

Porfiria cutânea tardia. Relato de dois casos*

Porphyria cutanea tarda. Case two reports

José Vitor de Oliveira Júnior¹, Daniele Loureiro Manguiera Paiva², Sheila de Farias Viana Castelo Branco Rocha², Neusa Valente³

*Recebido do Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A infreqüência da porfiria cutânea tardia (PCT) e as suas várias formas de apresentação clínica justificam tal exposição. O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de PCT: uma secundária a fármacos e outra de origem familiar.

RELATO DO CASO: Caso 1: Paciente do sexo feminino, 70 anos com lesões bolhosas e vesiculosas no dorso das mãos, face e couro cabeludo havia dois anos, além de cicatrizes com *milium*. Fazia uso de fenitoína para epilepsia, sendo a PCT desencadeada por este fármaco. **Caso 2:** Trata-se de uma paciente de 35 anos com lesões vesiculosas e bolhosas no dorso das mãos, úlceras de difícil cicatrização, hiperpigmentação e hipertricose facial. História familiar positiva de um irmão com hemocromatose em tratamento.

CONCLUSÃO: A PCT resulta de um defeito enzimático caracterizado por diminuição da atividade da uroporfirino-gênio-decarboxilase. Hemocromatose hereditária, hepatite C, estrógenos e história familiar constituem os principais fatores de risco para porfiria cutânea tardia. Clinicamente,

observam-se vesículas, bolhas e ulcerações em áreas fotoexpostas, cicatrizes, pequenos cistos (*milium*), hipertricose e hiperpigmentação cutânea. O diagnóstico é clínico associado à dosagem de porfirinas na urina, sangue e fezes, podendo ser complementado com o exame histopatológico. A terapêutica inclui a eliminação do fator causal, flebotomias repetidas e/ou administração de cloroquina ou cimetidina por via oral.

Descritores: Microscopia de fluorescência, Doença, Porfiria cutânea tardia, Porfirinas.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The porphyria cutanea tarda (PCT) is an infrequent dermatosis and has several presentations that justify this paper. This objective of study was relating two PCT cases: one of them is a secondary drugs form and the other is a familiar one.

CASE REPORT: Case 1: A woman patient, 70 old year with bullous and vesicles on the hand, face and scalp along two years beside *milium* scars. This patient was being treated with phenytoin for brain's cysticercosis and this drug probably desencaded the PCT. The urinary's porphyrinas dosage elevated associated with histopalogic confirmed the diagnostic. **Case 2:** Woman patient, 35 old year with bullous and vesicles on the hand, ulcers that not scars. There was facial hyperpigmentation and hypertrichosis. Hers brothers has hemocromatosis.

CONCLUSION: The PCT is an enzymatic defect characterized for reduced uroporphyrinogen decarboxilasi's activity. Hereditary hemocromatosis, C hepatitis, estrogens and family history are the main risk factors for porphyria cutanea tarda. Clinically, we can observe vesicles, bullae and ulcers in areas exposed to light, atrophic scars, small cysts (*milia*), hypertrichosis and cutaneous hyper pigmentation. Clinical aspects associated to porphyrina's detection urinary, blood and stools makes the diagnosis. It can be complemented by skin's histopathology. The treatment can be done by eliminating the risk factors, repeated phlebotomies and/or introducing oral chloroquine or cimetidine.

Keywords: Disease, Microscopy fluorescence, Porphyria cutanea tarda, Porphyrins.

1. Médico Assistente do Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE); Pós-Graduando em Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

2. Residente do Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE). São Paulo, SP, Brasil

3. Médica Assistente e Dermatopatologista do Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE); Doutorado pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 28 de setembro de 2009

Aceito para publicação em 18 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. José Vitor de Oliveira Júnior

Av. Ibirapuera, 981 - Vila Clementino

04029-000 São Paulo, SP.

Fones: (11) 7392-1020/ (11) 5088-8250 - Fax (11) 5088-8250

E-mail: jozevas@bol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A porfíria cutânea tardia (PCT), considerada a mais comum das doenças do metabolismo das porfirinas, ocorre devido a um defeito enzimático caracterizado por diminuição da atividade da uroporfirinogênio-decarboxilase (Urod)¹. Cerca de 75% dos pacientes com PCT possuem a forma esporádica ou adquirida (tipo I), cuja deficiência enzimática está restrita ao hepatócito. A forma familiar ou hereditária, responsável pelos demais casos que corresponde ao tipo II, em que o defeito enzimático está presente em todos os tecidos (eritrocitário e hepático), e III na qual tal defeito é restrito ao hepatócito. Além do defeito enzimático, há necessidade de interação com fatores desencadeantes para que a doença se manifeste clinicamente tais como alcoolismo, terapêutica estrogênica, sobrecarga de ferro e hepatite C². As manifestações clínicas da PCT incluem vesículas, bolhas e crostas nas áreas fotoexpostas, fragilidade cutânea e hipertricose³.

O objetivo do estudo foi apresentar dois casos de porfíria cutânea tardia em pacientes sintomáticos; sendo um na forma adquirida e relacionado ao uso de fenitoína e o outro, de caráter hereditário.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 70 anos, parda, aposentada, natural de Urú-SP e procedente de São Paulo-SP, relata que há 2 anos iniciou quadro de lesões bolhosas e vesiculosas, sendo algumas com conteúdo amarelo citrino e outras hemorrágicas, no dorso das mãos, colo, região cervical posterior e couro cabeludo. Apresentava ainda nas áreas fotoexpostas, erosões, ulcerações e cicatrizes com *milium*. Na face, observava-se aspecto esclerodermoide com discreta hiperpigmentação, hipertricose e acentuação das rítes periorais (Figura 1). A paciente fazia uso regular das seguintes medicações: fenitoína (300 mg/dia), devido a quadro de neurocisticercose em 1992, atenolol (25 mg/dia), diltiazem (60 mg/dia), atorvastatina (10 mg/dia), ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg/dia) e mononitrato de isossorbida (40 mg/dia). Antecedentes de tuberculose pulmonar aos 18 anos e infarto agudo do miocárdio aos 66 anos. Negava etilismo e tabagismo. A fluorescência da urina pela lâmpada de Wood mostrou-se avermelhada. Nos exames laboratoriais, a bioquímica hepática revelou transaminases discretamente elevadas (AST-66 e ALT-44), assim como ferritina (411), fosfatase alcalina (468) e GGT (301). Sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV), sífilis, hepatites B e C foram não reagentes. A dosagem de uroporfirinogênio urinário mostrou-se elevada (233 µg/dL ou 385 µg/24h – VR < 60 µg/24h) e coproporfirinas normais (54 µg ou 89 µg/24h - VR < 160 µg/24h). O exame anatomopatológico

evidenciou clivagem subepidérmica exibindo papilas armadas, elastose solar e escamo-crosta compatíveis com PCT (Figuras 2 e 3). A paciente evoluiu com melhora clínica importante, após a suspensão do anticonvulsivante.

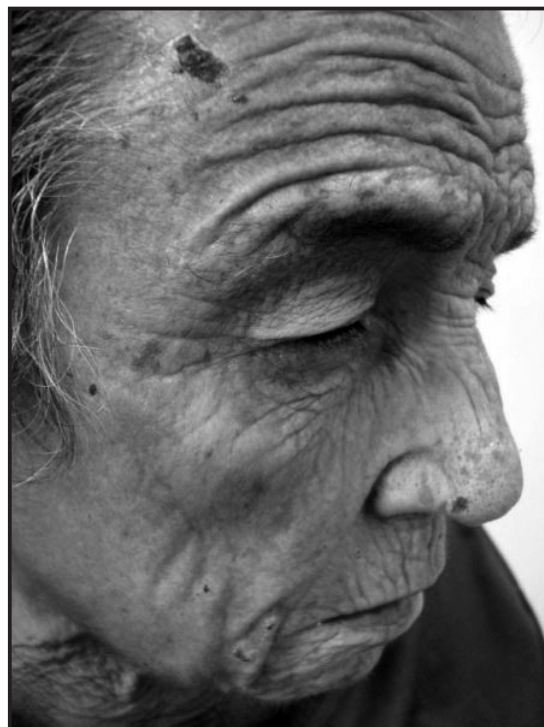


Figura 1 – Aspecto esclerodermoide com hipertricose e acentuação das rítes periorais

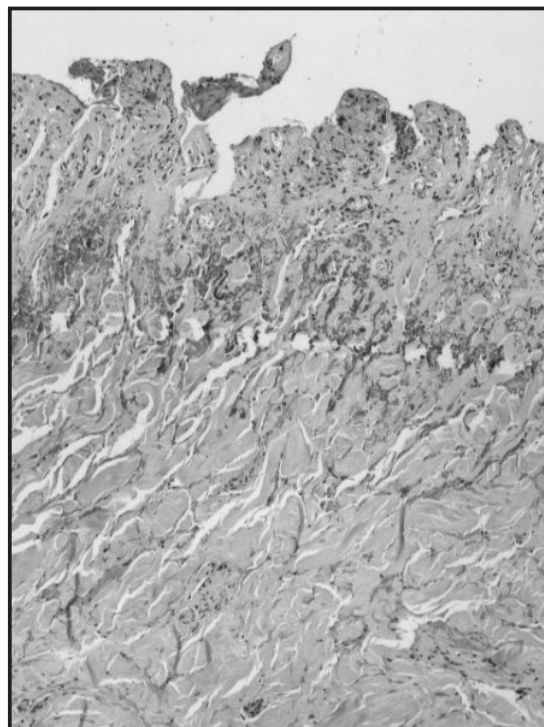


Figura 2 – Assoalho de clivagem subepidérmica exibindo papilas armadas e elastose solar. Hematoxilina-eosina (HE) 10 x.

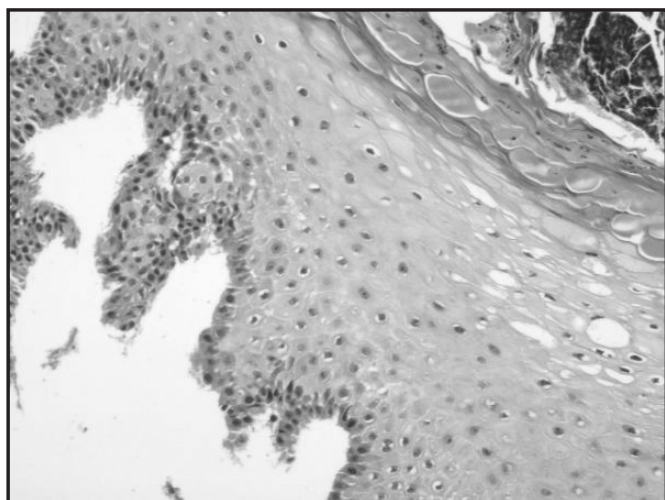


Figura 3 – Teto de clivagem subepidérmica mostrando escamo-crosta HE 200 x.

Caso 2: Paciente do sexo feminino, 35 anos, branca, funcionária pública, solteira, procedente de São Paulo-SP, relata que há cerca de 5 meses iniciou quadro de lesões bolhosas e vesiculosas no dorso das mãos, seguidas por ulcerações de difícil cicatrização e lesões tipo *milium*, associadas à prurido e ardência no local (Figura 4). Nítida hiperpigmentação e hipertricrose eram observadas na face, principalmente nas regiões malar e mentoniana. Referia também escurecimento da urina. A paciente negava uso de medicações, etilismo e tabagismo. História familiar de irmão mais velho com quadro cutâneo semelhante há um ano e meio, em tratamento recente com



Figura 4 – Lesões bolhosas e vesiculosas exulceradas no dorso das mãos

sangrias devido a hemocromatose. Nos exames laboratoriais, a bioquímica hepática revelou transaminases elevadas (AST-79 e ALT-166), assim como ferritina (696), fosfatase alcalina (103) e GGT (75). Sorologias para HIV, sífilis, hepatites B e C foram não reagentes. A dosagem de uroporfirinogênio urinário mostrou-se normal e coproporfirinas aumentadas (405 µg). O exame anatomopatológico evidenciou dermatite bolhosa subepidérmica associada a escasso infiltrado linfomononuclear e papilas dérmicas armadas no assoalho da bolha (*Festooning*). O PAS mostrou espessamento da parede dos vasos papilares por material PAS positivo, diastase resistente. À imunofluorescência houve expressão dos marcadores IgG, IgM, C1 e C3 nas paredes dos capilares, com padrão linear e de C3 e IgG na membrana basal. A paciente está em tratamento com difosfato de cloroquina (250 mg) 2 vezes por semana há 1 mês e foi encaminhada para realização de sangrias. Até o momento não apresentou melhora significativa.

DISCUSSÃO

A PCT, a mais frequente das porfirias é universal e acomete geralmente indivíduos de meia idade. No passado, a doença predominava em homens, mas atualmente há aumento da incidência em mulheres, devido à ingestão de estrogênios e ao aumento do consumo de álcool³.

A enzima uroporfirinogênio-decarboxilase é codificada por um gene localizado no cromossomo 1p34, que faz parte da cadeia de síntese do grupamento heme, elemento constituinte da hemoglobina e que é sintetizado na medula óssea e no fígado. A deficiência dessa enzima resulta no acúmulo de porfirinas, ocasionando o quadro de fotossensibilização⁴.

Os principais fatores relacionados à diminuição da atividade da Urod são: a sobrecarga de ferro, a ativação do citocromo P450 e o aumento do suplemento de ácido delta-aminolevulínico (ALA)³. A sobrecarga de ferro hepático resultante do aumento da ingestão alimentar, da absorção intestinal aumentada (álcool e estrogênios) ou da liberação do ferro ligado à ferritina por uma infecção viral crônica (hepatite C), promove a formação de fatores reatores do oxigênio que inativa a Urod. A PCT também pode ser desencadeada pela indução do citocromo P450 por medicamentos diversos denominados porfirinogênicos, entre eles os hidantoinatos. No primeiro caso relatado, a paciente fazia uso de fenitoína há 17 anos. O aumento do ALA está relacionado ao acúmulo de precursores de inibidores da Urod⁵⁻⁷.

Os principais fatores predisponentes da PCT são hemocromatose genética subclínica, infecção pelo vírus da hepatite C, álcool e estrogênios, sendo fundamental a investigação desses fatores de risco em todos os pacientes. Embora a sobrecarga hepática de ferro e a infecção pela hepatite C sejam importantes fatores de risco, isoladamente eles são insuficientes para causar PCT. Menos de 10% dos indivíduos com acúmulo patológico de ferro hepático e uma minoria dos pacientes com hepatite

C e hemocromatose clínica desenvolvem a doença. A mutação Cys282Tyr no gene da hemocromatose tem sido identificada como fator de susceptibilidade à PCT adquirida ou familiar. O efeito do álcool pode ser parcialmente explicado pelo aumento da sobrecarga hepática e sistêmica de ferro, além da indução de isoenzimas do citocromo P450. O uso de estrógenos é um fator de risco isolado em 25% das mulheres com PCT e sua suspensão geralmente é suficiente para a remissão da doença. O mecanismo pelo qual ele atua na expressão do quadro ainda não está estabelecido. Outros fatores relacionados com a gênese da doença são: hemodiálise, diabetes *mellitus* não insulino-dependente, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, hepatites A e B, malignidades hematológicas, anemia sideroblástica, talassemia e vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{2,3}.

A porfíria cutânea tardia pode ser considerada uma fotodermatose, sendo as mãos, a face e os braços os locais mais comprometidos. Pequenos traumas levam à formação de bolhas que, ao se romperem, dão lugar a crostas aderentes que são substituídas por cicatrizes e pequenos cistos (miliun). A hipertricose facial geralmente se inicia pelas regiões frontal, temporal e periorbitária. Hiperpigmentação cutânea aparece na face e nas regiões malares e periorbitárias, apresentando-se como coloração castanho-escura, castanho-azulada difusa ou castanho-purpúrica. Alopécia cicatricial ocorre nas áreas de comprometimento cutâneo repetido. Em menor número aparecem lesões esclerodermoides - áreas induradas, de coloração amarelada ou brancacenta simulando esclerodermia cutânea. Calcinose cutânea com ulcerações podem se desenvolver nessas lesões, principalmente nas regiões pré-auriculares¹⁻³. O diagnóstico clínico de PCT sintomático nos casos relatados foi feito pela presença de bolhas e erosões, principalmente nas áreas expostas, pela hiperpigmentação e aspecto esclerodermoide da face associado à hipertricose.

A histologia cutânea das vesículas e bolhas mostra fenda subepidérmica com papilas dérmicas elevando-se irregularmente do assoalho da bolha para seu interior - aspecto festonado. Mostra ainda a presença de degeneração basofílica do colágeno, espessamento da parede dos vasos da derme papilar e infiltrado inflamatório. Na junção dermoepidérmica, na parede dos vasos dérmicos e ao redor destas, encontrou-se material PAS positivo. A imunofluorescência direta da lesão na doença em atividade é positiva em quase 100%, principalmente para IgG, mas também ocorre depósito de IgM, C3, fibrina e IgA na parede dos vasos da derme papilar e junção dermoepidérmica³.

A maioria dos pacientes com PCT tem evidências de sobrecarga de ferro, manifestada por níveis elevados de ferro sérico e/ou aumento do armazenamento hepático de ferro². Níveis elevados da transaminase glutâmico-oxaloacética ocorrem mais frequentemente no grupo em que a ingestão do álcool é o fator desencadeante. O exame laboratorial mais útil para o diagnóstico da PCT é a determinação das porfirinas na urina, fezes e sangue. Existem, entretanto, testes mais simples para determi-

nação grosseira da presença de porfirinas na urina, como a fluorescência das porfirinas através da luz de Wood. Quando os níveis das porfirinas estão elevados, a urina toma-se marrom-avermelhada e fluoresce laranja sob a luz de Wood^{2,3}.

No manuseio terapêutico, a identificação e eliminação do fator causal (tóxicos ambientais, ingestão de álcool, estrogênio e ferro) melhoram o quadro clínico e a função hepática, assim como a secreção das porfirinas. A maioria dos pacientes, no entanto, necessita de abordagem através de flebotomias repetidas e/ou administração de cloroquina por via oral. As flebotomias são feitas semanalmente ou bissemanalmente com retiradas de 500 mL por sessão, até a hemoglobina atingir nível $\leq 11\text{g}\%$, ou o ferro sérico atingir $\leq 50\text{-}60\ \mu\text{g}\%$, ou as porfirinas urinárias atingirem cifras $< 400\ \mu\text{g}$. A cloroquina é administrada duas vezes por semana, inicialmente com 125 mg/semana por um mês, depois na dose de 250 mg em duas tomadas semanais². A cimetidina, um antagonista de receptores H2 também é descrita como opção terapêutica na PCT na dose de 800 mg/dia⁸.

CONCLUSÃO

A PCT é a forma mais comum de porfíria. Trata-se de uma afecção metabólica cujas repercussões clínicas podem ser muito variáveis acometendo tanto a pele quanto outros órgãos tais como o fígado, como apresentado nos dois casos. Na abordagem desta condição faz-se necessário avaliar a exposição à possíveis fatores que estejam desencadeando o quadro, tais como anticonvulsivantes, estrógenos, álcool e hepatite.

REFERÊNCIAS

1. Silva MM, Trope BM, Fonseca JCM, et al. Porfíria cutânea tardia sintomática: relato de um caso. *An Bras Dermatol* 1990;65(2):196-7.
2. Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:225-32.
3. Vieira FMJ, Martins JEC. Porfíria cutânea tardia. *An Bras Dermatol* 2006;81(6):573-84.
4. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, et al. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, (editors) et al. *The molecular and metabolic basis of inherited disease*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1995. p. 2103-59.
5. Bruguera M. Liver involvement in porphyria. *Semin Dermatol* 1986;5(2):178-85.
6. Farinati F, Cardin R, De Maria N, et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(4):449-56.
7. Woscoff A, Daneziger E. Porfíria cutanea tarda e vasculite. *An Bras Dermatol* 1986;61(2):137-40.
8. Horie Y, Tanaka K, Okano J, et al. Cimetidine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Intern Med* 1996;35(9):717-9.