

Pelagra

Pellagra

¹José Vitor de Oliveira Júnior

¹Lilian Maria Zaccariotto

¹Juliana Nunes Maciel

²José Alexandre Sittart

¹Residentes no Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

²Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, SP, Brasil

Descritores: Pelagra. Triptofano. Deficiência de ácido nicotínico.

Key words: Pellagra. Tryptophan. Nicotinic acid deficiency.

Revisão histórica

A pelagra foi descrita pela primeira vez em 1762 pelo médico do rei Felipe V da Espanha, Gaspar Casal, apesar de ter sido relatada em 1735. Conhecida também na época por “Mal de la Rosa e Casal” e por “Lepra das Astúrias”, descreveu-se um quadro de demência associado a lesões semelhantes a queimaduras ao redor do pescoço, descrita como “Colar de Casal”¹.

Casal descreveu a doença como resultante da ingestão de milho deteriorado, o que levou vários investigadores a procurar agentes infecciosos e tóxicos neste alimento. Até então não conhecido na Europa, após sua introdução por Colombo que o trouxe das Américas, o consumo do milho espalhou-se pela França, Romênia, Itália e Egito. A pelagra acompanhou a propagação do milho².

Em 1771, o termo foi usado pela primeira vez na Itália. A disseminação da doença foi tal que se criou em 1784, na cidade de Legano, o primeiro hospital de pelagra. Acreditava-se que a melhora que os pacientes apresentavam durante a internação resultava do repouso, boa qualidade da água, medicações, ar fresco, mas não pela alimentação. Essa relação etiológica só foi suspeitada em 1810².

Nos Estados Unidos, a doença foi descrita pela primeira vez em 1907, por Searcy. Porém, somente em 1914, Goldberg et al.³ realizaram um estudo epidemiológico em doentes mentais e concluíram que a pelagra decorria da deficiência de um fator nutricional, denominado de fator P-P (fator de prevenção da pelagra). Em 1937, Fouts et al.⁴ descobriram que o consumo de ácido nicotínico fazia regredir por completo a pelagra.

Correspondência: Dr. José V. Oliveira Jr.
Rua Borges Lagoa nº1755, 4º andar
CEP 04038-034 - São Paulo-SP
Telefone: (11)5088-8052
E-mail: jozevas@bol.com.br

Etiologia

A pelagra é causada pela deficiência de niacina (termo que engloba tanto a deficiência de nicotinamida quanto de ácido nicotínico). Também a falta de triptofano (aminoácido essencial que pode ser transformado em niacina pelos tecidos), assim como o excesso de leucina, poderiam inibir a síntese de niacina e causar quadro de pelagra⁵.

O triptofano transforma-se em niacina tanto pela flora intestinal quanto pelo tecido normal. Porém, não se sabe ainda qual a maior fonte endógena de niacina. No indivíduo normal, a necessidade diária de niacina varia de 15mg a 20 mg. A atividade física, aumento da massa corporal e maior consumo de calorias causam sua maior demanda, que se reduz pelo aumento da ingestão de triptofano. A dieta pelagrogênica é deficiente, principalmente de nicotinamida, triptofano e vitaminas B1, B2 e B6⁶.

Atualmente, esta doença é considerada um déficit de nicotinamida no interior da célula. Seja por causa primária (déficit nutricional) ou secundária (doença subjacente). A nicotinamida é importante componente das coenzimas NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e NADP (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato). Tais coenzimas funcionam como transportadoras de hidrogênio, sendo elementos fundamentais no processo de oxigenação celular. As coenzimas sintetizadas a partir do ácido nicotínico exercem papel fundamental no metabolismo dos carboidratos, aminoácidos e lipídeos, além de atuarem no processo de síntese dos hormônios adrenocorticais a partir da acetilcoenzima-A na dehidrogenação do álcool etílico e na conversão do ácido láctico em ácido pirúvico. Participam também no ciclo do ácido cítrico, processo este responsável pelo fornecimento de energia à célula.

Alterações no processo de respiração celular afetam inicialmente órgãos de alta demanda metabólica como o cérebro e de turnover celular (pele e mucosas). Isto justifica o porquê de tais órgãos serem os principais acometidos na pelagra⁶.

Assim, sabemos atualmente que a pelagra resulta da deficiência de uma ou mais substâncias que interferem na síntese de nicotinamida^{7,8}, a saber:

1. Deficiência nutricional, como restrição de proteína ani-

mal (alcoólatras, anorexia nervosa, idosos em más condições de alimentação) e dieta à base de milho.

2. Má absorção.

3. Alteração do metabolismo do triptofano: doença de Hartnup.

4. Uso de medicações, como a isoniazida, antimetabólitos, cloranfenicol, etc.

O milho contém grande quantidade de niacina. Porém, esta se encontra em uma forma não disponível. A técnica de hidrólise alcalina libera esta substância para ser aproveitada. Isto explica o porquê de no México, onde a dieta é à base de tortilhas de milho, não haver pelagra⁵. A grande quantidade de leucina presente no sorgo parece inibir a síntese de niacina, justificando assim surtos desta doença onde a base da alimentação é este cereal, como na Índia⁹.

A síndrome do carcinóide (doença de Hartnup), em que o triptofano é utilizado para a síntese de serotonina, pode levar a um quadro semelhante ao da pelagra. Já a isoniazida, por ser uma molécula semelhante à niacina, provoca pelagra em função de um mecanismo de inibição competitiva¹⁰.

Quadro clínico

Manifesta-se por evolução crônica, com períodos de exacerbação e remissão. Apresenta-se sob a forma de demência, diarreia e dermatite – três “Ds”. A forma de apresentação mais comum é com sintomas incompletos e não a tríade completa.

O quadro cutâneo consiste em eritema nas superfícies expostas ao sol, simétrico, como nas extremidades, face (eritema em asa de borboleta) e ao redor do pescoço (“colar de casal”). Acredita-se que a fototoxicidade seja causada pela formilcinurenina e o ácido cinurênico, produtos de degradação do triptofano na via da cinurenina¹¹. As alterações cutâneas poderiam relacionar-se ainda com o aumento da quantidade de cobre que ocorre na pele dos doentes com pelagra ou mesmo pela falta

de NAD, para reparar as lesões cutâneas desencadeadas pelo sol¹⁰.

As várias formas de dermatite observadas na pelagra são:

1-erupção por fotossensibilidade

2- lesões perineais

3- espessamento e hiperpigmentação da pele sobre as proeminências ósseas¹⁵.

A manifestação inicial consiste em eritema e prurido no dorso das mãos. A pele a seguir torna-se edematosa e em alguns doentes se desenvolvem vesículas ou bolhas, cuja ruptura causa erosão (pelagra úmida). Progressivamente há espessamento e hiperpigmentação. Fissuras dolorosas às vezes se desenvolvem nas palmas e plantas¹³.

Os distúrbios gastrintestinais mais importantes são diarreia e vômitos. Quando associados à deficiente flora bacteriana intestinal que sintetizam a niacina pelo uso de antibióticos podem, segundo Ishii, ser um fator de piora do quadro⁸.

As alterações neuropsiquiátricas variam desde sintomas leves como astenia, dores variadas, insônia, depressão até total instabilidade emocional e manias^{1,9,10}. Esses sintomas talvez se relacionem com as alterações no metabolismo do triptofano com aumento da produção de serotonina⁸ ou à sua diminuição¹².

Diagnóstico laboratorial

Nenhuma medida específica satisfatória que mensure os níveis de niacina está disponível. Níveis urinários do metabólito N-metil-nicotinamida (NMN) e N-metil-piridona-5-carboxamida estão diminuídos na pelagra. Níveis urinários abaixo de 0.8/mg indicam deficiência de niacina¹⁶.

Tratamento

A pelagra clássica responde dramaticamente à administra-



Figura 1 - Lesões eritemo-descamativas localizadas nas mãos bilateralmente, eczematizadas. Atente-se para a localização em áreas fotoexpostas.



Figura 2 - Lesões eritematosas, dispostas em taça invertida, localizadas nas pernas bilateralmente.

ção oral de nicotinamida ou ácido nicotínico na dose de 100-300 mg/dia três vezes ao dia¹³. Niacinamida é preferida, uma vez que não causa distúrbios vasomotores como a niacina. As alterações mentais desaparecem em 24h-48h, mas as lesões de pele podem demorar até 3 a 4 semanas¹⁴. A maioria dos pacientes com pelagra necessita da administração concomitante de riboflavina e piridoxina, e uma dieta rica em calorias e proteínas para tratar a desnutrição¹⁴. Uma dose de 40 mg-200 mg por dia de niacina é necessária para tratar a doença de Hartnup e a síndrome do carcinóide.

A pelagra não é uma doença tão comum no nosso meio. Atenção diagnóstica deve ser dada para as formas incompletas que se manifestam unicamente por sintomas neurológicos, cutâneos ou ainda gastrintestinais.

REFERÊNCIAS

1. Barret-Connore – The Etiology of pelagra and its significance for modern medicine. *Am J Med.* 1967; 42(6):859-67.
2. Sebrel Jr. WH – Hystory of pellagra. *Fed Proc.* 1981; 40(5):1520-52.
3. Goldberger J. Tanner WF – Amino acid deficiency probably the primary etiological factor in pellagra. *Pub Health Rep.* 1922;37:462-86.
4. Fouts P. Helmer OM. Lepkovsky S. Jukesth – Treatment of human pellagra with nicotinic acid. *Proc. Soc. Exp. Blot. Med.* 1937;37:405-7.
5. Krehl WA – Discovery of the effect of tryptofan on niacin deficiency *Fed Proc.* 1981. 40(5):1527-30.
6. Hendryx WM. Pellagra and pellagra like dermatoses. Etiology, differential diagnosis, dermatopathology and treatment. *Semin Kermatol* 1991; 10:282-92.
7. Smeenk G. Hulsmans Ham – Dermatological and biochemical anomalies in two patients with pellagroid syndromes. *Dermatologica.* 1969. 138:295-302.
8. Stratigos J. Katsambas A – Pellagra: a still existind disease. *Br J Dermatol,* 1974;90:451-57.
9. Gopalan C. Srikantia SG – Leucine and pellagra. *Lancet.* 1960;1:954-57.
10. Schumtz JL. Cuny IF. Trechot PH. Weber M. Beurey J –Les érythèmes pellagroids medicamentaux. Une observation d'érytheme pellagroide sencondaire à isoniazida. *Ann Dermatol Venereol.* 1987;114(4):569-76.
11. Walrant P. Santus R. Grossweiner . LI – Photosensitizing properties of N-formylkynurenine. *Photochem Photobiol.*1975;22:63-5.
12. Raghuram T. Krishnaswamy K – Serotonin metabolism in pellagra. *Arch Neurol* 1975; 32(10):708-10.
13. Soni BP, Mc Laren DS, Sherertz MF, Cutaneous changes in nutritional disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, et al., eds. *Dermatology in General Medicine.* New York: Mc Graw-Hill; 1999. p.1725-37.
14. Gopalan C, Jaya Rao KS. Nutritional deficiencies in man: niacin. In: Recheigl MJ, ed. *Section E. Nutritional disorders.* West Palm beach, FL: CRC press, 1978.p.23-31.
15. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews' Disease of the Skin.* 9.ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000. p. 610-11.
16. Sauberlich HE, Dowdy RP, Skala JH. *Laboratory test for assessment of nutritional status.* Boca Raton, FL: CRC press, 1974. p.70-4.

Artigo recebido: 28/01/2008

Aceito para publicação: 22/04/2008