

CASOS CLÍNICOS

Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme, hepatocarcinoma e infección por el virus de la hepatitis C

Resumen.—La porfiria cutánea tarda (PCT) con cambios esclerodermiformes es rara y ocurre solamente en el 15-18% de los casos. Sobre estas placas escleróticas pueden aparecer depósitos cálcicos, siendo característica su presencia en localización preauricular. El diagnóstico definitivo se realiza demostrando el patrón de porfirinas propio de la PCT. Los diferentes tratamientos utilizados como inductores de la remisión presentan efectos variables sobre las lesiones esclerodermiformes.

Presentamos el caso de un varón de 80 años con lesiones esclerosas de 8 años de evolución localizadas en la cabeza, cuello y tronco, así como lesiones ulcerosas de dos años de evolución, sin tendencia a la cicatrización, en región pre y retroauricular. El estudio de porfirinas demostró el patrón característico de PCT. La exploración física puso de manifiesto una hepatomegalia apreciándose con los diferentes estudios de imagen dos lesiones ocupantes de espacio en el lóbulo hepático derecho compatibles con hepatocarcinoma. La serología para el virus de la hepatitis C (VHC) fue positiva. La hepatopatía porfírica es una entidad bien definida. La alta prevalencia del VHC en la PCT plantea el interrogante sobre si la infección viral puede ser desencadenante de PCT en individuos predispuestos y además ser un factor de riesgo para el desarrollo de un hepatocarcinoma en el seno de una PCT.

Palabras clave: Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme. Depósitos cálcicos. Hepatocarcinoma. Virus de la hepatitis C.

SONSOLES ROJO SÁNCHEZ
RICARDO SUÁREZ FERNÁNDEZ
MARTA DEL CERRO HEREDERO
ESTHER DE EUSEBIO MURILLO
FRANCISCO SÁNCHEZ DE PAZ
*Departamento de Dermatología. Hospital
Clínico San Carlos. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense. Madrid.*

Correspondencia:

SONSOLES ROJO SÁNCHEZ. Gómez Tejedor, 34. 28024 Madrid.

Aceptado el 20 de enero de 1999.

INTRODUCCIÓN

El caso clínico que a continuación presentamos centra su interés en dos puntos: a) su presentación clínica, tratándose de una porfiria cutánea tarda (PCT) con cambios esclerodermiformes y presencia de depósitos cálcicos, manifestación rara y que ocurre únicamente en el 15-18% de los casos; y b) la afectación hepática hallada, que si bien es prácticamente constante en este tipo de porfiria, destaca por la infrecuencia de la aparición de un hepatocarcinoma con positividad para los anticuerpos del virus de la hepatitis C (VHC).

Ambas características siguen planteando entre otros estos interrogantes: a) ¿por qué la localización preau-

ricular es tan característica para los depósitos cálcicos en el seno de una PCT esclerodermiforme?; y b) ¿es capaz la infección vírica del hígado de desarrollar una PCT en individuos predispuestos?

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 80 años con antecedentes de dos intervenciones quirúrgicas, una herniorrafia inguinal bilateral en el año 1980, y una cirugía de cataratas en 1986, así como un consumo de 90-100 gramos de alcohol al día durante los últimos 25 años, consultó por presentar unas lesiones esclerosas de ocho años de evolución localizadas en la cabeza, cuello y tronco. Asi-

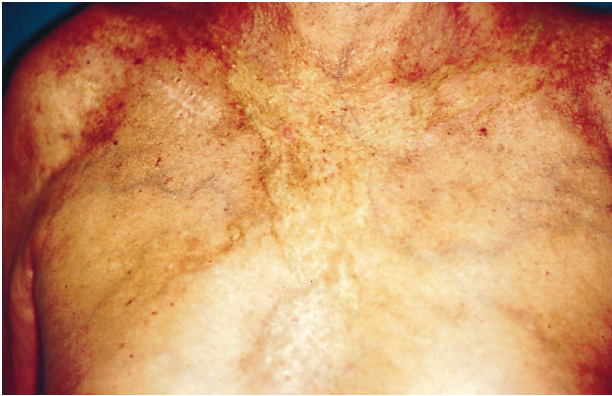


FIG. 1.—Placas esclerosas de bordes bien definidos y centro de piel de aspecto céreo y textura indurada en la región del escote.

mismo, desde hacía dos años, venían apareciendo en la cabeza, tanto en región pre como retroauricular unas lesiones ulcerosas sin tendencia a la cicatrización. El paciente había padecido hacía 20 años brotes de ampollas en dorso de manos y en cabeza acompañados de orinas de color oscuro siendo diagnosticado de porfiria cutánea tarda con afectación hepática. Desde el momento del diagnóstico no había seguido tratamiento ni revisiones médicas.

El examen físico evidenciaba unas placas esclerosas céricas, de bordes marrones bien definidos, localizadas en áreas expuestas como la región del escote (Fig. 1) y parte posterior del cuello, así como en regiones cubiertas de la exposición solar como la espalda donde las lesiones eran más extensas (Fig. 2). Las áreas



FIG. 2.—Placas induradas extensas en la cara posterior del tronco.



FIG. 3.—Lesiones ulcerosas retroauriculares asentando sobre placas escleróticas y alopécicas del cuero cabelludo. En la región preauricular se observa el injerto tras la extirpación de una de las lesiones.

afectadas ofrecían un aspecto leñoso, de textura indurada y sensación de rigidez. Se acompañaban de una ausencia de vello. En la cabeza, en regiones pre y retroauricular, presentaba unas lesiones ulcerosas con un tamaño de 0,5 a 1 cm, de bordes eritematosos, asentando sobre las placas engrosadas y rígidas. Estas lesiones presentaban una evolución tórpida sin tendencia a la cicatrización y ocasionalmente drenaban un material sanioso (Figs. 3 y 4). No se observó la presencia de vesículas, erosiones, quistes milares, hipertrichosis ni una fragilidad cutánea aumentada. El paciente negaba síntomas sistémicos. No existían tratamientos administrados recientemente ni antecedentes familiares de lesiones cutáneas similares.

En la biopsia cutánea obtenida de la placa esclerosa localizada en región preesternal se podía apreciar que la mayor parte de la dermis, salvo en su porción más superficial, era asiento de una intensísima esclerrosis con conservación de las fibras elásticas. La zona más superficial de la dermis mostraba una intensa elas-



FIG. 4.—Detalle de una úlcera con la eliminación de un material tipo queratina.

tosis actínica.

El estudio histológico de una de las lesiones cálcicas extirpadas en región preauricular puso de manifiesto junto a una dermis esclerosada, la presencia de un comedón con calcio que incluso rompía la pared de éste. En el seno de la dermis se apreciaban también depósitos cálcicos, así como bastantes vasos sin observar un refuerzo perivascular.

Se realizó un examen médico exhaustivo con determinaciones de laboratorio y otras pruebas complementarias. En la exploración física, además de los cambios cutáneos descritos, destacaba un borde hepático a tres traveses de dedo, romo, firme y no doloroso.

Las pruebas de laboratorio practicadas mostraron las siguientes alteraciones: aumento moderado de transaminasas con elevación de la gamma glutamil transpeptidasa (GOT 79 UI/l, GPT 74 UI/l, GGT 95 UI/l) y unos niveles séricos elevados de hierro (184 Ug/dl) y ferritina (397 ng/ml). Además se apreciaba una hipoproteinemia acompañada de una hiperglobulinemia de tipo IgG, así como una cifra de antígeno carcinoembrionario de 10,4 ng/ml (normal menor de 5) y alfa fetoproteína de 162 ng/ml (normal menor de 20). La determinación de porfirinas en orina recogida durante 24 horas fue positiva con niveles elevados de porfirinas totales (782 Ug/24 h, normal < 220) y uroporfirinas (660 Ug/24 h, normal < 60), siendo las coproporfirinas normales (122 Ug/24 h, normal < 160) y el porfobilinógeno negativo. Las cifras normales son las correspondientes a nuestro laboratorio.

La serología para virus de la hepatitis fue positiva con la presencia de anticuerpos para el virus de la hepatitis C, detectados mediante la técnica de ELISA.

En la radiografía de tórax, además de los cambios propios de una broncopatía crónica enfisematosa, se apreciaba un aumento notable del tamaño de ambos hilios acompañado de un ensanchamiento mediastínico que afectaba especialmente al área paratraqueal derecha. En los diferentes estudios de imagen realizados para el estudio de la afección hepática llamó la atención la existencia de dos lesiones focales, una de ellas en torno a 5 cm en el segmento posterior del lóbulo hepático derecho y otra imagen próxima al hilio compatibles ambas con carcinoma hepatocelular. El estudio de extensión mostró una trombosis portal y adenopatías mediastínicas y retroperitoneales.

Se recomendó al paciente el uso de filtros solares y restringir la ingesta de alcohol. Dado el diámetro de la lesión focal hepática y la existencia de otra satélite se descartó cualquier tipo de terapia agresiva recibiendo tratamiento con tamoxifeno hasta su fallecimiento un año después debido a una descompensación hidrónica, encefalopatía hepática e insuficiencia

renal aguda.

DISCUSIÓN

La porfiria cutánea tarda esclerodermiforme (PCT) es rara. Los cambios esclerodermiformes ocurren solamente en el 15-18% de los casos (1,2). Su descripción inicial fue realizada por Gunther en 1912 (3). En la literatura española podemos encontrar varios casos descritos desde 1970 a 1983 (4-9). Las manifestaciones clínicas corresponden a las observadas en nuestro paciente: placas induradas, céreas, localizadas tanto en áreas expuestas como zonas cubiertas de la radiación solar, siendo lo más frecuente encontrarlas en la cara, los hombros, zona del escote y espalda. Sobre estas lesiones pueden observarse calcificaciones, alopecia y úlceras que no tienden a la cicatrización.

En 1954 Borda y cols. describieron los dos primeros casos de depósitos cálcicos en el seno de una PCT siendo referidos posteriormente bajo el término de calcinosis porfirica (10, 11). Desde entonces se han descrito pocos casos, la mayoría en la literatura argentina. Según una revisión del autor italiano Giannada, en el año 1982, sólo existían 14 casos publicados (12-18). Estos depósitos cálcicos pueden tener diferentes localizaciones siendo altamente característica su localización preauricular, un 73% de los 14 casos revisados por Giannada y cols. (19). Una explicación para la peculiar localización de estas lesiones sigue siendo motivo de investigación. En nuestro caso se realizó extirpación completa de una de estas lesiones cálcicas con posterior realización de un injerto, lo que permitió su estudio histopatológico. Sin embargo, dado que la gran mayoría de las referencias sobre este tipo de lesiones en el seno de una PCT se encuentran en la literatura argentina no hemos podido tener datos comparativos sobre las imágenes histológicas encontradas.

Los cambios esclerodermiformes pueden constituir el primer signo de la enfermedad o bien aparecer en su curso evolutivo. En nuestro caso no existían datos de lesiones cutáneas agudas pero sí eran referidas por el paciente hace años. En la serie más extensa que hemos podido encontrar de PCT esclerodermiforme publicada, presentada por Friedman y cols., de los 15 casos referidos tras una revisión de 32 pacientes vistos en la *Mayo Clinic* de Rochester, en seis de ellos los cambios esclerodermiformes constituyeron el primer signo de la enfermedad, mientras que en los restantes nueve pacientes éstos aparecieron en su curso evolutivo (20).

La patogenia de estos cambios esclerodermiformes es desconocida. Si bien hace años se consideró que la acumulación de la uroporfirina en la piel expuesta a

la radiación ultravioleta era la responsable de los cambios observados, hoy en día se ha demostrado que la síntesis *in vitro* de colágeno por los fibroblastos humanos aumenta con la presencia de uroporfirina en la piel de forma paralela al tiempo y a la concentración, e independientemente de la radiación ultravioleta (21). Sin embargo, la característica distribución de estas lesiones esclerodermiformes a pesar de las lesiones primarias cutáneas previas está todavía por explicar.

Las características histológicas de las lesiones escleróticas de la PCT y de una esclerodermia son similares. Con la técnica del PAS en las lesiones de PCT pueden evidenciarse depósitos hialinos perivasculares y un engrosamiento de la membrana basal en la unión dermoepidérmica que no aparecen en la esclerodermia. Esta posibilidad no fue sin embargo observada en nuestro paciente. Los estudios de inmunofluorescencia directa pueden ayudar en la diferenciación pues ponen de manifiesto depósitos de IgG, M o complemento alrededor de los vasos y en la unión dermoepidérmica en la PCT, signos ausentes en la esclerodermia (5,8, 22).

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, debe comenzar por la eliminación de los posibles factores desencadenantes como el alcohol y estrógenos además de intensificar la fotoprotección. Como inductores de la remisión se han utilizado la flebotomía y el tratamiento con cloroquina e hidroxiclороquina. Los efectos de estos tratamientos sobre las lesiones esclerodermiformes son variables, sin olvidar las regresiones espontáneas. En la serie de Grossman y Poh Fitzpatrick no se halló una mejoría significativa con la flebotomía (1), mientras que en la serie de Friedman y cols. ésta resultó ser el tratamiento más efectivo tras ocho años de seguimiento logrando una disminución en los niveles de uroporfirina, hecho que se acompañaba de una mejoría, incluso curación de las lesiones escleróticas en una media de tres años tras el inicio del tratamiento (20). Sin embargo, hay que reseñar que en este grupo ninguno de los pacientes recibió tratamiento con antimaláricos. No disponemos de datos sobre otro tipo de tratamiento dado que el resto de referencias (23-27) encontradas en la literatura sólo hacen descripción de casos clínicos sin datos evolutivos. En 1963, Jablonska y cols. subrayan el beneficio terapéutico obtenido sobre las lesiones esclerodermiformes tras el uso de dosis masivas de penicilina en dos de sus cuatro pacientes, aquellos en que coexistían lesiones sifilíticas activas en el sistema nervioso (28). Asimismo, Ocaña y cols. estudiaron dos pacientes con PCT favorable a la N-acetil-hidroxirolina (8).

Se ha descrito la afectación hepática en casi todas

las porfirias pero en la PCT ésta es más relevante, considerándose la hepatopatía porfírica como una entidad definida.

Diferentes estudios hablan de una patocronia de la lesión hepática de la PCT bien establecida con un curso que va desde la normalidad a la cirrosis en una media de 10 años (29).

Por otro lado, actualmente, conocemos la prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) en diferentes afecciones hepáticas. La infección por el VHC en la PCT tiene una prevalencia que varía entre el 18% (30), 50% (31) y el 80% (32) según las series extranjeras, y desde un 40% (33) a un 80% (34) en las españolas, siendo la mayoría en torno al 60-70% (35-41). En el hepatocarcinoma ésta oscila entre el 50% (42) y el 76% (43). Se desconoce si el VHC presenta una acción oncogénica directa o depende de la cirrosis. Se han descrito pocos casos de PCT complicados con hepatocarcinoma en los que se han determinado los anticuerpos frente al VHC, nueve según la revisión efectuada en Medline (43-48). Llama la atención la positividad en todos ellos, al igual que en el enfermo descrito.

Ante la elevada prevalencia del VHC en pacientes con porfiria se plantea una nueva cuestión: ¿la infección viral del hígado puede ser desencadenante de una PCT en individuos predispuestos? No sólo el VHC se ha relacionado con la PCT sino que ya hace años se había observado la aparición de dicha enfermedad en relación con el virus de la hepatitis B (49, 50, 51), y más recientemente con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (52, 53, 54, 55). La infección viral del hígado podría alterar de alguna forma el metabolismo de las porfirinas. Se han sugerido distintas hipótesis: a) una disminución de la actividad de la uroporfirinógeno decarboxilasa hepática (UDH) producida por el VHC (36) y, b) un daño celular hepático por el VHC originando un inhibidor de la UDH (57), con una alteración en la oxidación de las porfirinas intracelulares y posterior bloqueo del desarrollo normal de la síntesis del hemo.

CONCLUSIÓN

De esta manera, la infección vírica del hígado podría ser incluida entre los posibles factores desencadenantes de una PCT además de los ya conocidos hasta ahora como el alcohol, hierro e hidrocarburos aromáticos polihalogenados.

Asimismo, tal vez haya que incluir el VHC entre los factores de riesgo, junto a la cirrosis, la edad mayor de 51 años y el sexo masculino, para el desarrollo de un hepatocarcinoma en el seno de una PCT.

A pesar de la escasa frecuencia de cambios esclerodermiformes, úlceras y depósitos cálcicos en una PCT, la presencia de estas lesiones esclerosas en determinadas áreas como la cabeza, la V del escote y espalda, deben hacernos sospechar la posibilidad de una PCT esclerodermiforme y obliga a la determinación de porfirinas en orina.

Los recientes hallazgos en tomo a la rara asociación de PCT, hepatocarcinoma e infección por el VHC, plantea nuevos interrogantes sobre la repercusión de la infección vírica en el metabolismo celular y por consiguiente en la síntesis de las porfirinas.

Abstract.—Sclerodermoid porphyria cutanea tarda (PCT) is uncommon and occur in only up to 15-18% of patients. Calcification of sclerodermoid plaques may occur. Calcification of preauricular plaques is considered characteristic. Urinary porphyrin profile of this type of porphyria makes de definite diagnostic. The degree of improvement of the sclerodermoid changes is variable.

An 80-year-old man presented with sclerotic lesions in the head, neck and trunk. Subsequently, two years later, ulcers without tendency to healing, appeared on these pre and postauricular sclerodermatous regions. Urinary porphyrin profile was characteristic for PCT. Physical examination showed an hepatomegaly. Two spaceoccupying lesions in the right hepatic lobe suggestive of hepatocellular carcinoma were present. Serological hepatitis virus C (HCV) infection was positive.

Porphyric hepatopathy is well defined. The possible role of some virus (high prevalence of anti-HCV among patients with PCT) has recently been postulated to trigger this disease and must also be added to the factors related to an increased risk of hepatocellular carcinoma in PCT.

Rojo Sánchez S, Suárez Fernández R, Del Cerro Heredero M, De Eusebio Murillo E, Sánchez de Paz F. Sclerodermoid porphyria cutanea tarda, hepatocarcinoma and hepatitis C virus infection. Actas Dermosifiliogr. 1999;90:167-172.

Key words: Sclerodermoid porphyria cutanea tarda. Calcium deposits. Hepatocellular carcinoma. Hepatitis C virus.

BIBLIOGRAFÍA

- Grossman ME, Poh-Fitzpatrick MB. Porphyria cutanea tarda: diagnosis, management, and differentiation from other hepatic porphyrias. *Dermatol Clin* 1986;4:297-309.
- Harber LC, Poh-Fitzpatrick M, Walther RR, Grossman ME. Cutaneous aspects of the porphyrias. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1982;100:9-15.
- Gunther H. Die Hamateoporphyrie. *Dtsch Arch Klin Med* 1912;105:89.
- Sánchez J, Gómez JM. Porfiria esclerodermiforme. *Actas Dermosifiliogr* 1970;61:375-80.
- Piñol J, Mascaró JM, Galy de Mascaró C. Histología de la alopecia de la porfiria cutánea tarda. *Actas Dermosifiliogr* 1971;62:69-72.
- Iglesias L. Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme (PCT). *Dermatol Española* 1975;1:41-51.
- Peña ML, Guerra P, Mora I, Enríquez de Salamanca R, García Pérez A. Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme. *Actas Dermosifiliogr* 1982;73:332.
- Ocaña J, Pérez de Vargas L, Wilhelmi ML y cols. Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme. Estudio ultraestructural. *Med Cutan Iber Lat Am* 1985;13:157-66.
- Sánchez Fajardo F, Alcalá F, Wilhelmi ML, Delgado ML, Ocaña J. Porfiria cutánea tarda esclerodermiforme. A propósito de dos observaciones. *Actas Dermosifiliogr* 1983;74:11-2.
- Borda JM, Stringa SG, Mancini R. Dos casos de porfiria cutánea con infiltraciones calcáreas. *Arch Argent Dermatol* 1954;4:202-3.
- Borda JM, Bianchin C. Calcinosis porfírica. *Arch Argent Dermatol* 1965;15:270-4.
- Cordiviola LA, Sánchez Caballero HJ, Bosq P, Fontana M. Porfiria crónica con participación esclerodermiforme y almohadillas articulares. *Rev Argent Dermatosisif* 1957;41:269-72.
- Grossman ME, Bickers DR, Poh-Fitzpatrick MB, Deleo VA, Harber IC. Porphyria cutanea tarda. Clinical features and laboratory findings in 40 patients. *Am J Med* 1979;67:277-86.
- Hoveid P. Cutaneous porphiric sclerodermic lesions with calcinosis. *Nord Med* 1954;52:1341-3.
- Kaminsky A, Jaimovich L, Kaminsky CA, De Kaminsky AR, Asrilant M, Cammarota H. Porfiria cutánea tarda: asociación con esclerodermia en placas «atrofia brillante», calcinosis, hipersideremia y alteraciones inmunológicas. *Arch Argent Dermat* 1967;17:361-9.
- Vilanova X, Piñol Aguadé J. Porfiria crónica del adulto. Ed. Ariel. Barcelona 1957;138.
- Williamson C. Porphyria cutanea tarda: a follow-up. *Arch Derm* 1967;96:472-3.
- Kaminsky A, Jaimovich I, Rosales H, Cammarota H, Cvigliolia P. Porfiria cutánea tarda con manifestaciones esclerodermiformes y concreciones calcáreas. *Prensa Méd Argent* 1964;51:1096-101.
- Giannada B, Giannada E, Leonetti F, Topi GC. Calcifications au cours d'une porphyrie cutanée tardive sclérodermiforme. *Ann Dermatol Venereol* 1982;109:75-8.
- Friedman SJ, Doyle JA. Sclerodermoid changes of porphyria cutanea tarda: possible relationship to urinary uroporphyrin levels. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:70-4.
- Varigos G, Schiltz JR, Bickers DR. Uroporphyrin I stimulation of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts: a unique hard effect of porphyrin. *J Clin Invest* 1982;69:129-35.
- Epstein JE, Tuffanelli D, Epstein WL. Cutaneous changes in the porphyrias: a microscopic study. *Arch Dermatol* 1973;107:689-98.

23. Potter B, Handler R, Fagelson H. Porphyria with sclerodermoid changes. *Arch Dermatol* 1964;90:121-2.
24. Skolnick P, Brooks N. Porphyria cutanea tarda with sclerodermoid changes. *Arch Dermatol* 1977;113:511.
25. Parra CA, Pizzi de Parra N. Diameter of the collagen fibrils in the sclerodermatous skin of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 1979;100:573-8.
26. Roger D, Pillette M, Muller C, Boistard C, Grangeponde MC, Lorette G. Quel est votre diagnostic? *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:127-9.
27. Francoeur CJ, Epinette WW. Sclerodermoid plaques in a middle-aged man. *Sclerodermoid porphyria cutanea tarda*. *Arch Dermatol* 1991;127:1571-2, 1574-5.
28. Jablonska S, Szczepanski A. Lésions sclérodérmiformes dans la porphyrie cutanée. *Ann Dermatol Syph* 1963;9:241-58.
29. Cortés JM, Oliva H, Paradinas FJ, Hemández-Guío C. The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. *Histopathology* 1980;4:471-85.
30. Siersema PD, Ten Kate FJW, Mulder PGH, Wilson JH. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992;12:56-61.
31. Cribier B, Petieau P, Keller F, Schmitt C, Vetter D, Heid E, Grosshans E. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. *Arch Dermatol* 1995;131:801-4.
32. Lacour JP, Bodokhi I, Castanet J. Porphyria cutanea tarda and antibodies of hepatitis C virus. *Br J Dermatol* 1993;128:121-3.
33. López A, Sáez-Rayuela F, Martín JL, Yúguero del Moral L, Ojeda C. Infección por el VHC y porfiria cutánea tarda. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:7-10.
34. Herrero C, Vicente A, Bruguera M y cols. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993;341:788-9.
35. Salata H, Cortés JM, Enríquez de Salamanca R. Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol* 1985;1:477-87.
36. De Castro M, Sánchez J, Herrera JF y cols. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1993;17:551-7.
37. Doménech P, Borbujo J, Toribio R, Gómez E. Porfiria cutánea tarda y virus de la hepatitis C. *Med Clin* 1994;103:117.
38. Navas S, Bosch O, Castillo I, Marriott E, Carreño V. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C and B virus infection: a retrospective study. *Hepatology* 1995;21:279-84.
39. Martín-Vivaldi R, Espinosa MD, Sánchez J, Quintero D, Noguera F, López de Hierro M. Asociación entre porfiria cutánea tarda y virus de la hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88:213-6.
40. Quecedo L, Costa J, Enríquez de Salamanca R. Papel del virus de la hepatitis C en la hepatopatía de la porfiria cutánea tarda. *Med Clin (Barc)* 1996;106:321-4.
41. Carpintero P, De Castro M, García-Monzón C y cols. Hepatitis C virus infection detected by viral RNA analysis in porphyria cutanea tarda. *J Infect* 1997;34:61-4.
42. Colombo M, Kuo G, Choo QL. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989;2:1006-8.
43. Bruix J, Calvet X, Costa J y cols. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;28:1004-6.
44. Sánchez L, Tuya MJ, Escudero JM, Rivas LL, Macías MD. Prevalencia de anti-VHC positivos en carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 1990;13:34-5.
45. Armas R, Krause P, Wolff C. Porphyria cutanea tarda, chronic liver disease by the C virus and hepatocarcinoma. Clinical case. *Rev Med Chil* 1994;122:72-4.
46. Santos J, Suriach JM, Blanch P, Mirada A. Carcinoma hepatocelular con positividad para los anticuerpos de la hepatitis C en un varón afecto de porfiria cutánea tarda. *Med Clin (Barc)* 1992;39:55-8.
47. Rodríguez A, González F, Ceballos A. Porfiria cutánea tarda, hepatocarcinoma e infección por virus de la hepatitis C. *An Med Intern* 1995;10:517-8.
48. Sancho MT, Martín JC, García J, Sierra FJ, Lavilla P, Gil A. Infección por virus de la hepatitis C en un paciente con porfiria cutánea tarda y hepatocarcinoma. *Rev Clin Esp* 1996;196:725-6.
49. Bel A, Girard D. Porphyrie cutanée tardive avec antigène Hbs et hépatite chronique agressive. *Nouv Presse Med* 1980;9:20-7.
50. Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M, Pietrangelo A, Jensen J, Ventura E. Hepatitis B infection in porphyria cutanea tarda. *Liver* 1986;6:153-7.
51. D'Alessandro L, Biolcalti G, Griso D. Frequency of viral hepatitis markers in porphyria cutanea tarda. *Eur J Dermatol* 1993;3:180-2.
52. Martín A, Rietra M, Amer C, Mestre F, González A, Pinazo I. Porfiria cutánea tarda en paciente con infección por VIH. *Actas Dermosifiliogr* 1992;2:130-2.
53. Roustan G, Hospital M, López Redondo MJ y cols. Porfiria cutánea tarda e infección por VIH: estudio clinicopatológico de dos casos. *Actas Dermosifiliogr* 1991;82:443-6.
54. De Troya M, Bosch RJ, Fernández F, De Gálvez MV, Herrera C. Porfiria cutánea tarda y SIDA: presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:621-7.
55. Castanet J, Lacour JP, Bodokh I, Bekri S, Ortonne JP. Porphyria cutanea tarda in association with human immunodeficiency virus infection: is it related to hepatitis C virus infection? *Arch Dermatol* 1994;130:664-5.
56. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD y cols. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 1992;16:1322-6.