

## RELATO DE CASO

# PORFIRIA CUTÂNEA TARDIA ESPORÁDICA ASSOCIADA AO USO DE ESTRÓGENOS: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

## SPORADIC LATE CUTANEOUS PORPHYRIA ASSOCIATED ESTROGEN USE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Camila Aparecida Lelis Silva<sup>\*</sup>, Hyndrews dos Reis Dias Nogueira<sup>\*\*</sup>, José Otávio do Amaral Corrêa<sup>\*\*\*</sup>, Ângelo Roncalli Feitosa de Oliveira<sup>\*\*\*\*</sup>, Harleson Lopes de Mesquita<sup>#</sup>

**RESUMO**

Porfiria é a designação de um grupo de doenças enzimáticas que afetam a síntese do heme. São sete os tipos de porfiria, que se diferenciam pela enzima afetada. A porfiria cutânea tardia é acarretada pela deficiência da enzima uroporfirinogênio descarboxilase, gerando manifestações cutâneas e hepáticas aos portadores. Fatores como estrógenos, álcool, HIV, HCV, juntamente com o ferro podem desencadear a doença que é diagnosticada principalmente por análise urinária. O tratamento se dá por flebotomia e administração de cloroquina. No caso relatado a paciente, 54 anos, apresentou bolha na mão esquerda e após alguns meses foi diagnosticada porfiria cutânea tardia, por análise histopatológica alterada e eliminação anormal de uroporfirinas urinárias. O provável fator desencadeante foi o estrógeno, devido à eliminação de possível causa por outros fatores. Após tratamento com cloroquina e eliminação do fator causal, houve remissão da doença.

**PALAVRAS-CHAVE**

Porfiria. Porfiria Cutânea. Fatores Desencadeantes. Estrógenos.

**ABSTRACT**

Porphyria is the designate of an enzyme group of diseases that affect the synthesis of heme. There are seven types of porphyria, which differ by the enzyme affected. Porphyria cutanea tarda is caused for the deficiency of the enzyme uroporphyrinogen decarboxylase, generating skin expression disorders and liver patients. Factors such as estrogens, alcohol, HIV, HCV, getting together with iron can cause the disease is mainly diagnosed by urinalysis. The treatment is done by phlebotomy and administration of chloroquine. In that case related the patient, 54 years old, presented blister on his left hand and after a some months was diagnosed tarda cutaneous porphyria, through histopathology and altered abnormal urinary elimination uroporphyrin. The probable factor precipitating was estrogen, due to elimination of possible causes for other factors. After treatment with chloroquine and elimination of the causal factor, there was remission of the disease.

**KEYWORDS**

Porphyria. Porphyria Cutanea. Triggering Factors. Estrogens.

Correspondence author: Harleson Lopes de Mesquita. harlefar@hotmail.com.  
Centro Universitário de Barra Mansa-UBM - Barra Mansa/RJ.

<sup>\*\*</sup> Farmacêutico Generalista.

<sup>\*\*\*</sup> Professor adjunto I do Departamento de Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Juiz de Fora.

<sup>\*\*\*\*</sup> Professor Adjunto e Supervisor de Estágios do Curso de Farmácia da Universidade Presidente Antônio Carlos, CAMPUS MAGNUS - Barbacena/MG. Professor Titular do Impacto Cursos Profissionalizantes, Barbacena/MG.

<sup>#</sup> Professor Adjunto da Universidade Presidente Antônio Carlos, CAMPUS VI- Juiz de Fora/MG. Adjunto do Centro Universitário Barra Mansa – UBM- Barra Mansa /RJ. Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – FCMS/JF.

Received: 06/2011

Accepted: 09/2011

**1 INTRODUÇÃO**

O termo porfiria (do grego *porphirus*), significa vermelho-arroxeadado e recebeu esse nome devido à característica cor da urina, dos portadores da doença (VASQUES et al., 2006).

É um grupo de doenças, relativamente raras, de origem genética ou adquirida, caracterizada por defeitos enzimáticos na biossíntese do grupamento heme (GOLDMAN et al., 2001).

Provavelmente a porfiria foi fonte de mitos, como os vampiros e lobisomens, devido às manifestações clínicas, pois já era conhecida desde a antiguidade, mas nem sempre identificada como doença (JORGE, 2007).

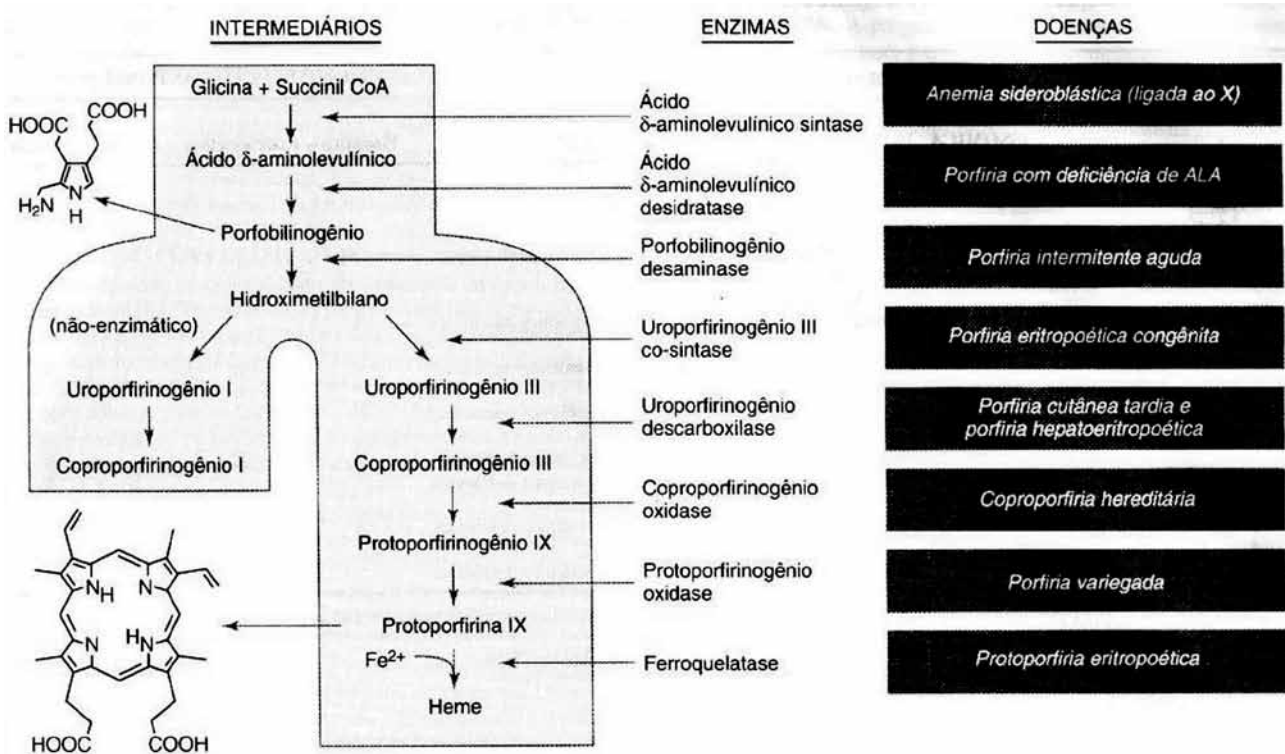


Figura 1: Síntese do Heme (GOLDMAN; BENNETT, 2001).

O heme é uma molécula planar com um átomo de ferro em seu centro. Sua síntese se inicia dentro da mitocôndria, prossegue no citoplasma e termina na mitocôndria (Figura 1). A maior parte da síntese do heme no organismo ocorre no tecido eritróide para ser incorporado à hemoglobina, seguido do fígado, onde o heme é utilizado como parte do citocromo P450 (ZAGO, 2004). Baseando-se nisso, classificam-se os sete tipos de porfirias em hepáticas ou eritropoéticas, de acordo com o local onde ocorre o defeito enzimático: fígado ou medula óssea.

Dentre as eritropoéticas estão a porfíria eritropoética congênita (PEC) e a protoporfíria eritropoética (PPE). As hepáticas compreendem a porfíria aguda intermitente (PAI), porfíria variegada (PV), coproporfíria hereditária (CPH), deficiência de ácido D-aminolevulínico-dehidratase (D-ALA-D) e porfíria cutânea tardia (PCT) (PUGLIA, 2001).

Outra classificação baseia-se no respectivo defeito enzimático e perfil bioquímico encontrado no tecido, na urina, no sangue e nas fezes do indivíduo e a baseada nas manifestações clínicas, de maior utilidade para fins diagnósticos, separando as porfirias em neurológicas (PAI, D-ALA-D) ou cutâneas (PPE, PCT, PEC), ou ainda com manifestações neurológicas e cutâneas (PV e CPH) (LEE et al., 1998).

Segundo PUGLIA (2001), em todas as formas herdadas de porfíria, fatores ambientais e metabólicos são de extrema importância

nas manifestações clínicas da anormalidade genética. Medicamentos, substâncias químicas e endógenas, como, hormônios são fatores que podem influenciar para que o defeito genético transpareça (PUGLIA, 2001). Esses fatores parecem agir através da indução da enzima ALA-S (responsável pelo controle dos níveis do heme), causando uma retroalimentação negativa, cuja intensidade da resposta aos agentes é peculiar de cada indivíduo (GOLDMAN et al., 2001).

A dificuldade de se encontrar laboratórios de referência, a complexidade dos exames de diagnóstico, o alto custo e a indisponibilidade imediata de medicação específica são obstáculos encontrados pelos portadores da doença (ABRAPO, 2006).

O presente trabalho relata um caso de porfíria cutânea tardia, distúrbio relativamente raro e pouco conhecido, e investiga a possível relação dessa patologia com o uso de estrógenos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A deficiência parcial ou específica, atingindo o sítio catalítico da enzima uroporfirinogênio-decarboxilase (UROD), quinta enzima da cadeia de biossíntese do heme (Figura 2), codificada pelo gene 1p34, encontrada no citoplasma e responsável por catalisar a descarboxilação oxidativa sequencial de quatro grupos acetil do uroporfirinogênio (UROGEN) formando o coproporfirinogênio

(COPROGEN) resulta no acúmulo de uroporfirina (URO) e 7-carboxil porfirinogênio.

Na maioria dos casos esse defeito enzimático ocorre no fígado, levando ao surgimento da porfiria cutânea tardia (PCT), a mais frequente forma de porfiria (VIEIRA et al., 2006).

A manifestação clínica mais comum desse tipo de porfiria é a fotossensibilidade. Em áreas do corpo expostas a luz, como as mãos, face, e em alguns casos pernas e pés, formam-se pequenas pápulas esbranquiçadas (Figura 3), vesículas e bolhas (Figura 4) e lesões esclerodermatosas, supostamente devido à uroporfirina que em fibroblastos cutâneos humanos cultivados, mostrou-se como estimuladora da síntese de colágeno (LEE et al., 1998).

As características histológicas mais específicas da PCT são: depósitos de material hialino e PAS (método de coloração ácido periódico-Schiff, para verificar acúmulo de glicogênio) positivo, se limitando às paredes dos vasos e zonas mais próximas da membrana basal epidérmica, sem formar agregados grandes (RODRÍGUES PERALTO, 2006).

De acordo com o local da atividade diminuída da UROD, a PCT classifica-se em (VIEIRA et al., 2006):

- Esporádica (tipo I, sintomática ou adquirida): Sem histórico familiar e mutação no *locus* da UROD. A deficiência enzimática é limitada ao fígado.

- Familiar (tipo II ou hereditária): Mutações no *locus* da UROD e herança autossômica dominante. Maioria dos indivíduos assintomáticos, concluindo-se assim ser necessário a presença de fatores genéticos e não genéticos pra a expressão da doença.

- Tipo III: O mesmo do tipo I, distinguindo-se por afetar mais de um membro da família.

- Tóxica: Aparecimento dos sintomas após exposição a agentes químicos, como hexaclorobenzeno (HCB).

Vários agentes causais podem exacerbar a manifestação do quadro de PCT, tais como exposição à organoclorados e metais pesados, doenças hepáticas e infecções, alcoolismo, doenças hematológicas e efeito adverso a medicamentos (ALVES et al., 2007).



Figura 3: Pápulas esbranquiçadas. Figura 4: Vesículas e bolhas. Disponíveis em: <<<http://www.dermis.net/dermisroot/pt/24078/diagnose.html>>. Acesso em: 30 agosto 2010.

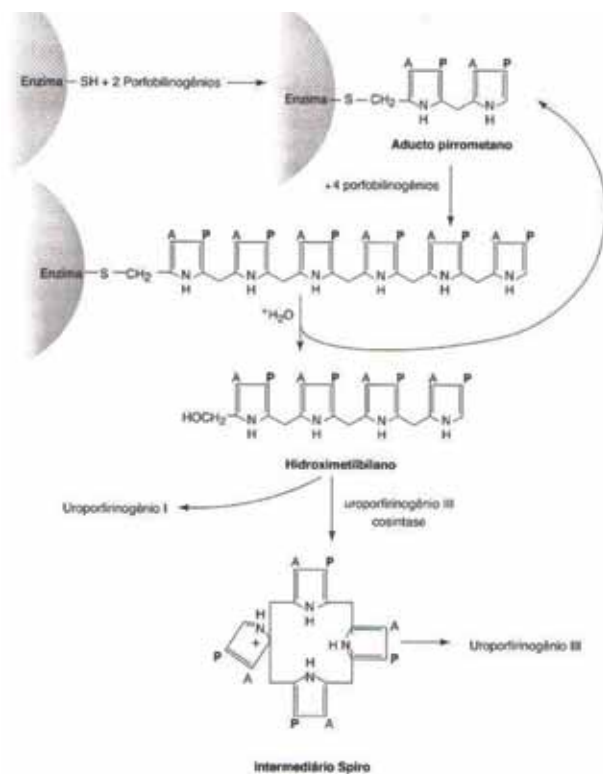


Figura 2: Síntese do uroporfirinogênio I e III (DEVLIN, 2007).

Fatores como a infecção por HIV e HCV, estão implicados no aparecimento de PCT tipo I (ALMEIDA et al., 2010).

Segundo VASQUES et al. (2006), antigamente era comum o aparecimento da doença no sexo masculino e na meia-idade, mas devido ao uso de álcool e estrógenos tem se tornado mais frequente nas mulheres (VACQUES et al., 2006).

Os estrógenos foram identificados como um fator etiológico em homens sendo tratados para o carcinoma da próstata e mulheres que utilizam contraceptivos e fazem reposição hormonal pós-menopausa (LEE et al., 1998). Ainda não é bem estabelecido o mecanismo de atuação do estrógeno na PCT, mas sabe-se que ele induz a ALA-sintetase hepática e inibe a UROD no fígado de doentes que geneticamente já apresentem a diminuição da enzima (VIEIRA et al., 2006).

Segundo estudos genéticos e bioquímicos, não há hereditariedade do defeito específico no fígado, na estrutura ou na expressão da UROD na PCT esporádica (VIEIRA, 2006).

Os contraceptivos orais são metabolizados pelas enzimas citocromo p450 hepáticas. Os estrógenos sintéticos são degradados mais lentamente, ocorrendo variáveis graus de recirculação êntero-hepática. O mecanismo de ação envolve interação com os receptores nucleares nos tecidos-avlos, o que resulta na modificação da transcrição gênica (RANG et al., 2007).

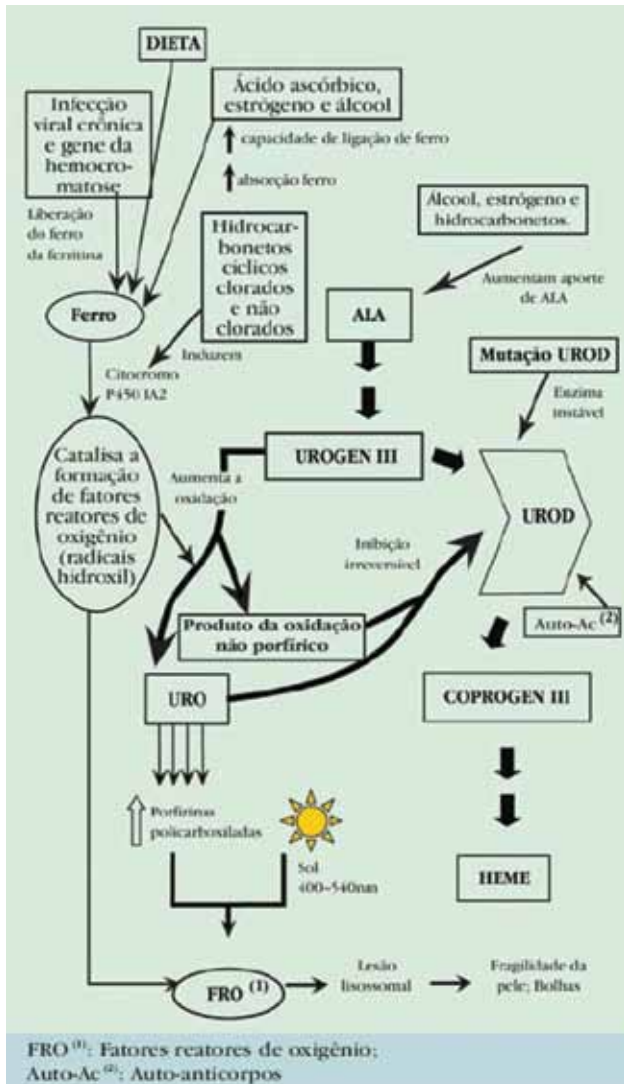


Figura 5: Mecanismos de inativação da UROD (VIEIRA et al., 2006).

Estrógenos podem aumentar a absorção intestinal de ferro, ocasionando uma sobrecarga hepática e promovendo a formação de fatores reatores do oxigênio que inativam o UROD (Figura 5). Medicamentos podem induzir o citocromo P450 desencadeando a PCT (JUNIOR et al., 2010).

Algumas condições podem estar associadas à manifestação da PCT, como, alterações hepáticas, intolerância à glicose e doenças relacionadas a alterações do metabolismo de ferro (VIEIRA, 2006).

Para o diagnóstico inicial da PCT, rastreia-se as porfirinas urinárias, como a uroporfirina e coproporfirina através da dosagem de 24 horas. O diagnóstico é concreto, com o somatório de quadro clínico característico, histopatologia de uma lesão bolhosa, exame de urina 24 horas, aumento da ferritina e enzimas hepáticas e exame com a lâmpada de Wood (AMERICAN PORPHYRIA FOUNDATION, 2010).

Em pacientes com PCT, a cor da urina pode variar de vermelha a castanha quando expostas sob a luz natural, e de rósea a avermelhada sob a luz de Wood (VIEIRA, 2006).

O diagnóstico diferencial de PCT deve ser feito com porfiria eritropoiética congênita (PEC), protoporfiria eritropoiética (PPE), porfiria variegada (PV), coproporfirina hereditária (CPH), pseudoporfiria, epidermólise bolhosa adquirida, esclerodermia e lipóide proteinose. Estas doenças se diferem pela clínica, histopatologia e tipo de porfirina (GOLDMAN et al., 2001).

Antes de se iniciar o tratamento do distúrbio porfírico, o fator desencadeante deve ser identificado e removido, havendo assim uma melhora gradual do quadro, podendo ocorrer remissão clínica e bioquímica (VIEIRA, 2006).

Dois tipos de tratamento são comumente utilizados: a flebotomia e doses baixas de cloroquina. Na flebotomia retira-se apenas 5 a 6 U de sangue em intervalos de uma a duas semanas, já que as reservas de ferro raramente se apresentam muito aumentadas. Utiliza-se também a deferoxamina, um agente quelante de ferro, porém este se apresenta menos eficiente. A cloroquina (ou hidroxicloroquina) em baixas doses é administrada duas vezes por semana durante meses mostrando-se efetivo, principalmente quando a flebotomia é contraindicada. Hipóteses sugerem que a cloroquina forma complexos com as porfirinas, promovendo sua remoção do fígado (GOLDMAN et al., 2001).

### 3 RELATO DE CASO

Mulher, 54 anos, parda, secretária, relata que há 9 anos apresentou bolha na mão esquerda, aumento de pelos faciais, urina escura e na ocasião procurou um médico. O clínico solicitou exames bioquímicos rotineiros que se apresentaram dentro da faixa de normalidade. Foi diagnosticado estresse e os sintomas continuaram. Fazia uso regular de contraceptivo oral (etinilestradiol 30 mcg + levonogestrel 150 mcg) e negou etilismo e tabagismo ou algum histórico familiar de doença parecida.

Após três meses de terapias fracassadas, a paciente procurou um dermatologista que solicitou biópsia de um corte histológico da bolha, exames bioquímicos e porfirinas urinárias. Diagnosticou-se porfiria cutânea tardia por exame histopatológico de um fuso de pele da mão esquerda, contendo bolha subepidérmica com manutenção da arquitetura das papilas dérmicas e com escassa infiltração inflamatória da derme (Figura 6). Os exames bioquímicos mostraram-se normais, uroporfirina urinária: positivo (VR-valores de referência: Negativo) e coproporfirina 747 mcg/g de creatinina (VR: até 100 mcg/g de creatinina sem exposição e até 250 mcg/g de creatinina com exposição). Após esses resultados o dermatologista, juntamente com um hematologista, concluíram

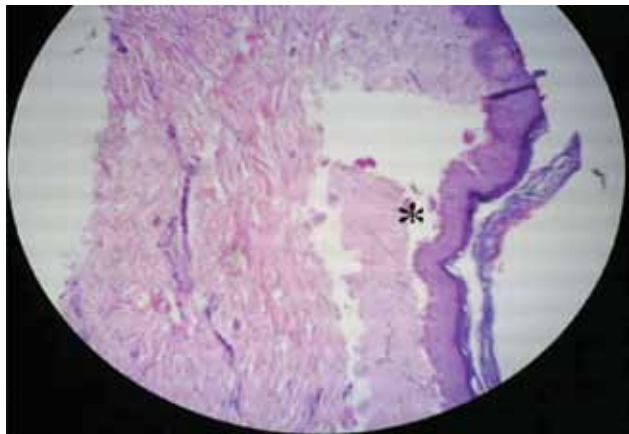


Figura 6: Fotomicrografia de amostra cutânea na qual observa-se bolha subepidérmica (asterisco) e infiltrado inflamatório na derme (Aumento original 10x, coloração HE). Arquivo dos autores.

porfiria cutânea tardia, provavelmente desencadeada por estrógeno, classificando-se assim como esporádica, já que os outros fatores desencadeantes foram eliminados. Foi aconselhada a interrupção do uso do anticoncepcional. O tratamento se baseou no uso de cloroquina, 400 mg, ½ comprimido em dias alternados, e durou aproximadamente cinco anos. Os níveis das porfirinas urinárias foram decaindo durante o tratamento e hoje se apresentam normais. Os sinais clínicos também desapareceram após adesão ao tratamento. A paciente ainda é acompanhada anualmente.

#### 4 DISCUSSÃO

A porfiria é uma doença de origem genética ou adquirida, em que a biossíntese do heme é alterada por defeitos enzimáticos (MAFORT et al., 2010).

Um dos tipos mais comuns dessa doença, a porfiria cutânea tardia (PCT), é classificada como porfiria hepática e cutânea, sendo causada pela inibição da enzima uroporfirinogênio descarboxilase, a UROD (PUGLIA, 2001). O indivíduo pode adquirir a doença de forma hereditária, toxicidade por agentes químicos ou esporádica, devido a fatores externos, como estrógenos (VIEIRA et al., 2006).

O presente caso se trata de porfiria cutânea tardia, provavelmente esporádica, já que a paciente relata uso de estrógeno durante vários anos e descarta outros fatores desencadeantes e nenhum histórico familiar.

A demora para a descoberta da doença deve-se ao fato de ser pouco conhecida e as manifestações clínicas serem facilmente confundidas com outras doenças (como hanseníase). Só foi possível conclusão após análise das uroporfirinas urinárias que se manifestaram aumentadas. Como a enzima foi inibida, há acúmulo do substrato no fígado e na pele.

As uroporfirinas se acumulam na pele e havendo exposição ao sol ocorre reação de fotossensibilização, causando a bolha, que cessa após tratamento ou eliminação do fator desencadeante (VIEIRA, 2006).

O estrógeno, provável fator desencadeante da porfiria cutânea nesta paciente, inibe a UROD hepática provavelmente por aumentar a absorção intestinal de ferro e este forma fatores reatores de oxigênio que inibem a UROD (JUNIOR et al., 2010).

As manifestações clínicas foram decaindo com o tempo após o início do tratamento com o anti-malárico cloroquina 400 mg, que tem seu uso na PCT justificado, pois o fármaco se liga nas uroporfirinas, facilitando sua eliminação (GOLDMAN et al., 2001).

#### 5 CONCLUSÃO

Apesar de se tratar de uma doença relativamente rara, certa atenção deve ser dada às manifestações clínicas decorrentes deste distúrbio, já que se assemelham a outras doenças dificultando o diagnóstico.

Fatores do nosso cotidiano, ou fármacos que aparentemente não trazem efeitos colaterais relevantes na maioria dos indivíduos podem acarretar sérios problemas de saúde devido às peculiaridades de cada indivíduo.

Uma vez tendo sido feito o diagnóstico e identificado o fator causal, este deve ser removido para que o tratamento seja efetivo.

#### 6 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. C. C.; VILLA, R. T.; BEDIN, V. Porfiria cutânea tarda no paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência adquirida. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, Barcelona, v. 38, n. 2, p. 91-93, 2010.
- ALVES, A. N. L.; BURATTINI, M. N.; SUMITA, N. M.; ROSA, H. V. D. Validação de metodologia para dosagem de porfirinas urinárias por cromatografia líquida de alta eficiência. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 581-588, 2007.
- AMERICAN PORPHYRIA FOUNDATION [internet]. PCT. Houston, ©2010. Disponível em: <<http://www.porphyrifoundation.com/get-involved/global-porphyrria-alliance/associacao-brasileria-de-porfirria/for-hcp-portuguese/PCT>>. Acesso em: 11 outubro 2010.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORFIRIA-ABRAPO [Internet]. Curitiba: ABRAPO; ©2006. Disponível em: <<http://www.porfirria.org.br/>>. Acesso em: 19 setembro 2010.
- DEVLIN, T. M. Manual de bioquímica com correlações clínicas. 6. ed. São Paulo: Blucher, 2007. p. 819-820.

GOLDMAN, L.; BENNETT, J. C.: Tratado de medicina interna. In: ANDERSON, K. E. Distúrbios das porfirinas e metais. 21. ed. v. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 1248-1256.

JORGE, S. G. Porfirias hepáticas [internet]. Hepcentro; ©2007. Disponível em: <<http://www.hepcentro.com.br/porfiria.htm>>. Acesso em: 29 julho 2010.

LEE, G. R. et al. WINTROBE: Hematologia clinica. Porfirias. 9. ed., v. 1. São Paulo: Manole, 1998. p. 1396-1417.

MAFORT, T. T.; TAVRES, M. E. F. M.; PAMPLONA, M. S.; MENDES, M. C.; RAMOS, R. C. Hemodiálise como terapia alternativa na crise de porfiria intermitente aguda: Relato de caso. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 80-82, 2010.

OLIVEIRA JUNIOR, J. V.; PAIVA, D. L. M.; ROCHA, S. F. V. C. B.; VALENTE, N. Porfiria cutânea tardia: Relato de dois casos. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 286-289, 2010.

PUGLIA, P. M. K. Porfiria aguda intermitente; estudo clínico de 37 casos [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2001.

RANG, H. P.; et al. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 447-49.

RODRÍGUES PERALTO, J. L.; SAIZ, A.; SEGURADO, A. Porfiria cutânea tarda, TEMA 122 [internet], Barcelona, ©2006. Disponível em: <<http://www.e-dermatosis.com/pdf-zip/Derma122.pdf>>. Acesso em: 05 outubro 2010.

VASQUES, V. M.; CARVALHO, G. B. Porfirias. Jornal Brasileiro de Medicina, Rio de Janeiro, p. 9-14, 2010.

VIEIRA, F. M. J. Porfiria cutânea tardia. Estudo evolutivo das características clínicas e laboratoriais: bioquímica, imunofluorescência e microscopia óptica [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

VIEIRA, F. M. J.; MARTINS, J. E. C. Porfiria cutânea tardia. Anais Brasileiro de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 81, n. 6, 2006.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUIM, R. Hematologia: Fundamentos e Prática. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p 270-73.