

Dermatosis ampollar en paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis: reporte de un caso

Bullous dermatoses in patient with end-stage chronic kidney disease: a case report

Jennifer del Cisne Castillo Guarnizo, MD^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5014-3718>, Juan Alberto Luzuriaga Luzuriaga, MD² <https://orcid.org/0000-0002-5834-4055>, Norma América Aguirre Celi, MD, MgSc³ <https://orcid.org/0000-0002-5249-3420>, Paula Thalia Larco Correa, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4860-0438>, Carlos Bruno Guerrero Cedeño, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-7664-6989>, Karla Pilar Garcés Granoble, MD^{2,5} <https://orcid.org/0000-0002-9121-6303>, María José Cuadrado Rodríguez, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-9870-8642>, Juan Carlos Garcés Santos, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0003-0491-3125>

¹Dermatóloga. Centro dermatológico "Dr. Uraga". Clínica Kennedy. Guayaquil. República del Ecuador.

²Médico General. Clínica Guayaquil. República del Ecuador.

³Dermatóloga, Magister en Emergencias Médicas. Centro dermatológico "Dr. Uraga", Centro Médico Medilink, Clínica Kennedy. Guayaquil. Ecuador.

⁴Posgradista de Dermatología Hospital Luis Vernaza. República del Ecuador.

⁵Médico General. Hospital IESS-Ceibos. República del Ecuador.

⁶Médico General. Clínica Kennedy. República del Ecuador.

⁷Patólogo-Dermatopatólogo. Hospital Luis Vernaza, Clínica Kennedy, SOLCA Guayaquil. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Jennifer del Cisne Castillo Guarnizo, dermatóloga. Centro Dermatológico "Dr. Uraga". Clínica Kennedy. Guayaquil. República del Ecuador. Teléfono: 0969536765 Correo electrónico: jeciscasgu@hotmail.es

Resumen

Existen numerosas condiciones clínicas que pueden generar lesiones ampollas, incluyendo enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunes limitadas a la piel y reacciones adversas a fármacos, las cuales requieren la realización de una historia clínica detallada más exámenes complementarios pertinentes que permitan realizar un diagnóstico preciso. Se presenta el caso clínico de un adulto con múltiples factores de riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica en hemodiálisis con lesiones ampollas en zonas fotoexpuestas, las cuales al romperse dejan áreas denudadas, que evolucionan a costras y finalmente a cicatrices atróficas hipopigmentadas. Además refería orina de color oscuro la cual fue evidenciada en una de las evaluaciones clínicas, siendo sometida a la luz de Wood mostrando fluorescencia rojo coral, adicional a esto presentaba hiperferritinemia y en el estudio anatomopatológico tras biopsia incisional de la lesión ampollar, se evidenció hendidura subepidérmica pauci-inflamatoria y engrosamiento de la pared de los vasos dérmicos superficiales. Asimismo se realizó inmunofluorescencia directa de piel perilesional en donde se observó un depósito lineal y homogéneo de inmunoglobulina G y M en la pared del vaso. Haciendo una correlación clínico-patológica se llega al diagnóstico de Porfiria cutánea tarda, pese a no contar con niveles de porfirinas por falta de disponibilidad en nuestra localidad. Observándose una buena respuesta a los 3 meses, tras manejo con fotoprotección y tratamiento con hidroxycloquina 100mg VO tres veces semanal.

Palabras clave: Porfiria, enfermedad renal crónica, pseudo-porfiria, luz de Wood, ferritinemia.

Abstract

There are numerous clinical conditions that can generate bullous lesions, including systemic diseases, autoimmune diseases limited to the skin and adverse drug reaction, which require a detailed clinical history plus relevant complementary tests that allow an accurate diagnosis. We present the case report of an adult with multiple cardiovascular risk factors and end-stage chronic kidney disease with bullous lesions in photoexposed areas when broken leave denuded areas, which progress to scabs and finally hypopigmented atrophic scars. In addition, he referred dark urine which was evidenced during clinical evaluation, being subjected to the light of Wood showing coral red fluorescence, in addition to this he had hyperferritinemia and there was evidence of a cleft subepidermal pauci-inflammatory and thickening of the wall of the superficial dermal vessels. Likewise, direct immunofluorescence of perilesional skin was performed where a linear and homogeneous deposit of immunoglobulin G and M was observed in the vessel wall, in the anatomopathological analysis. Therefore, diagnosis of porphyria cutanea tarda was made, despite not having porphyrin levels due to lack of availability in our locality. Observing a good response at 3 months, after handling with photoprotection and treatment with hydroxycloquine 100mg VO three times weekly.

Keywords: Porphyria, chronic kidney disease, pseudoporphyria, Wood's light, ferritinemia.

Introducción

Existen numerosas condiciones clínicas que pueden generar lesiones ampollas, incluyendo enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sweet, entre otras; dermatosis autoinmunes como pénfigo, penfigoide, dermatitis herpetiforme, infecciones por estafilococos y reacciones adversas a fármacos¹. En este sentido, una historia clínica detallada más los exámenes complementarios pertinentes permitirán realizar un diagnóstico preciso, que en muchas ocasiones puede verse influenciado por factores inherentes al clínico, comorbilidades en el paciente y la disponibilidad de técnicas diagnósticas especialmente en los países en vías de desarrollo. Por ello, en este caso clínico se presenta el abordaje diagnóstico terapéutico en un paciente con este tipo de lesiones dérmicas, mostrando las dificultades para realizar diagnóstico definitivos en nuestra región.

Caso clínico

Masculino de 58 años de edad, con antecedentes de enlismo crónico, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica en hemodiálisis desde hace 5 años, cuya medicación habitual es: Valsartán, carbonato de calcio, clopidogrel, enoxaparina, eritropoyetina, multivitaminas y hierro parenteral mensual. Sin antecedentes familiares importantes. Acude a la consulta de dermatología por cuadro clínico de 3 meses de evolución caracterizado por aparición de ampollas tensas pequeñas de contenido seroso restringidas únicamente a áreas fotoexpuestas (áreas alopecicas de cuero cabelludo, cara, cuello, pabellones auriculares, dorso de extremidades superiores, con predilección por dorso de manos), las cuales al romperse dejan áreas desnudadas, que evolucionan a costras y finalmente a cicatrices atróficas hipopigmentadas. Además, se acompaña de hiperpigmentación difusa marrón oscuro limitada a cara, zona V de escote y dorso de extremidades superiores (**Figura 1 y 2**).

En la revisión de sistemas el paciente refiere orina de color oscuro, la cual fue evidenciada en una de las evaluaciones clínicas (**Figura 3A**), siendo sometida a la luz de Wood mostrando fluorescencia rojo coral (**Figura 3B**).

Figura 1. Lesiones ampollas serosas pequeñas, costras y cicatrices en dorso de mano.



Figura 2. Hiperpigmentación marrón oscura en áreas fotoexpuestas y cicatrices atróficas hipopigmentadas en dorso de manos.



En los exámenes paraclínicos se evidenció leucocitosis (cuenta blanca: 15.790mm³ – neutrófilos: 70% - linfocitos: 28%); anemia normocítica normocrómica (hemoglobina: 9,6 gr/dl – hematocrito: 30% - volumen corpuscular medio: 92 fl), azoemia (creatinina: 10,5 mg/dl – urea: 127 mg/dl), glucemia: 123mg/dl, hemoglobina glicada: 5,9%, ferritinemia marcada (ferritina: 1.968 ng/ml –límite superior: 300–). Pruebas virales: serología para virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis A, B y C negativas. Se solicitan porfirinas en plasma, orina y heces; las cuales no pudieron ser realizadas debido a la falta de disponibilidad de reactivos en la localidad.

Por ello, se realizó una biopsia incisional de la lesión ampollar en donde se evidenció hendidura subepidérmica paucinflamatoria y engrosamiento de la pared de los vasos dérmicos superficiales (**Figura 4**). Asimismo se realizó inmunofluorescencia directa de piel perilesional en donde se observó un depósito lineal y homogéneo de inmunoglobulina G y M en la pared del vaso, siendo de mayor intensidad éste último (**Figura 5**).

Ante la alta sospecha clínica y los hallazgos anatomopatológicos se realiza diagnóstico de porfiria cutánea tarda (PCT) y se instaura tratamiento con hidroxiclороquina 100mg VO tres veces semanal, se suspende la administración de hierro parenteral y se insiste en la fotoprotección, obteniendo remisión casi completa a los 3 meses de tratamiento (**Figura 6**).

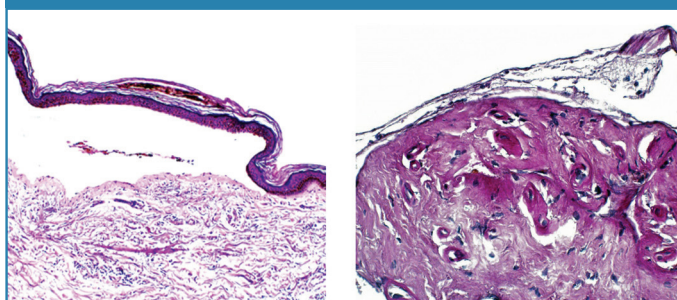
Figura 3. Características macroscópicas de la orina.



Panel A. Orina oscura obtenida durante evaluación clínica del paciente

Panel B. Fluorescencia rojo coral tras la exposición a la luz de Wood

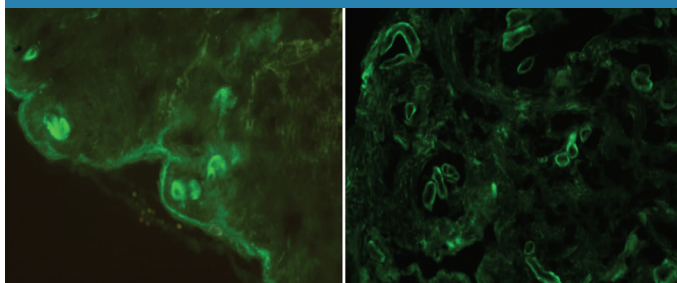
Figura 4. Hallazgos anatomopatológicos tras biopsia incisional de la lesión ampollosa.



Panel A. Ampolla subepidérmica pauci-inflamatoria. (Tinción H-E)

Panel B. Engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos dérmicos superficiales (Tinción PAS)

Figura 5. Hallazgos tras la aplicación de inmunofluorescencia directa en piel perilesional.



Panel A. Depósito homogéneo lineal de IgG en la pared de los vasos sanguíneos dérmicos)

Panel B. Depósito homogéneo lineal intenso de IgM en la pared de los vasos sanguíneos dérmicos)

Figura 6. Resultados clínicos tras 3 meses de terapia inmunomoduladora y fotoprotección.



Panel A. Ausencia de nuevas lesiones ampollares en zonas fotoexpuestas

Panel B. Lesiones hipocrómicas cicatriciales

Discusión

La palabra “porfiria” deriva del griego *porphura* que significa púrpura, que es un desorden metabólico causado por una actividad alterada de las enzimas que participan en la síntesis del grupo *hem*². Epidemiológicamente, la porfiria cutánea tarda (PCT) es la más común de las porfirias, con una incidencia de 1 en 10.000 habitantes en Europa, teniendo el 80% de casos una presentación esporádica o adquirida en donde no hay mutación hereditaria de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD), sino más bien por inhibición adquirida de la UROD a nivel hepático, con un aumento en la producción de porfirinas carboxílicas que causan los síntomas. Se presenta predominantemente en el sexo masculino, entre la tercera y cuarta década de la vida^{3,4}.

Dentro de los factores desencadenante se han descrito numerosas condiciones como: el consumo de alcohol, tabaquismo, hierro, daño hepático oxidativo y más raramente descompensación de diabetes y enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis o diálisis peritoneal como en el caso de nuestro paciente. Clínicamente se caracteriza por una dermatosis ampollar en áreas fotoexpuestas, cicatrices atróficas hipopigmentadas y quistes de milium en áreas de trauma repetido, hipertriosis que aparece comúnmente en la sien o mejilla, hiperpigmentación en zonas expuestas al sol, pudiendo estas últimas dos junto con la lesiones esclerodermoides ser signos casi exclusivos de una porfiria verdadera. Más raramente se han descrito prurito, alopecia cicatrizal, onicolisis, orina oscura y en el 20% de los casos la orina se observa a la luz de Wood fluorescencia rosado o rojo coral^{5,6}.

Histopatológicamente, los cuerpos caterpillar⁷ son el hallazgo diagnóstico más común de la porfiria cutánea, la biopsia de una ampolla muestra una hendidura subepidérmica con poca o sin infiltrado inflamatorio y festoneado de las papilas dérmicas, las lesiones crónicas muestran vasos dérmicos engrosados con material glicoprotéico PAS-positivo resistente a la diastasis en la pared de los vasos cerca de la unión dérmica-epidérmica. La inmunofluorescencia directa muestra IgG, IgM, fibrinógeno, y complemento en la membrana basal y alrededor vasos de la dermis superior. No hay anticuerpos contra membrana basal en el suero y la inmunofluorescencia indirecta es negativa, hallazgo que lo distingue de una epidermolisis bullosa adquirida y otras dermatosis ampollares subepidérmicas^{6,8}.

El manejo terapéutico de la PCT consiste en la fotoprotección, evitar el consumo de alcohol, tabaco y ciertos medicamentos que exacerban la enfermedad; la flebotomía más dosis bajas de antimaláricos es considerado el tratamiento primario efectivo, con casi completa remisión⁹. El objetivo de la flebotomía es reducir los niveles de ferritina sérica al límite inferior del rango de referencia, para pacientes con insuficiencia renal que cursan con anemia crónica se recomienda flebotomía de pequeño volumen (50-100 ml una o dos veces por semana) induciendo una remisión después de 8 meses de tratamiento¹⁰. Otras opciones terapéuticas que se han descrito son agentes quelantes del hierro como deferoxamina, deferasirox, carboximaltosa férrica y el uso de antimaláricos como la cloroquina a dosis de 2mg/kg de peso dos veces semanal o la hidroxiclоро-

quina (3mg/kg de peso dos veces semanal) o 100-200mg 2-3 veces a la semana^{9,11}.

Entre los diagnósticos diferenciales, la pseudoporfiria es uno de los más pertinentes en este contexto, ya que muestra signos clínicos e histológicos característicos de la PCT, sin embargo; los niveles de porfirinas en sangre, orina y heces son normales o discretamente elevados. Se presenta típicamente en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento en terapia dialítica de larga evolución, además puede ser desencadenado por cierto fármacos como los AINES, antibióticos, diuréticos, retinoides, piridoxina, entre otros¹².

En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, el aclaramiento inadecuado de porfirinas y la azoemia reduce la actividad de la UROD, mientras que en los pacientes con hemodiálisis diversos factores como el uso de diuréticos, hidróxido de aluminio, hemosiderosis, el polivinilo empleado en los tubos de diálisis, la susceptibilidad a los radicales libres de oxígeno podrían llevar a pseudoporfiria. Además se sabe que con la deficiencia subclínica de UROD, la hemopexina de alto peso molecular forman un complejo hemopexina-porfirina, si éste complejo es demasiado grande puede ser difícil eliminarlo con hemodiálisis, por consiguiente después de meses o años de hemodiálisis, las porfirinas se acumulan y se presenta el cuadro muy similar a la PCT, la incidencia de pseudoporfiria en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis es de 1,2 a 18%. Se ha publicado que en el caso de la pseudoporfiria, la N-acetilcisteína (precursor del glutatión) a dosis de 600mg 2 veces al día, tiene una buena respuesta clínica, funcionando como un antioxidante¹³.

En conclusión, a pesar de no poder contar con los resultados bioquímicos de porfirinas en nuestro paciente, ya que en nuestra localidad no se cuenta con dichas pruebas, pero ante la alta sospecha clínica, la fluorescencia coral de la orina a la luz de Wood que traduce la presencia de porfirinas elevadas en orina, los niveles marcadamente elevados de ferritina y los hallazgos anatomopatológicos, consideramos que se trataba de una PCT, que pudo confirmarse ante la buena respuesta con el uso de antimaláricos.

Declaración de conflictos

Ninguno.

C, Darwich E, Herrero C: Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical and biochemical features and risk factors in 152 patients. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(2):69-74.

6. Raso DS1, Greene WB, Maize JC, McGown ST, Metcalf JS. Caterpillar bodies of porphyria cutanea tarda ultrastructurally represent a unique arrangement of colloid and basement membrane bodies. *Am J Dermatopathol.* 1996 Feb;18(1):24-9.
7. Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *International Journal of ar*
8. Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol.* 1992;19:40-7
9. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017 31;377(9):862-872.
10. Pallet N, Karras A, Thervet E, Gouya L, Karim Z, Puy H. Porphyria and kidney diseases. *Clin Kidney J.* 2018;11(2):191-197.
11. Salameh H, Sarairah H, Rizwan M, Kuo YF, Anderson KE, Singal AK. Relapse of porphyria cutanea tarda after treatment with phlebotomy or 4-aminoquinoline antimalarials: a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018 May 11. doi: 10.1111/bjd.16741
12. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of Common Dermopathies in Dialysis Patients: A Review and Update. *Semin Dial.* 2012;25(4):408-18.
13. Fevang SA, Kroon S, Skadberg. Pseudoporphyria or porphyria cutanea tarda? Diagnostic and treatment difficulties. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(4):426-7.

1. Repiso M, et al. Un caso de lesiones ampollas generalizadas. *MEDIFAM* 2003; 13(1): 49-52.
2. Lane N. Born to the purple: the story of porphyria. *Scientific American.* December 16, 2002.
3. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010; 375:924.
4. Rossmann-Ringdahl I, Olsson R. Porphyria cutanea tarda in a Swedish population: risk factors and complications. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:337.
5. Munoz-Santos C, Guilbert A, Moreno N, To-Figueras J, Badenas