se aprecia en este caso.²⁰ La infección oculta debe ser tenida en cuenta a pesar de viremia no detectable, lo que explicaría además la recidiva de la viremia a los 6 meses de la última determinación, aunque las lesiones de PCT hayan desaparecido.²¹ A pesar de diferentes estudios que sugieren que la hepatitis C con sobrecarga de hierro debiera ser tratada previamente al uso de IFN para obtener una mejor respuesta, algunos estudios recientes no coinciden en una respuesta diferente con o sin normalización del hierro previo al tratamiento.¹⁸ En las PCT asociadas al HCV, el tratamiento de ambas patologías debe ser concomitante, ya que la infección viral puede ser considerada un factor desencadenante, co-

mo tantos otros en su patogenia. Este caso es otro ejemplo de la complejidad de la asociación HCV-PCT.

Referencias

- Elder GH. Porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis* 1998;18:67-75.
- Herbert L, Bonokovsky MD, Savant Mehta MD. Hepatitis C: A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:159-179.
- Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alfa therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998;43:529-533.
- Takahawa H, Yamazaki R, Shoji S, Miyake K, Yamanaka M. Normalization of urinary porphyrin level and disappearance of skin lesions after successful interferon therapy in a case of chronic hepatitis C complicated with porphyria cutanea tarda. *J Hepatol* 1995;22:249-250.
- Jessner W, Der-Petrossian M, Christiansen L, et al. Porphyria cutanea tarda during interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1301-1302.
- Thevenot T, Bachmeyer C, Hammi R, Dumouchel P, Ducamp-Posak I, Cadranet J. Occurrence of porphyria cutanea tarda during peginterferon/ribavirin therapy for chronic viral hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42:607-608.
- Herrero C, Vicente A, Bruguera M, et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993;341:788-789.
- Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 1992;16:1322-1326.
- Chuang T, Brashear R, Lewis C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: A case-control study and meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:31-36.
- O'Reilly FM, Darby C, Fogarty J, et al. Porphyrin metabolism in hepatitis C infection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;12:31-33.
- Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998;27:1661-1669.
- Méndez M, Rossetti M, Batlle A, Parera V. The role of inherited and acquired factors in the development of porphyria cutanea tarda in the Argentinean population. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:417-424.
- Lopez Morante A, Saez Royuela F, Martin Lorente J, y col. Infección por el virus de la hepatitis C y porfiria cutánea tarda. *Gastroenterología y Hepatología* 1995;18:7-10.
- Fargion S, Fracanzani AL. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 2003;39: 318-326.
- Gisbert JP, Garcia-Buey, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003; 39:620-627.
- Nomura H, Tanimoto H, Kajiwara E, et al. Factors contributing to ribavirin-induced anemia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1312-1317.
- Di Bisceglie AM, Bacon BR, Kleiner DE, Hoofnagle JH. Increase in hepatic iron stores following prolonged therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;21:1109-1111.
- Rulyak SJ, Eng SC, Patel K, McHutchison JG, Gordon SC, Kowdley KV. Relationships between hepatic iron content and virologic response in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2005;100:332-337.
- Hofer H, Osterreicher C, Jessner W, Penz M, Steindl-Munda P, Wrba F, Ferenci P. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004;40:1018.
- Fernandez I, Castellano G, De Salamanca RE, et al. Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:314-319.
- Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, et al. Hepatitis C virus replicate in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection. *Gut* 2005;54:682-685.