

Porfiria cutánea tarda inducida por carbamazepina

Carbamazepine-induced porphyria cutanea tarda

José Antonio Avilés Izquierdo, Eva Chavarría Mur, Ricardo Suárez Fernández, Pablo Lázaro Ochaíta, Carlos Recarte García-Andrade

Servicio de Dermatología. Servicio de Medicina Interna II. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Madrid.

Correspondencia:

José Antonio Avilés Izquierdo
Servicio de Dermatología
Hospital "Gregorio Marañón". Madrid
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid
e-mail: hosanaviles@wanadoo.es

Resumen

Una mujer de 32 años, en tratamiento con clonazepam, carbamazepina y rebuxetina por un cuadro depresivo de varios años de evolución, presentaba lesiones cutáneas en dorso de manos y cara e hipertrichosis facial. Refería además un aumento en la intensidad de la coloración de su orina. El examen complementario mostró unos niveles de porfirinas y coproporfirinas en orina de 24 horas muy elevados. Al suspender el tratamiento con carbamazepina se produjo una mejoría clínica y metabólica en pocos meses.

Presentamos un caso de porfiria de predominio cutáneo inducida por carbamazepina.

(Avilés Izquierdo JA, Chavarría Mur E, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaíta P, Recarte García-Andrade C. Porfiria cutánea tarda inducida por carbamazepina. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34:229-232)

Palabras clave: porfiria, carbamazepina, anomalías inducidas por drogas, hipertrichosis.

Summary

A 32 years-old woman, with eight-years long depression disease, treated with clonazepam, carbamazepine and rebuxetine, referred a skin erosions in the dorsum of her hands and facial hypertrichosis. She also referred an increase in the intensity of her urine coloring. The complementary exam showed very high levels of porphyrines and coproporphyrines in 24-hour urine. When carbamazepine was withdrawn, clinical and metabolic recovery of her porphyria cutanea tarda become in few months.

A carbamazepine-induced cutaneous porphyria diagnose was reported.

Key words: porphyria, carbamazepine, abnormalities drug-induced, hypertrichosis.

Las porfirias son un grupo heterogéneo de desórdenes, hereditarios o adquiridos, que tiene en común una serie de déficits enzimáticos en la síntesis del grupo hemo (proteína formado por la unión de la protoporfirina IX con hierro ferroso).

La forma clínica más frecuente de estas entidades es la Porfiria Cutánea Tarda (PCT). Se caracteriza por afectar típicamente a varones de mediana edad, bebedores y que suelen trabajar al aire libre. Con frecuencia estos pacientes son portadores de infección por el virus hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Además, puede estar desencadenada por la ingesta de estrógenos o exposición a hidrocarburos polihalogenados[1].

En las porfirias adquiridas, tanto las formas cutáneas como aquellas con afectación neurológica, hepática o hematopoyética, numerosos fármacos han demostrado tener un potencial desencadenante. Entre estos medicamentos responsables de la aparición de estas enfermedades, se incluyen los neurolépticos[2].

Caso clínico

El presente caso clínico es el de una mujer de 32 años, sin antecedentes familiares de interés, fumadora de 20 cigarrillos/día, no bebedora, diagnosticada de trastorno depresivo

Tabla 1. Fármacos y sustancias químicas asociadas a la aparición de porfiria cutánea tarda

Alcohol - Estrógenos - Fenol - Hierro - Dioxina de tetraclorodibenzeno - Hexaclorobenzeno - Policlorinato bifenilo (PCB) - Herbicidas (Ácido di y triclorofenoxiacético).

de 8 años de evolución, en tratamiento con clonazepam desde hace 4 años, carbamazepina desde hace 2 años, reboxetina y sulbutamina desde hace 1 año, y celecoxib por artralgias desde hace 6 meses.

Consulta por la aparición desde hace aproximadamente 18 meses, de lesiones erosivo-costrosas en el dorso de ambas manos, más evidentes en verano, que la paciente relaciona inicialmente con picaduras, pero que persistían en forma de máculas hiperpigmentadas pseudocicatriciales. Posteriormente, desde los últimos 12 meses había comenzado a presentar una notable hipertricosis facial, notando además un aumento en la coloración de su orina.

A la exploración física se observaban máculas eritematosas, erosionadas, localizadas en dorso de manos (Figura 1), tercio superior de espalda y cara, donde además presentaba hipertricosis de predominio malar y peribucal (Figura 2).

Se solicitaron las siguientes pruebas complementarias: análisis de sangre con hemograma, frotis de sangre periférica, VSG, bioquímica, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide, proteína C reactiva, proteinograma, inmunoglobulinas, complemento, serología para hepatitis B y C, TSH, T4, estrógenos, progestágenos y andrógenos; orina elemental, sedimento; y porfirinas en heces y orina de 24 horas.

Los resultados de estas pruebas complementarias fueron normales, excepto una discreta elevación de las transaminasas hepáticas - GOT 41 (N: 8-40 U/L); GGT 71 (N: 8-40 U/L). Los niveles totales (calculados por la suma de los isómeros I y III) de coproporfirinas y uroporfirinas en orina de 24 horas fueron de 1.693 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (N < 200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) y 640 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (N < 30 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) respectivamente.

Se realizó una biopsia cutánea de una de las lesiones del dorso de las manos en fase erosiva. La ausencia de lesiones ampollosas en ese momento motivó que el informe histopatológico de dicha biopsia fuera el de un infiltrado inflamatorio crónico inespecífico, aunque compatible con la sospecha clínica de porfiria cutánea tarda (PCT).

La paciente suspendió el tratamiento con carbamazepina y clonazepam, iniciando tratamiento con clorhidrato de cloroquina a dosis bajas (125 mg/3 veces a la semana), mejorando clínicamente tanto la hipertricosis como las lesiones cutáneas en áreas fotoexpuestas en la primera revisión realizada a los 3 meses, confirmándose posteriormente —6 meses desde la visita inicial— la normalización de los niveles

de porfirinas en orina y de las transaminasas. Actualmente la paciente se encuentra sin lesiones en ausencia de tratamiento con cloroquina.

Sin embargo, no pudieron determinarse los isómeros de porfirinas en orina, ni tampoco los niveles de activación enzimática de la uroporfirinógeno descarboxilasa, cuyos resultados nos habrían permitido confirmar que la porfiria inducida por la ingesta de carbamazepina en nuestro caso fuese una PCT.

Comentario

Las porfirias son un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas asociadas a unos defectos enzimáticos concretos en la síntesis del grupo hemo, complejo proteico que forma parte de la hemoglobina y otras hemoproteínas.

La porfiria cutánea tarda (PCT) representa la forma clínica más frecuente de porfiria, y en ella existe un déficit de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa, cuya síntesis está codificada por un único gen situado en el brazo corto del cromosoma 1[1].

Existen formas familiares, menos frecuentes, de PCT, pero son las formas esporádicas o de tipo I las más frecuentes, ya que representan el 80% de los casos. En ellas existiría cierta predisposición genética sobre la que actúan ciertos factores desencadenantes, entre los que se han descrito la sobrecarga férrica, el alcohol, los estrógenos, la infección por ciertos virus (VHB, VHC, VIH), la exposición a hidrocarburos polihalogenados y numerosos fármacos[1].

Es una patología de distribución mundial, más frecuente en varones, y de comienzo en la edad adulta. Clínicamente se manifiesta por presentar signos de fotosensibilidad y fra-



Figura 1. Lesiones eritematosas, erosivas, de larga duración.

Tabla 2. Enfermedades asociadas a la ingesta de carbamazepina

Porfiria intermitente aguda - Porfiria variegata - Porfiria cutánea tarda - Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DRESS) - Discromatopsia - Dermatitis liquenoide - Pseudolinfoma - Rabdomiolisis - Enfermedad del suero - Tromboflebitis - Tinitus - Estomatitis - Disgeusia.

gilidad cutánea en zonas fotoexpuestas —cara, cuello y dorso de manos—, en forma de vesículas y erosiones superficiales, que curan muy lentamente y pueden dejar cicatrices residuales y microquistes de millium. Suelen presentar además en dichas zonas hiperpigmentación difusa, hipertricosis y cambios esclerodermiformes.

Entre las manifestaciones extracutáneas de la PCT destaca la afectación hepática, que ocurre en casi todos los pacientes, debida a depósito de hierro y porfirinas, que provocan una fibrosis progresiva, llegando a producirse cirrosis en el 10% de los casos[1]. También se puede observar un tolerancia anormal a la glucosa en el 25% de los casos[2].

El diagnóstico de la PCT se basa en la clínica y los hallazgos bioquímicos objetivos. Estos hallazgos bioquímicos son: Aumento de los niveles de uroporfirina I y II, 7-carboxiporfirina y coproporfirina I y III en orina; aumento de coproporfirina I y III, 7-carboxiporfirina e isocoproporfirina en heces; y aumento de los niveles de uroporfirina I y II y 7-carboxiporfirina en plasma.

Tanto los datos clínicos como las pruebas complementarias obtenidas, y la evolución del cuadro, nos hacen creer que nuestro caso es el de una PCT inducida por carbamazepina. Sin embargo, la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria pueden presentar un perfil bioquímico de eliminación de porfirinas similar al presentado por nuestra paciente. Por este motivo, y aunque en ambas entidades los niveles de coproporfirinas en heces suelen alcanzar niveles superiores al presentado en nuestro caso, y la excepcional manifestación cutánea presente en la coproporfiria hereditaria, no nos fue posible establecer un diagnóstico exacto del tipo de porfiria que presentaba nuestra paciente.

En cuanto al diagnóstico diferencial de las porfirias cutáneas, la denominada pseudoporfiria es un cuadro clínicamente indistinguible de la PCT que se produce habitualmente en pacientes con insuficiencia renal, sometidos o no a hemodiálisis[1]. Puede aparecer tras la ingesta de fármacos como AINES, furosemida o tetraciclinas, o tras la exposición a rayos UVA. A diferencia de la PCT, no hay alteraciones en el metabolismo de las porfirinas.

Otras entidades con las que se debe plantear el diagnóstico diferencial de la PCT son la esclerodermia, el lupus eritematoso ampolloso y la epidermolisis ampollosa adquirida.

En cuanto al fármaco responsable del cuadro, la carbamazepina es un antiepiléptico relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos, que actúa inhibiendo la propagación del impulso nervioso desde el foco epiléptico. También se utiliza en la neuralgia del nervio trigémino, y en diversos cuadros psiquiátricos, como la depresión o el trastorno bipolar, debido a su efecto sedante, anticolinérgico, antidepresivo o relajante muscular.

La carbamazepina, al igual que el clonazepam, están incluida en la larga lista de fármacos potencialmente capaces de provocar brotes en pacientes con porfiria aguda intermitente[3-6]. Estudios en hombres y animales han confirmado la porfirinogénesis inducida por la carbamazepina al inhibir la enzima 5-ALA sintetasa[7, 8].

La asociación entre carbamazepina y el desarrollo de PCT ha sido comunicado previamente en la literatura[9]. También se ha ligado la carbamazepina al desarrollo de la porfiria variegata, así como a otras enfermedades metabólicas (ver Tabla 2). Se cree que la inhibición del citocromo p-450 hepático, envuelto en el metabolismo del grupo hemo, sería el mecanismo responsable de estas asociaciones[10].

Por este motivo, y dada la mayor cercanía en el tiempo entre el comienzo del tratamiento con carbamazepina y la aparición de las lesiones cutáneas, pensamos que fue éste el fármaco responsable del cuadro cutáneo por el que consultó la paciente.

**Figura 2.** Hipertricosis y erosiones en cara.

Existen publicaciones contradictorias respecto a la seguridad de los antiepilépticos en pacientes con porfiria hepática y epilepsia, ya que mientras algunos autores afirman que tanto la fenitoína[11], la carbamazepina y el clonazepam pueden desencadenar un brote de porfiria mediante inducción enzimática hepática[12], otras publicaciones afirman que se tratan de fármacos seguros[13, 14].

En nuestro caso, desconocemos el mecanismo etiopatogénico, aunque es probable que al tratarse de una enferma polimedicada, una interacción entre la carbamazepina y otro fármaco —probablemente la reboxetina— aumentase los niveles de carbamazepina en sangre y se indujera con ello la inhibición del metabolismo hepático del grupo hemo.

Finalmente, respecto al tratamiento de las porfirias cutáneas en conjunto, especialmente en la PCT, deben evitarse tanto la exposición solar como el contacto con los factores desencadenantes citados anteriormente. En caso de sobrecarga férrica, se deben realizar flebotomías con un ritmo de extracción de una unidad de sangre (450 ml) cada 10-15 días, hasta alcanzar unas cifras de hemoglobina de 12 g/dl. El clorhidrato de cloroquina, ayuda eliminar las porfirinas hepáticas al formar con ellas complejos solubles que se eliminan por la orina. Debe utilizarse a dosis bajas al principio (125 mg/2-3 veces por semana), ya que puede ser hepatotóxica en estos enfermos.

Bibliografía

- LázarO Ochaíta P. Dermatología. Texto y atlas. 3ª ed. Méditécnica S. A. Madrid. 2003, p. 569.
- Fitzpatrick TB. Dermatology in general medicine. Fifth edition. McGraw-Hill, Boston. 1999; pp. 1783-1790.
- Ayala F, Santoianni P. Drug-induced cutaneous porphyria. *Clin Dermatol* 1993;11:535-539.
- Doss M, Schafer HJ. Carbamazepine-induced acute porphyria syndrome. *Lancet* 1984;1: 1026.
- Holroyd S, Seward RL. Psychotropic drugs in acute intermittent porphyria. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:323-5.
- Reynolds NC Jr, Miska RM. Safety of anti-convulsants in hepatic porphyrias. *Neurology* 1981;31:480-4.
- McGuire GM, Macphee GJ, Thompson GG, Park BK, Moore MR, Brodie MJ. The effects of chronic carbamazepine treatment of haem biosynthesis in man and rat. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:241-7.
- Rapeport WG, Connell JC, Thompson GG, Moore MR, Brodie MJ. Effect of carbamazepine on haem biosynthesis in man. *Eur J Clin Invest* 1984;14:107-10.
- Leo RJ, Cannuli AR. Porphyria Cutanea Tarda Associated With Carbamazepine Treatment. *Am J Psychiatry* 1996;153:443-444.
- Grieco A, Alfei B, Di Rocco P, Miele L, Biolcati G, Griso D, et al. Non-alcoholic steatohepatitis induced by carbamazepine and variegate porphyria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:973-975.
- Ruggian JC, Fishbane S, Demento FJ, Maesaka JK, Frei GL. Porphyria cutanea tarda in a patient on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7: 397-402.
- D'Alessandro R, Rocchi E, Cristina E, Cassanelli M, Benassi G, Pizzino D, et al. Safety of valproate in porphyria cutanea tarda. *Epilepsia* 1988;29:159-162.
- Gaida-Hommernick B, Rieck K, Runge U. Oxcarbazepine in focal epilepsy and hepatic porphyria: a case report. *Epilepsia* 2001; 42:793-5.
- Suzuki A, Aso K, Ariyoshi C, Ishimaru M. Acute intermittent porphyria and epilepsy: safety of clonazepam. *Epilepsia* 1992; 33:108-11.