

## LA PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE, FORME SPORADIQUE A PROPOS D'UNE OBSERVATION CHEZ UN PATIENT MAROCAIN

N. GUENNOUN, V. GEROLAMI-COLOMBANI, A. SEBTI, R. AQUARON

*Med Trop* 2003; **63** : 183-187

**RESUME** • Les auteurs rapportent l'observation d'un cas de porphyrie cutanée tardive, forme sporadique, chez un sujet marocain de sexe masculin âgé de 38 ans. Les signes cliniques sont évocateurs : hypertrichose malaire et poussée bulleuse sur les parties exposées au soleil (dos des mains et visage) qui a duré quatre mois pendant l'été 2000 laissant place à des macules cicatricielles. Trois facteurs déclenchant sont présents : le soleil, la consommation d'alcool et le virus de l'hépatite C. Le diagnostic est confirmé par la présence d'urines foncées et l'élévation du taux des uroporphyrines plasmatiques et urinaires. L'élévation des uroporphyrines est due à une diminution de l'activité de l'urodécarboxylase dans le foie. L'activité de l'urodécarboxylase dans les globules rouges et la ferritine sérique sont normales. Ce patient est hétérozygote pour la mutation His63Asp du gène HFE de l'hémochromatose héréditaire. L'effet photoprotecteur de la mélanine (sujet de peau brune) n'a pas supprimé l'effet photosensibilisant des uroporphyrines. La suppression de l'exposition au soleil, l'éviction d'alcool et une série de six saignées ont évité l'apparition d'une nouvelle crise.

**MOTS-CLES** • Porphyrie cutanée tardive - Uroporphyrine - Maroc.

### SPORADIC PORPHYRIA CUTANEA TARDA: CASE REPORT IN A MOROCCAN MAN

**ABSTRACT** • This report describes a case of sporadic porphyria cutanea tarda involving a 38-year-old Moroccan man. Clinical diagnosis was based on characteristic features, i.e., facial hypertrichosis and bullous lesions lasting four months during the summer of 2000 followed by macular scarring on the dorsal surfaces on the hands. Three well-known precipitating factors were noted, i.e., sun, ethanol and hepatitis C virus infection. Laboratory diagnosis was based on dark red urine and elevated serum and urine uroporphyrin levels. Enhanced uroporphyrin production was due to urodecarboxylase deficiency in the liver. Urodecarboxylase activity in red blood cells and serum ferritin level were normal. The patient is heterozygous for the His63Asp HFE gene mutation associated with hereditary hemochromatosis. The photoprotective effect of melanin in this dark-skinned patient failed to offset uroporphyrin-induced photosensitivity. Avoidance of sun, ethanol and phlebotomy have prevented recurrences.

**KEY WORDS** • Porphyria cutanea tarda - Uroporphyrin - Morocco.

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est la plus fréquente des porphyries cutanées dans tous les pays où elle a été décrite. C'est une maladie métabolique liée à un déficit enzymatique hépatique dans sa forme sporadique (PCTs) ou hépato-érythrocytaire dans la forme dite familiale (PCTf). L'enzyme déficitaire est l'uroporphyrinogène décarboxylase, 5<sup>e</sup> enzyme de la biosynthèse de l'hème localisée dans le cytosol (Fig. 1). Le diagnostic clinique est basé principalement sur l'apparition de bulles, d'ulcérations traumatiques, de

microkystes sur les parties exposées au soleil, d'une hyperpigmentation et d'une hypertrichose malaire. Biologiquement, elle se caractérise par une élévation des uroporphyrines plasmatiques et urinaires, avec des précurseurs de concentration normale : acide delta aminolévulinique (D.ALA) et porphobilinogène (PBG). Nous rapportons l'observation d'un cas de PCT diagnostiqué chez un sujet de sexe masculin à Marrakech.

### OBSERVATION

Mr Mou. H., sujet de sexe masculin, né en novembre 1962, ne présentait pas d'antécédents pathologiques personnels ni de prise médicamenteuse connue mais une habitude toxique, l'alcool. Ce patient a présenté au cours de l'été 2000, une éruption bulleuse sur le dos des mains ; les bulles se sont rompues puis desséchées pour donner des ulcérations qui ont laissé place à des macules cicatricielles. Cette pous-

• Travail du laboratoire de Biochimie de la Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée (R.A, professeur des Universités) du service de Biochimie de l'Hôpital de la Conception à Marseille (V.G-C, Praticien hospitalier), du service de Biochimie de la Faculté de Médecine de Marrakech et du service de Gastro-entérologie (N.G, professeur assistant), CHU Mohamed VI de Marrakech et du Secteur privé (A.S, dermatologue), Marrakech,

• Correspondance : R. AQUARON, Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, Faculté de Médecine, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille, cedex 05 • Tel/Fax : +33 (0) 4 91 32 43 91 • E-mail : robert.aquaron@medecine.univ-mrs.fr •

• Article reçu le 12/12/2002, définitivement accepté le 6/05/2003.

Tableau I - Résultats de l'exploration des précurseurs (D.ALA, PBG) et des porphyrines (uro- et coproporphyrines) urinaires et plasmatiques chez Mr Mou H, à Paris en novembre 2000 et à Marseille en novembre 2001.

Examens	Nov 2000	Normales	Nov 2001	Normales
Urines				
- D.ALA	-	-	3,3 µmol/l	5-35
			0,7 µmol/mmol de créatinine	<2,2
- PBG	7 µmol/24h	<3	1,0 µmol/l	<6
	1,55 mg/24h	<2	0,2 µmol/mmol de créatinine	<0,5
- Uroporphyrines	671 nmol/24h	<30	114 nmol/l	<33
	440 µg/24h	<25	23 nmol/mmol de créatinine	<20
- Coproporphyrines	198 nmol/24h	<380	75 nmol/l	53-313
	130 µg/24h	<250	15 nmol/mmol de créatinine	<20
Plasma				
- Porphyrines	-	-	12 µg/l	<5 µg/l

sée a duré quatre mois et s'est manifestée de plus par une fragilité de la peau et une hyperpilosité malaire. Le malade rapportait des douleurs articulaires et une chaleur des extrémités marquée au niveau des pieds, ainsi que des épisodes d'urines foncées.

Les examens biologiques urinaires réalisés à Paris (Laboratoire Cerba) montraient une élévation des uroporphyrines urinaires caractéristique de la PCT (Tableau I). Ce patient a reçu de novembre 2000 à mars 2001, 100 mg de chloroquine 2 fois par semaine. Il n'a plus présenté de phénomènes bulleux au cours de l'été 2001 et a été revu en novembre 2001 pour un contrôle biologique urinaire réalisé à Marseille. Il existait alors une discrète élévation des uroporphyrines urinaires, la présence de porphyrines plasmatiques avec des précurseurs urinaires normaux : PBG et D.ALA (Tableau I). Le bilan du métabolisme du fer était subnormal pour la sidéremie et la saturation de la transferrine. Les taux des transaminases et de la  $\gamma$ GT étaient normaux.

La sérologie de l'hépatite C était positive. Le génotype est de type 1 non classé et la recherche quantitative du virus de l'hépatite C par PCR montrait une charge virale faible (1.889.459 copies/ml). Ce patient a également bénéficié d'une recherche de trois mutations du gène (HFE) de l'hémochromatose : Cys282Tyr (C282Y), His63Asp (H63D) et Ser65Cys (S65C). Il présentait seulement la mutation H63D à l'état hétérozygote.

En avril 2002, une analyse plus détaillée des porphyrines plasmatiques a été réalisée à Paris (Centre français des porphyries, Pr J.C. Deybach). Elle montrait une augmentation des porphyrines plasmatiques totales : 158 nmol/l (normale < 20) avec la répartition suivante après séparation chromatographique : uroporphyrines : 42 % ; porphyrines heptacarboxyliques : 41 % et porphyrines hexacarboxyliques : 17 %. Le dosage de l'urodécarboxylase dans les globules rouges était normal : 56 pmoles Copro/mg Hb/h (normale > 30). Ce patient n'a pas présenté de phénomènes bulleux au cours de l'été 2002 et en juillet il a subi une série de 6 saignées. La sidéremie passait alors de 13,4 à 12 µmol/l.

## COMMENTAIRES

### Epidémiologie

La PCT à notre connaissance n'a été décrite au Maroc que sur 14 cas (13 hommes, 1 femme) colligés dans une thèse de doctorat en Médecine à Casablanca en 1987 (1). Malheureusement, le diagnostic biologique par le dosage des uroporphyrines urinaires n'a pu être confirmé que dans six cas. La PCT présente une répartition mondiale mais avec des prévalences variables selon les pays, allant de 1/2000 en Espagne à 1/25000 aux USA (2). En Afrique plusieurs dizaines de cas ont été publiés chez les Bantous d'Afrique du Sud (3) et en Ethiopie (4). L'affection a été également signalée au Burundi (5). La prédominance masculine de la maladie est bien connue, vraisemblablement en raison de la plus forte consommation alcoolique. Les manifestations cliniques de la maladie ont lieu habituellement à l'âge adulte d'où l'appellation de porphyrie cutanée tardive.

### Biochimie

Le déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase, responsable de l'accumulation des uroporphyrines, est connu depuis environ 25 ans. On a l'habitude de distinguer deux groupes étiopathogéniques et épidémiologiques dans la PCT (6) :

- la forme I ou sporadique (PCTs) où le déficit est acquis, purement hépatique. L'inactivation de l'enzyme hépatique serait due à la production de radicaux libres et/ou d'espèces réactives dérivées de l'oxygène qui oxydèrent l'uroporphyrinogène en uroporphyrines et en un composé inhibiteur (7). Ce dernier agirait sur le site catalytique de l'enzyme. Suivant la concentration de cet inhibiteur, l'enzyme pourra être inhibée de 0 à 100 %. Cette inhibition plus ou moins complète, est responsable de l'accumulation de l'uroporphyrinogène dans les hépatocytes puis passage dans le plasma en raison de la solubilité de l'uroporphyrinogène dans l'eau et enfin, élimination urinaire du produit d'oxydation,

l'uroporphyrine. La présence plus ou moins importante d'uroporphyrine dans le plasma, en particulier dans les vaisseaux des régions découvertes, peut être en rapport avec l'intensité des signes cliniques cutanés, les porphyrines étant des molécules photosensibilisantes. L'enzyme étant constamment synthétisée par le foie, son activité peut redevenir normale et expliquer les périodes de rémission, comme dans notre observation. Les facteurs hépatotoxiques extrinsèques responsables de la formation de ces dérivés oxydants seront détaillés ci-après ;

- la forme II ou familiale (PCTf), autosomique dominante, beaucoup plus rare que la précédente, est liée à un déficit d'activité enzymatique (environ 50 % d'activité résiduelle) secondaire à une mutation du gène correspondant qui l'exprime dans le foie et les érythrocytes. Dans ce cas là, la proportion des hommes et des femmes est sensiblement équivalente, et les manifestations cliniques apparaissent au cours de l'enfance.

### **Facteurs extrinsèques**

Trois types principaux de facteurs extrinsèques sont mis en cause.

#### **• La surcharge en fer**

Reconnue par tous les auteurs, elle est présente, quelquefois sur le bilan biologique sanguin (3), très souvent sur la biopsie du foie ; elle semble liée à l'effet toxique de l'alcool mais également à la teneur en fer du vin qui en France est voisine de 5 mg/l (8) et peut varier de 7 à 23 mg/l en Afrique du Sud (9). Récemment des anomalies intrinsèques du métabolisme du fer ont été rapportées, en particulier des mutations du gène de l'hémochromatose dénommé HFE qui varient selon les études et l'origine géographique du patient. La mutation C282Y est souvent présente à l'état hétéro ou homozygote chez les patients nordiques (20-42 %). la mutation H63D est souvent mise en évidence à l'état homozygote chez les patients d'origine méditerranéenne (13-31 %), en Italie (10) et en Espagne (11). La mutation hétérozygote retrouvée chez notre patient H63D/0 est probablement sans conséquence fonctionnelle. Un travail récent (12) a montré une association entre la PCT et un polymorphisme d'un nucléotide (SNP : single nucleotide polymorphism) du gène du récepteur de la transferrine (IVS 4+ 198T). La PCT doit être considérée comme une maladie multifactorielle dans laquelle d'autres gènes du métabolisme intracellulaire du fer pourraient intervenir.

#### **• Le virus de l'hépatite C**

Il semble jouer un rôle majeur comme en témoigne :  
- sa fréquence chez 10 à 91% des patients atteints de PCT (2,13,14), cette fréquence étant notamment élevée en Europe du Sud : Italie, Espagne et France ;

- la survenue de la PCT à un âge sensiblement plus jeune chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite C ;

- la diminution des signes de PCT chez les patients traités par l'alpha-interféron. Son rôle dans la physiopathologie de la PCTs reste encore mal connu. Il semble être le fac-

teur majeur déclenchant chez les sujets prédisposés génétiquement. Son action semble secondaire aux altérations hépatiques chroniques qu'il induit. L'association PCT-carcinome primitif du foie, associée ou non au virus de l'hépatite C, a été décrite et doit être prise en compte en raison de la fréquence élevée en Afrique du carcinome primitif du foie (15-17). Le rôle des autres virus reste controversé, notamment le VIH, les virus de l'hépatite B et G qui semblent avoir un rôle uniquement initial (14).

#### **• Les facteurs toxiques**

Ils sont présents dans 50 à 80 % des PCTs., avec, essentiellement, l'alcoolisme chronique et/ou la consommation de médicaments inducteurs ou aggravants en particulier les œstrogènes oraux, les hypnotiques (barbituriques), certains analgésiques et anticonvulsivants (18). Pour les facteurs environnementaux, l'irradiation solaire est déterminante (durée de l'ensoleillement journalier, latitude) car l'effet photosensibilisant des uroporphyrines n'est pas diminué ou supprimé par l'effet photoprotecteur de la mélanine chez les sujets à peau brune.

Chez notre patient, on note un bilan en fer subnormal caractérisé surtout par une élévation du coefficient de saturation de la transferrine, la mutation H63D du gène HFE à l'état hétérozygote, la positivité de la sérologie de l'hépatite C et la prise d'alcool. Les autres facteurs extrinsèques déclenchant (médicaments) sont absents.

### **Aspects cliniques**

Les manifestations sont essentiellement dermatologiques (19). Elles sont déclenchées par le soleil et prédominent sur les régions découvertes, principalement le dos des mains et le visage. Il s'agit de bulles de taille variable, d'une fragilité cutanée avec excoriations provoquées par les traumatismes minimes, de macules atrophiques cicatricielles, de microkystes ou grains de millium, d'une hyperpigmentation cutanée, une hypertrichose acquise souvent discrète prédominante aux régions temporomallaires. Le tableau clinique présenté par notre patient correspondait à cette description. Certaines manifestations atypiques isolées ont été également décrites (urticaire solaire, hypertrichose isolée...).

### **Données biologiques**

Sur le plan biologique, la PCT est caractérisée par une élévation des porphyrines : octa et hepta-carboxyliques plasmatiques et urinaires, un taux normal de D.ALA et de PBG urinaires, et la présence d'isocoproporphyrines dans les selles (20). Le diagnostic chez notre patient a été porté sur l'élévation des uroporphyrines plasmatiques et urinaires avec un taux normal de D.ALA et PBG urinaires.

La PCT doit être différenciée des autres porphyries cutanées en particulier la porphyrie variegata (PV) qui présente un tableau cutané semblable à celui de la PCT auquel s'ajoutent des troubles digestifs et/ou neurologiques et psychiatriques secondaires à l'accumulation des précurseurs : D.ALA et PBG. Le diagnostic différentiel est biologique puisque la PV est une maladie autosomique dominante caracté-

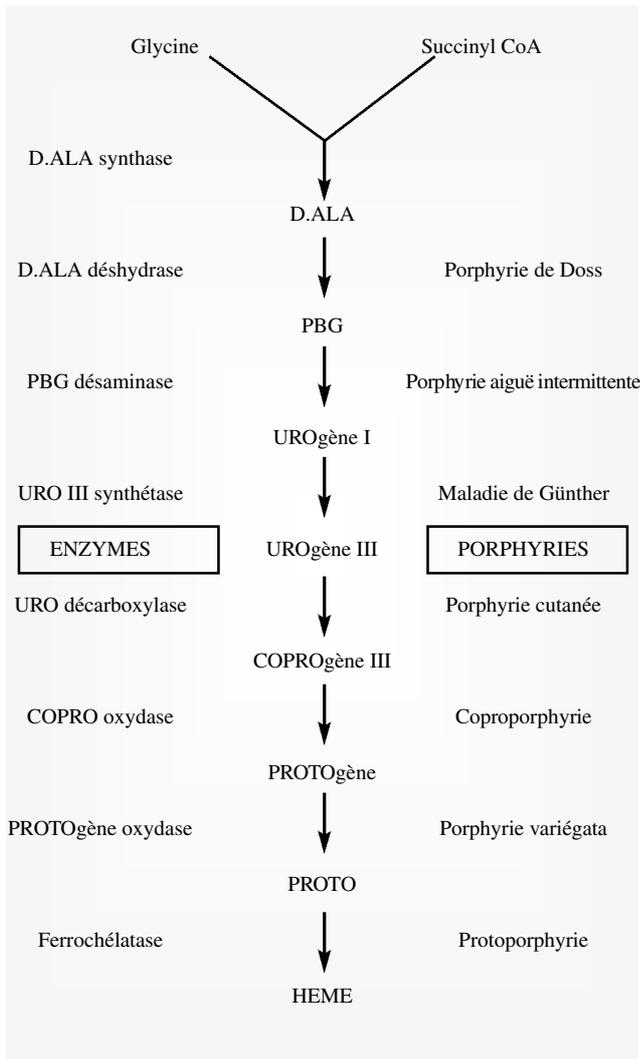


Figure 1 - Synthèse de l'hème et porphyries héréditaires, D.ALA : acide delta aminolévulinique ; PBG : porphobilinogène ; UROgène : uroporphyrinogène ; COPROgène : coproporphyrinogène ; PROTOgène : protoporphyrinogène ; PROTO : protoporphyrine.

térisée par un déficit (50 % d'activité résiduelle) de l'enzyme N°7 : la protoporphyrinogène oxydase (Fig. 1). Elle se traduit par une élévation à la fois des précurseurs, et des uro et copro-porphyrines dans les urines, on trouve également un spectre de fluorescence d'émission caractéristique dans le plasma qui est absent dans la PCT. Enfin, il existe des pseudoporphyries qui se caractérisent par des manifestations cliniques cutanées similaires mais sans anomalies biologiques du métabolisme des porphyrines

### Thérapeutique

Le traitement repose principalement sur des mesures générales essentielles (évitement des toxiques ou médicaments inducteurs, arrêt de l'intoxication alcoolique, photoprotection par les vêtements, le bêta-carotène et les écrans anti-UVA); sur la réduction de la surcharge en fer, essentiellement par des saignées, traitement le plus utilisé de nos jours. Elles

consistent à soustraire un volume de 300 à 500 ml/semaine chez les hommes pendant les 2 à 4 premières semaines puis plus espacées en fonction de la tolérance. Elles sont indiquées même en l'absence de signes biologiques de surcharge ferrique, et doivent se faire sous surveillance du taux d'hémoglobine. Lorsqu'il existe une contre-indication aux saignées, on peut utiliser les antipaludéens à petite dose (nivaquine, plaquenil) qui forment dans le foie avec les porphyrines des complexes hydrosolubles non photosensibilisants excrétés par les urines ou les chélateurs du fer (desferrioxamine). L'efficacité de la Thalidomide a récemment été évoquée (21).

### CONCLUSION

Cette observation est un exemple d'une maladie qu'il faut penser à chercher au Maghreb chez les sujets à peau brune devant la découverte des signes cliniques dermatologiques évocateurs et doit toujours être complétée par la recherche et le dosage des uroporphyrines urinaires dans un échantillon d'urines foncées et non dans des urines claires que l'on trouve en période de rémission ; dans ce cas là les valeurs sont normales et le diagnostic de PCT n'est pas confirmé. Le diagnostic de PCT, comme celui d'autres porphyries, par exemple la porphyrie aiguë intermittente décrite également au Maroc (22) nécessite un laboratoire capable de réaliser ces dosages spécialisés, ce qui est chose faite à Marrakech ■

**Remerciements** - Les auteurs remercient très vivement l'équipe du Centre Français des Porphyries ( Pr J.C. Deybach ) en particulier le Pr H. Puy et le Dr V. Pereira da Silva pour la réalisation des dosages enzymatiques et des porphyrines plasmatiques, Madame le Dr M. Mariley pour l'iconographie et Messieurs les Pr B-A.Mehadji, doyen de la Faculté de Médecine de Marrakech et Y. Berland, doyen de la Faculté de Médecine de Marseille pour leur support dans la coopération entre nos deux facultés et le service des relations internationales de l'Université de la Méditerranée pour son aide financière.

### REFERENCES

- 1 - DRAISSIM - Contribution à l'étude de la porphyrie cutanée tardive (à propos de 14 cas). Thèse en médecine N°317, 1987, Casablanca Maroc.
- 2 - CHUANG TY, 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.
- 3 - LAMONT N, HATHORN M - Increased plasma iron and liver pathology in Africans with porphyrias. *S Afr Med J* 1960 ; **34** : 279-281.
- 4 - MENGISTU M, GEBRESELASSIE F, TSEGA E - Glucose tolerance in adult ethiopian patients with liver disease and porphyria cutanea tarda. *Ethiop Med J* 1989 ; **27** : 107-114.
- 5 - AUBRY P, NIKOYAGIZE E, KABAHIJI JP et Coll - Porphyrie cutanée tardive associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez un burundais de 29 ans. *Bull Soc Pathol Exot* 1990 ; **83** : 690-692.
- 6 - DE VERNEUIL H, NORDMANN Y - Porphyrie cutanée symptomatique, type familial et type sporadique. *Nouv Presse Med* 1981 ; **10** : 3541-3544.
- 7 - MUKERJISK, PIMSTONE NR, BURNS M - Dual mechanism of inhibition of rat liver uroporphyrinogen decarboxylase activity by ferrous iron : its potential role in the genesis of porphyria cutanea tarda. *Gastroenterology* 1984 ; **87** : 1248-1254.

- 8 - DARRET G, COUZY F, ANTOINE JM *et Coll* - Estimation of minerals and trace elements provided by beverages for the adult in France. *Ann Nutr Metab* 1986; **30** : 335-344.
- 9 - CRIPPS D - Diet and alcohol effects on the manifestation of hepatic porphyrias. *Feder Proc* 1987; **46** : 1894-1900.
- 10 - D'AMATO M, MACRI A, GRISO D *et Coll* - Are His63Asp or Cys282Tyr HFE mutations associated with porphyria cutanea tarda ? Data of patients from central and Southern Italy. *J Invest Dermatol* 1998; **111** : 1241-1242.
- 11 - ENRIQUEZ DE SALAMANCA R, MORALES P, CASTRO MJ *et Coll* - The most frequent HFE allele linked to porphyria cutanea tarda in Mediterraneans is His63Asp. *Hepatology* 1999; **30** : 819-820.
- 12 - LAMORIL J, ANDANT C, GOUYA L *et Coll* - Hemochromatosis (HFE) and transferrin receptor-1(TFRC1) genes in sporadic porphyria cutanea tarda (sPCT). *Cell Mol Biol* 2002; **48** : 33-41.
- 13 - BONKOVSKY HL, POH FITZPATRIK M, PIMSTONE M *et Coll* - Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998; **27** : 1661-1669.
- 14 - LAMORIL J, ANDANT C, BOGARD C, PAWLITSKY JM - Epidemiology of hepatitis C and G in sporadic and familial porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1998; **27** : 848-852.
- 15 - SALATA H, CORTES JN, ENRIQUEZ DE SALAMANCA R - Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol* 1985; **1** : 477-487.
- 16 - SIERSEMA PD, TEN KATE FJ, MULDER PG, WILSON JH - Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda : frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992; **12** : 56-61.
- 17 - FRACANZANI AL, TAIOLI E, SAMPIETRO M *et Coll* - 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.
- 18 - DEYBACH JC, PUY H, NORDMANN Y - Porphyries hépatiques et médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; **18** : 348-353.
- 19 - BESSIS D, HELLIER L, DEREURE O, GUILHOU J - Porphyrie cutanée tardive. *Ann Dermatol Venereol* 2001; **128** : 1068-1074.
- 20 - NORDMANN Y - Diagnostic biologique de la porphyrie cutanée tardive. *Ann Dermatol Venereol* 2000; **127** : 860-861.
- 21 - LACOUR JP - Comment traitez vous la porphyrie cutanée tardive ? *Ann Dermatol Venereol* 1996; **123** : 292-294.
- 22 - AQUARON R, ZARROUCK K, EL BOUSSAKIA, ACQUAVIVA JE - La porphyrie aiguë intermittente chez deux familles marocaines. Etude clinique et biologique. *Rev Med Interne* 1996; **17** : 477-481.