

Porfiria cutânea tardia*

*Porphyria cutanea tarda**

Fátima Mendonça Jorge Vieira¹ José Eduardo Costa Martins²

Resumo: Trata-se de revisão sobre a porfiria cutânea tardia em que são abordados a fisiopatogenia, as características clínicas, as doenças associadas, os fatores desencadeantes, a bioquímica, a histopatologia, a microscopia eletrônica, a microscopia de imunofluorescência e o tratamento da doença.

Palavras-chave: Cloroquina; Fatores desencadeantes; Imunofluorescência; Porfiria cutânea tardia; Porfiria cutânea tardia/complicações; Porfiria cutânea tardia/fisiopatologia; Porfiria cutânea tardia/patologia; Porfiria cutânea tardia/terapia

Abstract: This is a review article of porphyria cutanea tarda addressing pathophysiology, clinical features, associated conditions, triggering factors, biochemistry, histopathology, electronic microscopy, immunofluorescence microscopy and treatment of the disease.

Keywords: Chloroquine; Fluorescent antibody technique; Porphyria cutanea tarda/complications; Porphyria cutanea tarda/pathology; Porphyria cutanea tarda/pathophysiology; Porphyria cutanea tarda/therapy; Precipitating factors

INTRODUÇÃO

A porfiria cutânea tardia é causada pela deficiência parcial da atividade enzimática da uroporfirinogênio-decarboxilase (Urod), herdada ou adquirida, que resulta no acúmulo de uroporfirina (URO) e 7-carboxil porfirinogênio, principalmente no fígado.¹ O termo porfiria origina-se da palavra grega *porphura*, que significa cor roxa, e foi escolhido em função da coloração de vermelha a arroxeada da urina de doentes com porfiria.²

Günther, em 1911, descreveu a “hematoporfiria crônica” incluindo casos que atualmente são reconhecidos como porfiria cutânea tardia (PCT) e porfiria variegata (PV). Waldenström, em 1937, renomeou esse grupo de ‘porfiria cutânea tardia’, não a distinguindo da PV,³ porém, em 1957, reconheceu a distinção entre as duas doenças.⁴

A PCT é universal e a mais freqüente das porfírias. A doença geralmente se inicia em indivíduos de meia-idade, a maioria acima dos 40 anos.⁵ No passado predominava em homens, mas atualmente há aumento da incidência em mulheres,⁶ devido à ingestão de estrogênos e ao aumento do consumo de álcool.⁷

A descoberta da atividade diminuída da Urod na PCT levou a sua subdivisão:⁸

Porfiria cutânea tardia esporádica (Tipo I, sintomática ou adquirida) – Representa percentual que varia de 72 a 84% dos casos,^{9,11} sendo a deficiência enzimática limitada ao fígado, com atividade da Urod eritrocitária normal.¹² Não há história familiar. O defeito enzimático específico não é causado por mutação no *locus* da Urod,¹ e as seqüências de cDNA de Urod hepática, extra-hepática e a região promotora de seu gene são normais.¹³

Porfiria cutânea tardia familiar (Tipo II ou hereditária) – Corresponde a percentual que varia de 16 a 28% dos casos. A atividade da Urod está reduzida à metade do normal em todos os tecidos (eritrocitária e hepática) pela diminuição na síntese ou na estabilidade da enzima.^{10,11,14,15} A discriminação entre os tipos I e II de PCT não pode ser baseada apenas na atividade da Urod eritrocitária, que pode estar no limite inferior do normal na PCT tipo II e abaixo do interva-

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP - São Paulo, (SP), Brasil. Conflito de interesse declarado: Nenhum.

¹ Professor-associado do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP - São Paulo, (SP), Brasil.

² Pós-graduanda do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP - São Paulo, (SP), Brasil.

lo normal na PCT tipo I.^{10,16} Assim a análise do DNA é mais adequada à identificação dos casos familiares.⁷ Mutações no gene da Urod discriminam as formas familiares das esporádicas. Múltiplas mutações da Urod no cromossomo 1p34 (mais de 40) reduzem a estabilidade da enzima ou produzem pré-RNAm *splicing* defeituoso.^{1,7,14,18} A herança é autossômica dominante, com penetrância clínica baixa; menos de 10% dos indivíduos afetados são sintomáticos.¹⁵ Como a maioria dos indivíduos que herdam o defeito enzimático não manifesta a doença, isto sugere que fatores genéticos ou não genéticos adicionais são necessários para a expressão da doença.¹⁴ A idade do início da doença, a gravidade dos sintomas, a distribuição entre os sexos e o perfil das enzimas hepáticas e do ferro não têm diferença nos tipos I e II.⁷

Porfíria cutânea tardia tipo III – É bioquimicamente indistinguível do tipo I (Urod eritrocitária normal), mas acomete mais do que um membro da família.^{1,19} Incide em um pequeno número de doentes (<5%). A região promotora e a seqüência do DNA do gene Urod são normais, sugerindo que outros *loci* estão envolvidos na patogênese, e talvez sejam genes afetando o ferro tecidual.^{10,13} Não se comprovou se a PCT tipo III representa forma distinta da doença ou se seria PCT tipo I com forte contribuição hereditária.¹¹

Porfíria cutânea tardia tóxica – Essa forma ocorre após a exposição a hexaclorobenzeno (HCB)²⁰ e a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), que reduzem a atividade da Urod hepática.²¹

FISIOPATOGENIA

Biossíntese do heme e inibição da uroporfirinogênio-decarboxilase

Os principais locais de síntese do heme são a medula óssea (85%) e o fígado.²² A biossíntese do heme é demonstrada na figura 1.²³ A Urod, quinta enzima da cadeia de biossíntese do heme, é um polipeptídeo de aproximadamente 42kDa, codificado por um único gene no cromossomo 1p34, que contém 10 exons distribuídos em 3kb.¹ A enzima é citoplasmática e catalisa a decarboxilação (oxidativa) seqüencial de quatro grupos acetil do uroporfirinogênio (Urogen), formando o 7-, 6-, 5- e o 4-carboxil porfirinogênio ou coproporfirinogênio (Coprogen). Na PCT há uma inversão na seqüência de ação das enzimas Urod e Coprogen oxidase; esta última pode decarboxilar primeiramente o 5-carboxil porfirinogênio e formar o deidroisocoproporfirinogênio, que é decarboxilado pela Urod, formando o harderoporfirinogênio (Harderogen) que retorna à cadeia de biossíntese do heme ou, alternativamente, pode sofrer hidratação e formar o isocoproporfirinogênio (Isocopro), expli-

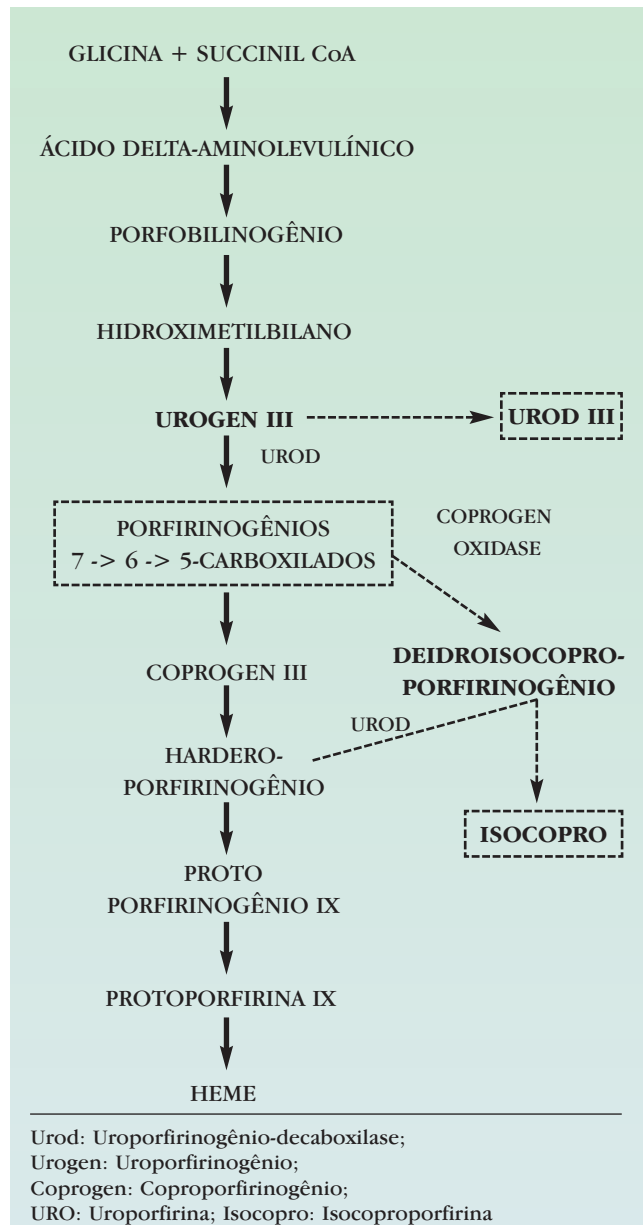


FIGURA 1: Cadeia de biossíntese das porfirinas-heme e as enzimas envolvidas nas várias porfirias. Fonte: Bickers DR et al.²³

cando seu aumento nas fezes de doentes com PCT.²³

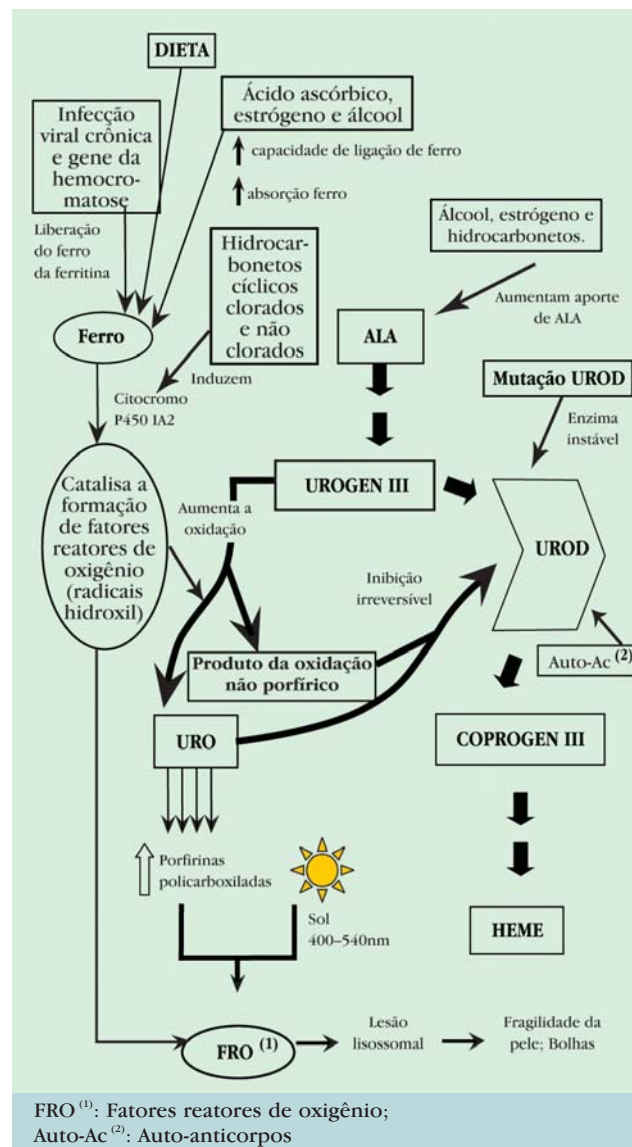
Indivíduos com PCT aparentemente são predispostos hereditariamente a desenvolver deficiência de Urod como resposta à lesão hepática.⁹ A PCT resulta da inativação progressiva da Urod (estruturalmente normal) no fígado, por um processo específico atingindo o sítio catalítico, não afetando os principais epítomos.²⁴ A atividade da Urod no fígado diminui para menos de 25% do normal, o que leva à formação de quantidade suficiente de porfirinas para produzir fotossensibilização.^{12,24,25} Embora esse processo seja descrito na PCT esporádica, é provável que ele também ocorra na forma familiar.⁴

Elder, em 1998,¹¹ revisou os fatores que interferem no mecanismo de inativação da Urod no hepatócito em modelos experimentais e observou que três fatores principais aceleravam sua inativação: a sobrecarga de ferro, a indução do citocromo P450 e o aumento do suplemento de ácido delta-aminolevulínico (ALA).^{1,26} O ferro age promovendo a formação de fatores reatores do oxigênio (FRO),²⁷ que agem oxidando o Urogen, gerando URO e produtos oxidados não porfirínicos (não caracterizados) que levam à inibição da Urod. Essa oxidação ocorre pelos radicais hidroxil.²⁵ Os hidrocarbonetos cíclicos atuam induzindo o citocromo P450.²⁸ O citocromo humano é menos ativo como catalítico da oxidação do Urogen em relação ao do roedor.²⁹ O ALA tem efeito acelerador, provavelmente porque serve como fornecedor de Urogen, substrato para a Urod que está inibida.³⁰

Na figura 2 observa-se a interação entre os fatores hereditários e adquiridos implícitos na inativação da Urod, baseada no modelo patogênico sugerido por Thunell e Harper.¹⁴ Em condições normais, praticamente todo o Urogen III é convertido em Coprogen III. Na presença de ferro a proporção oxidada de URO e de produtos de oxidação não porfirínicos é aumentada. A inativação da Urod é auto-sustentada. O ferro age como um interruptor que controla a geração de inibidores da Urod, iniciando um ciclo vicioso de sua inativação; sua remoção permite a restauração da atividade da Urod.¹¹ São vários os genes que podem induzir a PCT: mutações no locus da Urod e outros *loci* possíveis seriam os genes envolvidos no metabolismo do ferro, na produção do heme hepático (formação do ALA) e na indução do citocromo P450; mas outros genes de susceptibilidade, além dos da hemocromatose, ainda não foram identificados. O ferro pode estar aumentado por ingestão na dieta alimentar, pelo aumento da absorção intestinal (álcool e estrógenos) ou porque uma infecção viral crônica libera o ferro ligado à ferritina. O álcool e os hidrocarbonetos cíclicos também podem induzir o gene da ALA-sintetase, aumentando o Urogen, precursor de inibidores da Urod.¹⁴ Alguns autores sugerem que auto-anticorpos possam estar envolvidos na inibição da atividade catalítica da Urod nos doentes com hepatite C.³¹

Fisiopatologia das lesões cutâneas

A capacidade de fotossensibilização das porfirinas foi demonstrada por Meyer-Betz em 1912, quando ele se auto-injetou com a hematoporfirina.³² A exposição das porfirinas ao espectro da banda de Soret (400 a 410nm) resulta na emissão de dois picos de fluorescência na região de 600 a 610nm e de 640 a 660nm.²³ O mecanismo de fotossensibilização não está bem definido. Provavelmente a interação entre



FRO⁽¹⁾: Fatores reatores de oxigênio; Auto-Ac⁽²⁾: Auto-anticorpos

FIGURA 2: O mecanismo de inativação da uroporfirinogênio-decarboxilase nos hepatócitos e a interação entre fatores hereditários e adquiridos na porfiria cutânea tardia (modelo patogênico) Fonte: Thunell S et al.¹⁴

vários fatores seja responsável pela patogênese das lesões cutâneas, tais como os fatores reatores do oxigênio, células (mastócitos e fibroblastos), mediadores solúveis (sistema complemento e eicosanóides) e metaloproteínas matriciais.²³

Fatores reatores de oxigênio (FRO) – As porfirinas (URO e Copro) absorvem a energia da luz gerando uma molécula de porfirina em seu estado excitado singlet, que espontaneamente se converte em estado triplet com um nível de energia mais baixo e vida média mais longa, facilitando a reação com substratos biológicos. As porfirinas em seu estado *triplet* transferem a energia para as moléculas de oxigênio (O₂) produzindo os FRO, tais como o oxi-

gênio *singlet* (1O_2), ânion superóxido (O_2^-), radicais hidroxila (OH), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e peróxidos lipídeos, que interagem com as membranas celulares, causando lesão tecidual e a liberação de mediadores pró-inflamatórios. O oxigênio *singlet* (1O_2) é provavelmente o principal mediador da lesão tecidual.³³ Esse processo é chamado de reação fotodinâmica. Vários estudos dão suporte à participação dos FRO na fotossensibilidade induzida por porfirinas.^{34, 35}

Propriedades físico-químicas das porfirinas

– A distribuição das porfirinas no tecido depende das suas propriedades físico-químicas. A URO e a Copro são hidrofílicas, e preferencialmente se acumulam na porção inferior da epiderme e na derme superior; já a protoporfirina (Proto) tem mais afinidade com membranas lipídicas (célula endotelial e membrana do lisossomo). Isso explica as diferenças clínicas entre a protoporfiria eritropoiética (PPE) e a PCT.⁴

Participação do complemento – Sua participação na gênese das lesões cutâneas foi sugerida por estudos de imunofluorescência identificando o complemento (C') na parede dos vasos e na junção dermoepidérmica (JDE).³⁶⁻³⁸ A irradiação do soro de doentes com PCT *in vitro* resulta na ativação do C'.³⁹ A fotossensibilidade induzida por porfirinas está suprimida em animais com depleção do C' e congenitamente deficientes de C5.⁴⁰ A geração de quimiotaxia derivada de C5 também é observada após a exposição da pele de doentes com PCT à radiação na banda de Soret.³³ Presume-se que a porfirina, quando irradiada pela luz, gere FRO, principalmente o oxigênio *singlet*, que por sua vez ativa o C'.⁴¹

Proliferação fibroblástica e fibrose – Há aumento na biossíntese de colágeno após a incubação de fibroblastos com URO, independentemente da radiação de luz.⁴² A ativação do C' resulta na geração da anafilotoxina (C5a),³³ liberando a histamina dos mastócitos, que estimula a produção de colágeno.⁴³ A fibrose também pode ser secundária à lesão vascular.³⁶

Metabolismo eicosanóide – A incubação *in vitro* de macrófagos peritoniais de rato ou de células de fibrossarcoma com derivado de hematoporfirina, seguida da radiação de 630nm, resulta na geração de prostaglandina E2 (PGE2).⁴⁴ Sabe-se que o líquido da bolha de PCT contém PGE2.⁴⁵

Metaloproteínases matriciais (MMP) – A URO fotoexcitada, *in vitro*, induz collagenases intersticiais [MMP-1, MMP-2 (colagenase tipo IV) e MMP-3 (stromelisin-1)] em fibroblastos de derme humana, sugerindo que a degradação da derme e da membrana basal pode ser decorrente dessas enzimas.⁴⁶

A causa das alterações pigmentares e da hipertricose ainda não foi elucidada.

FATORES DESENCADEANTES

Os fatores que frequentemente contribuem para o desenvolvimento da PCT são álcool, estrógenos, ferro, vírus da hepatite C (HCV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), hidrocarbonetos policlorados e a hemodiálise em doentes com insuficiência renal crônica (IRC). Pelo menos um desses fatores está presente na maioria dos doentes, independentemente do tipo de PCT.⁵

Álcool – O etilismo há muito é reconhecido como importante fator desencadeante de PCT.⁴⁷ Como a maioria dos etilistas não desenvolve PCT, isso indica que o álcool só age em sinergismo com outros fatores em indivíduos predispostos.⁴⁸ Possivelmente está ligado à herança de mutações associadas à hemocromatose (Cys282Tyr).⁴⁹ A análise da excreção de porfirina urinária e da concentração de porfirina hepática em etilistas com hepatopatia crônica sugere que as alterações bioquímicas consistentes com a deficiência de Urod são mais comuns do que o diagnóstico de PCT.⁵⁰ O etilismo crônico leva à supressão da eritropoiese e aumenta a absorção de ferro da dieta alimentar.⁵¹ O álcool induz as isoenzimas do citocromo P450, resultando no consumo do heme hepático e afetando a expressão da ALA-sintetase, aumentando a geração de Urogen e sobrecarregando a Urod, inibida ou alterada geneticamente, provocando a manifestação da deficiência enzimática.⁵²

Estrógenos – O uso de estrógenos, como contraceptivos, para reposição hormonal pós-menopausa ou na terapêutica hormonal nos homens com carcinoma de próstata, pode estar associado à PCT.⁶ O estrógeno é o único fator desencadeante em mais de 25% das mulheres com PCT,⁵³ e sua suspensão geralmente é suficiente para a remissão, quando usado por curto período.⁵⁴ O mecanismo pelo qual ele atua na expressão da PCT ainda não foi estabelecido. O estrógeno induz a ALA-sintetase hepática, porém isso não explica o padrão de excreção das porfirinas na PCT.⁵⁵ O estrógeno também pode atuar inibindo a Urod no fígado de doentes que já apresentem a enzima geneticamente diminuída.⁵⁶

Hexaclorobenzeno (HCB) – Usado como fungicida, causou “epidemia” de PCT tóxica no sudeste da Turquia em 1952. É utilizado como defensivo agrícola em sementes de trigo destinadas ao plantio, mas, devido à fome, milhares de pessoas, na maioria crianças, comeram pão feito com esse trigo e desenvolveram PCT tóxica.²⁰ A porfiria tóxica pode ser causada por outros hidrocarbonetos clorados, tais como o bifenil policlorado (PCB) e o 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), subprodutos na síntese de herbicidas.⁵⁷

Hemocromatose e metabolismo do ferro – A sobrecarga de ferro varia de leve a moderada na maio-

ria dos doentes, e a hemocromatose clínica é incomum.²² Certo grau de siderose hepática está presente em 80% dos doentes com PCT.^{5,48,58,59} A PCT é frequente onde o etilismo se deve à cerveja e ao vinho com alto teor de ferro, como na África do Sul e Itália.³⁰ A mutação Cys282Tyr no gene da hemocromatose tem sido identificada como fator de susceptibilidade à PCT adquirida ou familiar.⁹ Os homozigóticos dessa mutação com hemocromatose têm risco aumentado em até 60 vezes de desenvolver PCT⁵³ e apresentam início mais precoce das lesões cutâneas.¹⁸ No sul da Europa, uma segunda mutação no gene da hemocromatose que também pode estar associada à PCT é a H63D.⁶⁰

Infecções virais – O papel dos vírus hepatotrópicos no desencadeamento da PCT é relatado desde 1992.⁶¹ A prevalência de anticorpos anti-HCV varia de oito a 90%, e está relacionada a sua endemicidade na população,^{9,11,62} sendo mais elevada em regiões da Europa (França,⁶³ Espanha,⁶⁴ Itália,^{31,61} e Polônia⁶⁵) e nos Estados Unidos.⁵³ Não há predominância de nenhum genótipo do HCV nas porfirias.⁶⁶ Esses doentes apresentam benefício adicional com a flebotomia, pois a redução do ferro melhora a inflamação hepática e a resposta ao tratamento com interferon.⁶⁷ Deverá haver predisposição a desenvolver a deficiência da Urod, pois a maioria dos doentes com hepatite C não desenvolve PCT.⁶⁸ Como a PCT pode ser a primeira indicação de infecção pelo HCV, é importante sua investigação em todos os doentes.⁶⁹ As hipóteses que explicam o papel do HCV na PCT seriam: 1) diminuição da atividade da Urod secundária à lesão do hepatócito;^{64,70} 2) alteração no sistema oxidase-dependente do citocromo P450;⁷⁰ e 3) aumento da resposta auto-imune no fígado.³¹ Os auto-anticorpos ocorreriam devido a um mecanismo de imitação molecular⁷¹ e funcionariam como inibidores da atividade catalítica da Urod.⁷² Há também pequeno aumento da prevalência de hepatite B.⁷³

A associação do HIV com a PCT foi inicialmente reconhecida em 1987,⁷⁴ e nos primeiros relatos a PCT geralmente incidia nas fases mais tardias da infecção.⁷⁵ Atualmente na maioria dos casos relatados o diagnóstico de HIV é concomitante ao de PCT;⁷⁶ portanto, deve-se considerar a sorologia para HIV em todos os doentes com PCT. Outros fatores desencadeantes geralmente estão associados, tais como álcool, hepatite B e hepatite C. Provavelmente é a combinação desses fatores que causa a lesão hepática, sendo que a infecção pelo HIV potencializa a lesão.⁷⁶

Hemodiálise – PCT pode ocorrer em doentes com IRC tratados com hemodiálise.^{77, 78} A predisposição à PCT provavelmente se deve à diminuição preexistente da atividade da Urod hepática.⁷⁹ A sobrecarga de ferro nesses doentes também contribui para diminuir a atividade da Urod.⁸⁰

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Vesículas e bolhas, seguidas de erosões e crostas ocorrem predominantemente nas áreas expostas ao sol e sujeitas a trauma, como face, dorso das mãos (Figura 3) e dos pés.^{6,81} Praticamente todos os doentes apresentam fragilidade da pele. As bolhas são tensas, não circundadas por inflamação, e seu conteúdo geralmente é claro, podendo ser hemorrágico. Cicatrizes hipopigmentadas ou hiperpigmentadas com mília ocorrem principalmente nos dedos e dorso das mãos.⁸² Outra alteração cutânea é a hiperpigmentação difusa da face e das áreas fotoexpostas.^{6,69,81} A hipertricose pode ser o primeiro sinal da doença na mulher (Figura 4).⁸³ Geralmente os pêlos são do tipo lanugem, mas podem variar em espessura e cor, acometendo as regiões frontotemporal e malar superior.⁸¹ Placas esclerodermiformes ocorrem em percentual que varia de 1,6 a 18% dos doentes^{69, 84} e geralmente se desenvolvem após longa evolução da doença.^{84, 85} As placas são branco-amareladas, endurecidas e podem surgir nas áreas fotoexpostas ou protegidas.⁴³ A associação com esclerodermia é rara.⁸⁶ Outras alterações cutâneas são a alopecia cicatricial,⁶⁹ envelhecimento precoce com elastose solar e comedões,^{81, 82} e onicólise.⁸¹ Manifestações não cutâneas são a neuropatia periférica,⁸⁷ *scleromalacia perforans* de Van der Hoeve,⁸⁸ fibromatose palmar,⁸² surdez, insônia, alterações da personalidade, conjuntivite e epífora.⁸⁹ Outros sintomas descritos são náusea, anorexia, diarreia, obstipação intestinal.⁸²

CONDIÇÕES ASSOCIADAS

Alterações hepáticas – A doença hepática não é usual, apesar das alterações nas enzimas hepáticas e do aumento da concentração de porfirina hepática, com cristais de uroporfirinogênio precipitados dentro dos hepatócitos.⁹⁰ Os cristais são inclusões cito-



FIGURA 3: Porfiria cutânea tardia – Bolhas e lesões ulceradas encimadas por crostas no dorso das mãos



FIGURA 4: Porfiria cutânea tardia – Doente do sexo feminino com hipertricose acometendo a região malar

plasmáticas acastanhadas em forma de agulha, birrefringentes na luz polarizada e específicas da PCT,⁹¹ mas sua contribuição à progressão da doença hepática é controversa.⁵⁹ A cirrose está presente em menos de 15% dos doentes, que têm maior risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC) do que a cirrose por outras causas.^{59,92,93} A incidência de CHC na PCT varia de cinco a 16%, e, em necropsias, de 40 a 50%, indicando que esses tumores são assintomáticos e progridem lentamente.⁹⁴ A coexistência de fatores como hepatite viral, álcool e sobrecarga de ferro pode explicar a ocorrência de CHC em doentes com PCT.⁹² O risco de CHC aumenta nos homens acima de 50 anos, que apresentam PCT sintomática por 10 anos ou mais e com cirrose.^{93,94} O risco de CHC diminui com o tratamento efetivo precoce.⁹⁴ Os doentes devem ser monitorados por ultra-som e dosagem de alfa-fetoproteína sérica para a detecção precoce do CHC.⁹⁵ A intervenção cirúrgica e a injeção intratumoral de álcool absoluto, para necrosar o tumor, têm sucesso se o tumor for pequeno e não houver cirrose associada. Independentemente do tipo de tratamento, as metástases são freqüentes, mesmo nos tumores pequenos, pois apresentam invasão vascular microscópica.¹⁴

Intolerância à glicose – É freqüentemente mencionada na PCT, havendo alguns relatos de incidência de *diabetes mellitus* superior a 40%, especialmente em homens.⁶ Em um trabalho observou-se que 77% dos participantes apresentavam teste de tolerância à glicose (TTG) alterado,⁴⁸ mas outros autores compararam TTG de 20 doentes de PCT com grupo controle e não encontraram grandes diferenças entre eles.⁹⁶ Alguns autores associam a intolerância à glicose mais à presença do gene da hemocromatose do que à PCT.⁹⁷

Outras condições associadas à PCT são o lúpus eritematoso sistêmico⁹⁸ ou discóide,⁹⁹ dermatomiosite,⁶ esclerose sistêmica,⁸⁶ distúrbios hematológicos,¹⁰⁰ anemia sideroblástica,¹¹ talassemia¹¹ e infecção pelo citomegalovírus.⁸⁰

DIAGNÓSTICO E ACHADOS LABORATORIAIS

O diagnóstico de PCT é feito pela clínica, histopatologia e análise das porfirinas na urina, nas fezes e no sangue.

Análise das porfirinas

O teste de *screening*, com a lâmpada de Wood, é positivo na urina (++) e nas fezes (++) e negativo no sangue (hemáceas).¹⁰¹ Se o teste de *screening* é positivo ou duvidoso, o teste quantitativo deverá ser realizado.

A quantificação das porfirinas urinárias pode ser realizada pelo método da Clae (Cromatografia líquida de alta eficiência).¹⁰² Esse exame detecta e identifica as seis frações de porfirinas – uroporfirina (URO), 7-, 6- e 5-carboxil porfirinas e coproporfirina (Copro) – na urina de 24 horas. Na PCT, o padrão característico é o aumento da excreção de URO (50 vezes) e da 7-carboxil porfirina. A 6- e a 5-carboxil porfirinas também podem estar aumentadas. A Copro está aumentada em menor grau que a URO.^{14,30} A relação URO/Copro é geralmente maior que 3:1, sendo que em condições fisiológicas essa relação é em torno de 1:4.²³ O marcador bioquímico para avaliar a resposta ao tratamento é a quantificação das porfirinas urinárias.⁶⁹

A porfirina encontrada nas fezes de pacientes com PCT está aumentada e consiste primariamente de Isocopro, 7-carboxil porfirina, e menor quantidade de URO e Copro. A excreção de porfirinas fecais nas 24 horas excede o total excretado pela urina.²³

A principal porfirina plasmática é a uroporfirina, que pode ser dosada por teste qualitativo, em que o plasma é diluído em solução salina tamponada com fosfato e colocado em espectrofotômetro. Depois é submetido a comprimento de onda de 410nm produzindo um pico de emissão característico entre 618 e 620nm.¹⁰³

Outras alterações bioquímicas

Praticamente todos os doentes têm aumento do ferro sérico, da saturação de ferro e da ferritina.^{2,23} Cerca de 50% deles apresentam transaminases séricas e a Á-glutamyltranspeptidase elevadas.⁴

HISTOPATOLOGIA

A PCT apresenta bolha subepidérmica, característica histopatológica que a distingue das demais porfirias, sugerindo que a PCT apresenta um evento

patológico adicional desconhecido.^{36,37,104} Na base da bolha subepidérmica as papilas dérmicas estendem-se para o interior da cavidade da bolha (Figura 5). Esse fenômeno, denominado festonamento, é explicado pela rigidez da derme superior induzida por material eosinófilo na parede dos vasos.¹⁰⁴ O infiltrado inflamatório é discreto ou ausente.¹⁰⁴ Nas lesões esclerodermiformes, a esclerose da derme é causada por aumento do colágeno I, semelhante à esclerodermia sistêmica,^{36, 84} e no infiltrado inflamatório há um número significativo de mastócitos.⁴⁵ A pele exposta frequentemente exibe considerável elastose solar.³⁶

Na coloração pelo PAS (ácido periódico-Schiff), revela-se material hialino, PAS-positivo e diastase-resistente na parede dos vasos da derme superior e na JDE (Figura 6).^{37,105} Os depósitos hialinos seriam resposta decorrente de episódios repetidos da lesão na parede dos vasos com extravasamento de seu conteúdo.¹⁰⁶ A microscopia eletrônica demonstrou que o espessamento se deve a múltiplas camadas de lâmina basal, fibras colágenas finas e material filamentar e amorfo.^{36,37,104} Estudos histoquímicos demonstraram que os depósitos hialinos contêm triptofano, derivado do sangue, não encontrado na derme.¹⁰⁷ As alterações estruturais da JDE são idênticas àquelas descritas nos vasos.^{36, 37}

A imunofluorescência direta (IFD) detecta imunoglobulinas IgG, IgA, IgM, e C3 no interior e na parede dos vasos, e na JDE (Figura 7).³⁸ Não foram identificados auto-anticorpos circulantes contra antígenos vasculares, perivasculares e antimembrana basal, ou imunocomplexos; portanto, é pouco provável que esses depósitos sejam resultantes de fenômeno imunológico.^{36, 37} Vários autores sugerem que o depósito resulte do enclausuramento de imunoglo-

bulinas e complemento no material hialino.^{36, 84} Como esses depósitos na JDE equivalem aos depósitos nos vasos, é provável que sejam componentes do plasma que extravasaram.^{36,37} Os depósitos de imunoglobulinas não podem ser responsabilizados pela fragilidade, pois eles também ocorrem na PPE, em que não há fragilidade.³⁶ Acredita-se que essa diferença esteja relacionada à solubilidade das porfirinas envolvidas.³⁷

Estudos do nível de clivagem da bolha utilizando a microscopia eletrônica e o *immunomapping* (imunomapeamento antigênico da junção dermoepidérmica) observaram clivagem em diferentes níveis como queratinócitos basais,¹⁰⁸ lâmina lúcida,^{109, 110} sublâmina densa¹⁰⁵ e derme papilar.³⁶

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da PCT deve ser feito com a coproporfiria hereditária, porfiria variegata, porfiria hepatoeritropoiética, porfiria eritropoiética congênita (doença de Günther) de início tardio, pseudoporfiria, epidermólise bolhosa adquirida e esclerodermia.²³ Todas essas doenças podem ser diferenciadas com base na clínica, histologia, imunofluorescência, ou pelo estudo das porfirinas.

TRATAMENTO

Após identificar e suspender o fator desencadeante da doença, especialmente o álcool e o estrogênio, há melhora gradual do quadro.^{11,111}

Flebotomia – Numerosos relatos enfatizam a eficácia desse tratamento,¹¹¹ que foi introduzido em 1961 por Ippen.¹¹² A flebotomia é procedimento ambulatorial em que aproximadamente 500ml (uma unidade) de sangue são removidos semanalmente ou

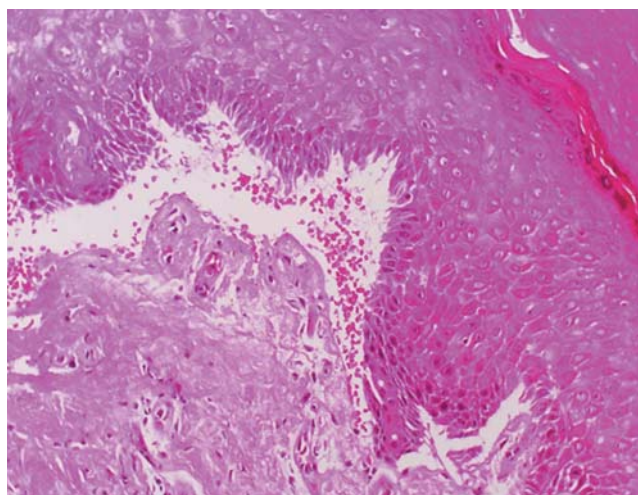


FIGURA 5: Porfiria cutânea tardia – Histopatologia com a coloração hematoxilina-eosina mostrando bolha subepidérmica com papilas dérmicas armadas e sem infiltrado inflamatório (40x)

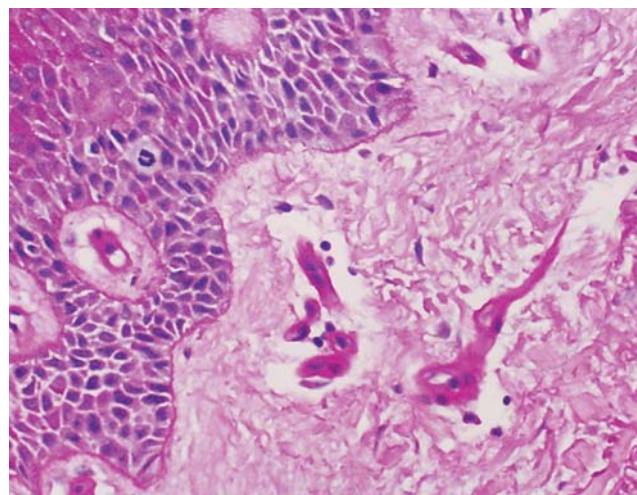


FIGURA 6: Porfiria cutânea tardia – Coloração de ácido periódico-Schiff revelando material hialino PAS-positivo diastase-resistente espessando a parede dos vasos dérmicos e a junção dermoepidérmica (40x)

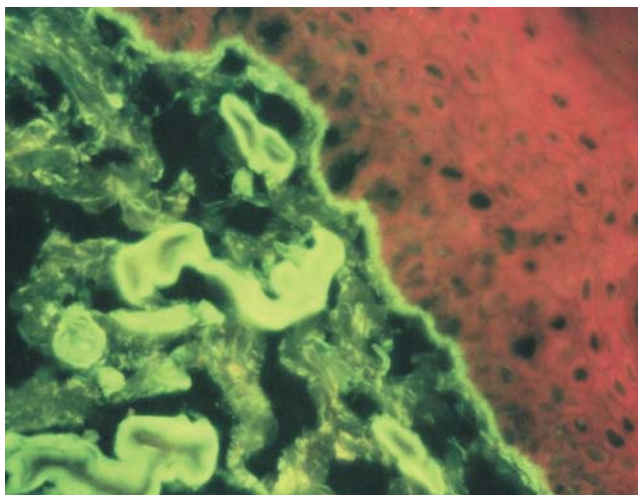


FIGURA 7: Porfiria cutânea tardia – Imunofluorescência direta de pele lesada demonstrando fluorescência homogênea, intensa e contínua na junção dermoepidérmica e na parede dos vasos com anti-IgG

a cada duas semanas, até a hemoglobina atingir 10g/dl ou o ferro sérico atingir níveis de 50 a 60 g/dl.²³ O objetivo do tratamento é reduzir o estoque de ferro para o limite inferior ao normal.⁴ A ferritina não avalia a intensidade do depósito de ferro,¹¹³ pois pode estar aumentada em doenças infecciosas, inflamatórias e malignas.¹¹⁴ A ferritina baixa, por outro lado, sempre indica estoque baixo de ferro corporal,¹¹⁵ e, portanto, se devem interromper as flebotomias quando é atingido o limite inferior aos valores de referência.¹¹⁶ A excreção de porfirina pode continuar diminuindo após a interrupção das flebotomias.²³ Em 90% dos doentes tratados com flebotomia, a excreção urinária de URO atinge níveis normais após período que varia de cinco a 12 meses.¹⁵⁰ O tempo de remissão é muito variável (quatro a 85 meses).⁶ A recidiva ocorre em torno de 2,5 anos após o término do tratamento, e a maioria responde a um novo tratamento.¹¹⁷ A flebotomia é o tratamento de primeira escolha quando o doente apresenta o gene da hemocromatose, pois previne a lesão hepática induzida pelo ferro.¹¹⁸ Suas contra-indicações são anemia, doença cardiovascular, cirrose hepática (perda de sangue aumenta a necessidade de síntese da albumina) e HIV.²³

Antimalárico – Utiliza-se o difosfato de cloroquina (aminoquinolona) em doses baixas.¹¹⁷ A hidroxicloroquina é pouco utilizada e foi associada à recidiva precoce.¹¹⁹ Em 1957, pela primeira vez, fez-se uso da cloroquina no tratamento da PCT, devido a sua possível ação em algumas fotodermatoses.^{120, 121} A cloroquina na dosagem antimalárica provoca reação hepatotóxica grave associada à uroporfirinúria intensa e fotossensibilização.¹²⁰ Baixas doses, de 125mg^{117, 122, 123} ou 250mg¹²⁴ duas vezes por semana, foram utiliza-

das com sucesso em vários relatos. A administração da cloroquina é seguida por aumento na excreção de porfirinas na urina¹²⁵ e discreto aumento das transaminases hepáticas no início do tratamento.¹²⁴ A cloroquina não agrava a lesão hepática^{124, 126} nem causa retinopatia, quando em doses baixas.¹²⁷ As bolhas e a fragilidade cutânea melhoram em aproximadamente seis meses, e a excreção de porfirinas normaliza-se em período que varia de seis a 15 meses.^{117, 122, 124, 127} Recomenda-se que o tratamento não seja descontinuado até a remissão bioquímica (URO na urina < 100µg/24h).¹²² O período de remissão geralmente tem duração variável de 17 a 24 meses.^{122, 127} A cloroquina é efetiva, porém a recidiva ocorre mais precocemente do que com a flebotomia.¹¹⁷ Há várias hipóteses para o mecanismo de ação da cloroquina: 1) que o ferro do hepatócito, que é eliminado posteriormente;¹²⁸ 2) reduz a atividade da ALA-sintetase;¹²⁹ 3) forma um complexo com a uroporfirina, que é excretado pelo fígado na bile,¹³⁰ mas o modelo utilizado não é comparável à PCT humana¹²⁹ e 4) aumenta a excreção de porfirinas por exocitose e tem efeito porfirinostático, inibindo a formação de porfirinas.¹²⁴ A flebotomia associada à cloroquina é empregada quando a resposta é inadequada a qualquer dos tratamentos isoladamente.¹³¹

Interferon-alfa (IFN-α) – Sua administração a doentes com HCV pode produzir melhora das lesões cutâneas e da excreção de porfirinas.^{132, 133} A diminuição das porfirinas pode ocorrer sem mudanças na carga viral do HCV.¹³³ Sugere-se que seu mecanismo de ação seja pela diminuição da siderose hepática¹³² ou por seu efeito imunomodulador, diminuindo a resposta inflamatória ao HCV, que seria responsável pela inibição da Urod.¹³³

Eritropoietina recombinante humana – Na insuficiência renal crônica as porfirinas apresentam alta afinidade com as proteínas plasmáticas e assim não são dializáveis. A cloroquina não pode ser utilizada porque os complexos que ela forma com a porfirina também não são filtrados, além do que a anemia associada exclui a indicação da flebotomia. A administração de eritropoietina recombinante humana é capaz de diminuir o excesso de ferro.^{134, 135} Quando o doente não responde a esse tratamento, utilizam-se flebotomias de pequeno volume.¹³⁶ O transplante renal pode melhorar a PCT.¹³⁷

Outras formas possíveis de tratamento são a administração lenta de deferoxamina subcutânea (quelante de ferro),¹³⁸ a colestiramina¹³⁹ e a talidomida via oral.¹⁴⁰

No acompanhamento, supervisiona-se a doença hepática coexistente e, de modo a prevenir recidivas, dosam-se as porfirinas urinárias, pois a porfirinúria precede a manifestação dermatológica.¹⁴¹ □

REFERÊNCIAS

1. Elder GH, Roberts AG. Uroporphyrinogen decarboxylase. *J Bioenerg Biomembr.* 1995;27:207-14.
2. Rich MW. Porphyria cutanea tarda. Don't forget to look at the urine. *Postgrad Med.* 1999;105:208-10, 213-4.
3. Waldenström J. Studien über Porphyrie. *Acta Med cand.* 1937;82(Suppl):S84-90.
4. Elder GH. The cutaneous porphyrias. In: Hawk JLM. *Photodermatology.* New York: Oxford University Press; 1999. p.171-97.
5. Siersema PD, Rademakers LH, Cleton MI, ten Kate FJ, de Bruijn WC, Marx JJ, et al. The difference in liver pathology between sporadic and familial form of porphyria cutanea tarda: the role of iron. *J Hepatol.* 1995;23:259-67.
6. Grossman ME, Bickers DR, Poh-Fitzpatrick MB, Deleo VA, Harber LC. Porphyria cutanea tarda: clinical features and laboratory findings in 40 patients. *Am J Med.* 1979;67:277-86.
7. Bygum A, Christiansen L, Peterson NE, Horder M, Thomsen K, Brandrup F. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:115-20.
8. Kushner JP, Barbuto AJ, Lee GR. An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity. *J Clin Invest.* 1976;58:1089-97.
9. Elder GH, Worwood M. Mutations in the hemochromatosis (HFE) gene, porphyria cutanea tarda and iron overload. *Hepatology.* 1998;27:289-91.
10. Held JL, Sassa S, Attalah K, Harber LC. Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda: a study of 40 consecutive patients. *J Invest Dermatol.* 1989;93:332-4.
11. Elder GH. Porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis.* 1998;18:67-75.
12. Elder GH, Urquhart AJ, de Salamanca RE, Munoz JJ, Bonkovsky H. Immunoreactive uroporphyrinogen decarboxylase in the liver in porphyria cutanea tarda. *Lancet.* 1985;2:229-32.
13. Garey JR, Franklin KF, Brown DA, Harrison LM, Metcalf KM, Kushner JP. Analysis of uroporphyrinogen decarboxylase complementary DNAs in sporadic porphyria cutanea tarda. *Gastroenterology.* 1993;105:165-9.
14. Thunell S, Harper P. Porphyrins, porphyrin metabolism, porphyrias. III. Diagnosis, care and monitoring in porphyria cutanea tarda - suggestions for a handling programme. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60:561-79.
15. DeVerneuil H, Aitkne G, Nordmann Y. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: two different diseases. *Hum Genet.* 1978;44:145-51.
16. Doss MO, Frank M, Braun-Falco O. Porphyria cutanea tarda: erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in 471 consecutive patients. *Curr Probl Dermatol.* 1991;20:97-105.
17. Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med.* 2000;247:169-78.
18. Brady JJ, Jackson HA, Roberts AG, Morgan RR, Whatley SD, Rowlands GL, et al. Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol.* 2000;115:868-74.
19. D'Alessandro Gandolfo L, Griso D, Macri A, Biolcati G, Topi GC. Familial porphyria cutanea tarda with normal erythrocytic urodecarboxylase: an exception to the rule? *Dermatologica.* 1989;178:206-8.
20. Cripps DJ, Peters HA, Gocmen A, Dogramici I. Porphyria turcica due to hexachlorobenzene - a 20 to 30 year follow-up study on 204 patients. *Br J Dermatol.* 1984;111:413-22.
21. Pazderova-Vejlupková J, Nemcova M, Pícková J, Jirásek L, Lukás E. The development and prognosis of chronic intoxication by tetrachlorodibenzo-p-dioxin in men. *Arch Environ Health.* 1981;36:5-11.
22. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The molecular and metabolic basis of inherited disease.* 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1995. p.2103-59.
23. Bickers DR, Pathak MA. The porphyrias. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General medicine.* 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p.1854-93.
24. Elder GH. Porphyria cutanea tarda: a multifactorial disease. In: Champion RH, Pye RJ, eds. *Recent advances in dermatology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990. p.55-70.
25. De Matteis F. Role of iron in the hydrogen peroxide-dependent oxidation of hexahydroporphyrins (porphyrinogens): a possible mechanism for the exacerbation by iron of hepatic uroporphyrin. *Mol Pharmacol.* 1988;33:463-9.
26. Constantin D, Francis JE, Akhtar A, Clothier B, Smith AG. Uroporphyrin induced by 5-aminolevulinic acid in Ahrd SWR mice. *Biochem Pharmacol.* 1996;52:1407-13.
27. De Matteis F. Drug induced abnormalities of liver heme biosynthesis. In: Meeks RG, Harrison SD, Bull RJ. *Hepatotoxicology.* Boston: CRC press; 1991. p.437-79.
28. Francis JE, Smith AG. Oxidation of uroporphyrinogens by hydroxyl radicals: evidence for nonporphyrin products as potential inhibitors of uroporphyrinogen decarboxylase. *Febs Lett.* 1988;233:311-4.
29. Lambrecht RW, Sinclair PR, Gorman N, Sinclair JF. Uroporphyrinogen oxidation catalyzed by reconstituted cytochrome P450IA2. *Arch Biochem Biophys.* 1992;294:504-10.
30. Sweeney GD. Porphyria cutanea tarda, or the uroporphyrinogen decarboxylase deficiency diseases. *Clin Biochem.* 1986;19:3-14.
31. Ferri C, Baicchi U, LaCivita L, Greco F, Longombardo G, Mazzoni A, et al. Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest.* 1993;23:851-5.
32. Meyer-Betz F. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut und Gallenfarbstoffs. *Dtsch Arch Klin Med.* 1913;112:476-503.
33. Lim HW, Poh-Fitzpatrick MB, Gigli I. Activation of the complement system in patients with porphyrias after irradiation in vivo. *J Clin Invest.* 1984;74:1961-5.
34. Lim HW, Gigli I, Wasserman SI. Differential effects of protoporphyrin and uroporphyrin on murine mast cells. *J Invest Dermatol.* 1987;88:281-6.
35. Athar M, Elmets CA, Bickers DR, Mukhtar H. A novel mechanism for the generation of superoxide anions in hematoporphyrin derivative-mediated cutaneous photosensitization. Activation of the xanthine oxidase pathway. *J Clin Invest.* 1989;83:1137-43.
36. Wolff K, Hönigsmann H, Rauschmeier W, Schuler G,

- Pechlaner R. Microscopic and fine structural aspects of porphyrias. *Acta Derm Venereol* (Stockh). 1982; 100 (Suppl):S17-28.
37. Epstein JH, Tuffanelli DL, Epstein WL. Cutaneous changes in the porphyrias: a microscopic study. *Arch Dermatol*. 1973;107:689-98.
 38. Cormane RH, Szabò E, Hoo TT. Histopathology of skin in acquired and hereditary porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol*. 1971;85:531-9.
 39. Torinuki W, Miura T, Tagami H. Activation of complement by 405-nm light in serum from porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol Res*. 1985;277:174-8.
 40. Lim HW, Gigli I. Role of complement in porphyrin-induced photosensitivity. *J Invest Dermatol*. 1981;76:4-9.
 41. Schnait FG, Wolff K, Konrad K. Erythropoietic protoporphyria-submicroscopic events during the acute photosensitivity flare. *Br J Dermatol*. 1975;92:545-57.
 42. Varigos G, Schiltz JR, Bickers DR. Uroporphyrin I stimulation of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. A unique dark effect of porphyrin. *J Clin Invest*. 1982;69:129-35.
 43. Torinuki W, Kudoh K, Tagami H. Increased mast cell numbers in the sclerotic skin of Porphyria cutanea tarda. *Dermatologica*. 1989;178:75-8.
 44. Henderson BW, Donovan JM. Release of prostaglandin E2 from cells by photodynamic treatment *in vitro*. *Cancer Res*. 1989;49:6896-900.
 45. Sandberg S, Romslo I, Hovding G, Bjorndal T. Porphyrin-induced photodamage as related to the subcellular localization of the porphyrins. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1982;100:75-80.
 46. Herrmann G, Wlaschek M, Bolsen K, Prenzel K, Goerz G, Scharffetter-Kochanek K. Photosensitization of uroporphyrin augments the ultraviolet A-induced synthesis of matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 1996;107:398-403.
 47. Brunsting LA, Mason HL, Aldrich RA. Adult form of chronic porphyria with cutaneous manifestations. Report of seventeen additional cases. *J Am Med Assoc*. 1951;146:1207-12.
 48. Lundvall O, Weinfeld A, Lundin P. Iron storage in porphyria cutanea tarda. *Acta Med Scand*. 1970;188:37-53.
 49. Sampietro M, Fiorelli G, Fargion S. Iron overload in porphyria cutanea tarda. *Haematologica*. 1999;84:248-53.
 50. Doss M, Look D, Henning H, Nawrocki P, Schmidt A, Dolle W, et al. Hepatic porphyrins and urinary porphyrins and porphyrin precursors in liver cirrhosis. *Klin Wochenschr*. 1972;50:1025-32.
 51. Chapman RW, Morgan MY, Laulich M, Hoffbrand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with hemochromatosis. *Dig Dis Sci*. 1982;27:909-16.
 52. Thunell S, Floderus Y, Henrichson A, Moore M, Meissner P, Sinclair J. Alcoholic beverages in acute porphyria. *J Stud Alcohol*. 1992;53:272-6.
 53. Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2000;95:1565-71.
 54. Haberman HF, Rosenberg F, Menon IA. Porphyria cutanea tarda: comparison of cases precipitated by alcohol and estrogens. *Can Med Assoc J*. 1975;113:653-5.
 55. Levere RD. Stilbestrol-induced porphyria: increase in hepatic delta-aminolevulinic acid synthetase. *Blood*. 1966;28:569-72.
 56. Sixel-Dietrich F, Doss M. Hereditary uroporphyrinogen-decarboxylase deficiency predisposing porphyria cutanea tarda (chronic hepatic porphyria) in females after oral contraceptive medication. *Arch Dermatol Res*. 1985;278:13-6.
 57. Altomare G, Capella GL. Occupational porphyria cutanea tarda due to exposure to symmetrical triazine herbicides. *Eur J Dermatol*. 1995;5:66-8.
 58. Bruguera M. Liver involvement in porphyria. *Seminars Dermatol*. 1986;5:178-85.
 59. Cortés J, Oliva H, Paradinas FJ, Hernandez-Guío C. The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. *Histopathology*. 1980;4:471-85.
 60. Sampietro M, Pipeno A, Lupica L, Arosio C, Vergani A, Corbeta N, et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*. 1998;27:181-4.
 61. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, Sampietro M, Fracanzani AL, Romano R, et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology*. 1992;16:1322-6.
 62. Quecedo L, Costa J, de Salamanca RE. The role of the hepatitis C virus in the liver disease of porphyria cutanea tarda. *Med Clin (Barc)*. 1996;106:321-4.
 63. Lacour JPH, Bodokh I, Castanet J, Bekri S, Ortonne JP. Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus. *Br J Dermatol*. 1993;128:121-3.
 64. DeCastro M, Sánchez J, Herrera JF, Chaves A, Durán R, Garcia-Buey L, et al. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*. 1993;17:551-7.
 65. Dabrowska E, Jablonska-Kaszewska I, Falkiewicz B. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with porphyria cutanea tarda in Poland. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23:95-6.
 66. Cribier B, Petiau P, Keller F, Schmitt C, Vetter D, Held E, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. *Arch Dermatol*. 1995;131:801-4.
 67. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, Obando J, Di Bisceglie A, Tattrie C, et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology*. 1998;27:1661-9.
 68. Cribier B, Rey D, Uhl G, Le Coz C, Hirth C, Libbrecht E, et al. Abnormal urinary coproporphyrin levels in patients infected by hepatitis C virus with or without HIV. *Arch Dermatol*. 1996;132:1448-52.
 69. Sarkany RPE. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:225-32.
 70. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, et al. Is hepatitis C infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet*. 1993;341:788-9.
 71. Ma Y, Fracanzani AL, Sampietro M, Mattioli M, Cheeseman P, Williams R, et al. Autoantibodies to human cytosol: a marker of sporadic porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:47-53.
 72. Gregorio GV, Pensati P, Iorio R, Vegnente A, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibody prevalence in children with liver disease due to chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol*. 1998;112:471-6.
 73. Navas S, Bosch P, Castillo I, Marriott E, Carreno V. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus and B virus infection: a retrospective study. *Hepatology*. 1995;21:279-84.
 74. Wissel PS, Sordillo P, Anderson KE, Sassa S, Savillo RL, Kappas A. Porphyria cutanea tarda associated with the

- acquired immune deficiency syndrome. *Am J Hematol.* 1987;25:107-13.
75. 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.
 76. Mansourati FF, Stone VE, Mayer KH. Porphyria cutanea tarda and HIV/AIDS: a review of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J STD AIDS.* 1999;10:51-6.
 77. Stevens BR, Fleischer AB Jr, Piering F, Crosby DL. Porphyria cutanea tarda in the setting of renal failure: response to renal transplantation. *Arch Dermatol.* 1993;129:337-9.
 78. Garcia Parrilla J, Ortega R, Pena ML, Rodicio JL, Salamanca RE, Olmos A, et al. Porphyria cutanea tarda during maintenance haemodialysis. *Br Med J.* 1980; 280:1358.
 79. Elder GH, Path MRC, Lee GB, Tovey JA. Decreased activity of hepatic uroporphyrinogen decarboxylase in sporadic porphyria cutanea tarda. *N Engl J Med.* 1978; 299:274-8.
 80. Burnett JW, Lamon JM, Levin J. Haemophilia, hepatitis and porphyria. *Br J Dermatol.* 1977;97:453-5.
 81. Mascaro JM, Herrero C, Lecha M, Muniesa AM. Uroporphyrinogen-decarboxylase deficiencies: porphyria cutanea tarda and related conditions. *Semin Dermatol.* 1986;5:115-24.
 82. Mascaro JM. The Porphyrias: a brief overview based on 25 years of experience (1969-1994) by the department of dermatology of the hospital clinic and faculty of medicine of Barcelona, Spain. *J Dermatol.* 1995; 22:823-8.
 83. Boffa MJ, Reed P, Weinkove C, Ead RD. Hypertrichosis as the presenting feature of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:62-4.
 84. Krajnc I, Vizjak A, Hvala A, Jurcic V, Rozman B. The significance of histologic analysis of skin lesions in porphyria cutanea tarda. Light microscopy, electron microscopy, immunohistochemical and immunofluorescence analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 1998; 110:651-4.
 85. Doyle JA, Friedman SJ. Porphyria and scleroderma: a clinical and laboratorial review of 12 patients. *Australas J Dermatol.* 1983;24:109-14.
 86. Sigal M, Nahum HD, Crickx B, Bilet S, Mourier-Massicot CH, Belaich S. Porphyria cutanea tarda and scleroderma – chance association or related disease: a case report. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15:285-8.
 87. Enriquez de Salamanca R, Cocero E, Jimenez LC, Franco C, Valls MV. Electroneurophysiological abnormalities in porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol.* 1985;10:438-43.
 88. Piñol-Aguadé J, Mascaro JM, Galy-Mascaro C, Apdevila JM. Sur quelques manifestations cutanées et oculaires peu connues des porphyries. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris).* 1969;96:265-70.
 89. Mascaro JM. Porphyria cutanea tarda: clinical manifestations. *Curr Probl Dermatol.* 1991;20:79-90.
 90. Fakan F, Chlumska A. Demonstration of needle-shaped hepatic inclusions in porphyria cutanea tarda using the ferric ferricyanide reduction test. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1987;411:365-8.
 91. James KA, Cortes JM, Paradinas FJ. Demonstration of cytoplasmic needle-like inclusions in hepatocytes with porphyria cutanea tarda. *J Clin Pathol.* 1980;33:899-900.
 92. Fracanzani AL, Taioli E, Sampietro M, Fatta E, Bertelli C, Fiorelli G, et al. 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.
 93. Salata H, Cortes JM, Enriquez de Salamanca R, Oliva H, Castro A, Kusak E, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol.* 1985;1:477-87.
 94. Lim HW, Mascaro JM. The porphyrias and hepatocellular carcinoma. *Dermatol Clin.* 1995;13:135-42.
 95. Siersema PD, ten Kate FJW, Mulder PGH, Wilson JHP. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. *Liver.* 1992;12:56-61.
 96. Lisi P, Santeusano F, Lombardi G, Compagnucci P. Carbohydrate metabolism in porphyria cutanea tarda. *Dermatologica.* 1983;166:287-93.
 97. van Ginneken EE, Lutterman JA, Netten PM. *Diabetes mellitus* in connection with hereditary disease. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141:1230-4.
 98. Clemmensen O, Thomsen K. Porphyria cutanea tarda and systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1982;118:160-2.
 99. O'Reilly FM, O'Loughlin S, Murphy GM. Discoid lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda. *J R Soc Med.* 1996;89:523-4.
 100. Guyotat D, Nicolas JF, Augey F, Fiere D, Thivolet J. Porphyria cutanea tarda after allogenic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol.* 1990;34:69-70.
 101. Magnus IA. Dermatological photobiology. Clinical and experimental aspects. Appendix II - Clinical screening tests for excess porphyrins. London: Blackwell Scientific; 1976. p.253-5.
 102. Lim CK, Peters TJ. Urine and faecal porphyrin profiles by reversed-phase high-performance liquid chromatography in the porphyrias. *Clin Chim Acta.* 1984;139:55-63.
 103. Gibbs NK, Traynor N, Ferguson J. Biochemical diagnosis of the cutaneous porphyrias: five years experience of plasma spectrofluorimetry [abstract]. *Br J Dermatol.* 1995;133:18.
 104. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopatologia da pele.* 7 ed. São Paulo: Manole; 1991. p.419-22.
 105. Timonen K, Niemi KM, Mustajoki P. Skin morphology in porphyria cutanea tarda does not improve despite clinical remission. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:355-8.
 106. Hönigsmann H, Gschnaiat F, Konrad K, Stingl G, Wolff K. Mouse model for protoporphyria. III. Experimental production of chronic erythropoietic protoporphyria-like skin lesions. *J Invest Dermatol.* 1976;66:188-95.
 107. Ryan EA. Histochemistry of the skin in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol.* 1966;78:501-18.
 108. Perrot H, Schmitt D, Thivolet J, Leung J, Germain D. Étude ultrastructurale de la bulle dans les porphyries cutanées hépatiques. *Bull Soc Fr Derm Syph.* 1972;79:12-8.
 109. Dabski C, Beutner EH. Studies of laminin and type IV collagen in blisters of porphyria cutanea tarda and drug-induced pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:28-32.
 110. Klein GF, Hintner H, Schuler G, Fritsch P. Junctional blisters in acquired bullous disorders of the dermal-

- epidermal junction zone: role of the lamina lucida as the mechanical locus minoris resistentiae. *Br J Dermatol.* 1983;109:499-508.
111. Ramsay CA, Magnus IA, Turnbull A, Baker H. The treatment of porphyria cutanea tarda by venesection. *Q J Med.* 1974;43:1-24.
 112. Ippen H. Allgemeinsymptome der späten Hautporphyrie (Porphyria Cutanea Tarda) als Hinweise für deren Behandlung. *Dtsche Med Wochenschr.* 1961;86:127-33.
 113. Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M, Pietrangelo A, Borghi A, Ventura E. Serum ferritin in the assessment of liver iron overload and iron removal therapy in porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Méd.* 1986;107:36-42.
 114. Vautier G, Murray M, Olnyk JK. Hereditary haemochromatosis: detection and management. *Med J Aust.* 2001;175:418-21.
 115. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med.* 1974;290:1213-6.
 116. Ratnaike S, Blake D, Campbell D, Cowen P, Varigos G. Plasma ferritin levels as a guide to the treatment of porphyria cutanea tarda by venesection. *Australas J Dermatol.* 1988;29:3-8.
 117. Malina L, Chlumsky J. A comparative study of the results of phlebotomy therapy and low-dose chloroquine treatment in porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venereol.* 1981;61:346-50.
 118. McCrossin I. Porphyria cutanea tarda in south-east New South Wales. *Austral J Dermatol.* 2002;43:285-8.
 119. Malkinson FD, Levitt L. Hydroxychloroquine treatment of porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol.* 1980;116:1147-50.
 120. Liu AC. Hepatotoxic reaction to chloroquine phosphate in a patient with previously unrecognized porphyria cutanea tarda. *West J Med.* 1995;162:548-51.
 121. London ID. Porphyria cutanea tarda: report of a case successfully treated with chloroquine. *Arch Dermatol.* 1957;75:801-3.
 122. Ashton RE, Hawk JLM, Magnus IA. Low-dose oral chloroquine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol.* 1981;111:609-13.
 123. Kordac V, Papezová R, Semrádová M. Chloroquine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *N Eng J Med.* 1977;296:949.
 124. Kordac V, Jirsa M, Kotal P, Kalab M, Cervinka J, Kotyk A, et al. Agents affecting porphyrin formation and secretion: implications for porphyria cutanea tarda treatment. *Semin Hematol.* 1989;26:16-23.
 125. Freeseemann A, Frank M, Sieg I, Doss MO. Treatment of porphyria cutanea tarda by the effect of chloroquine on the liver. *Skin Pharmacol.* 1995;8:156-61.
 126. Chlumska A, Chlumska J, Malina L. Liver changes in porphyria cutanea tarda patients treated with chloroquine. *Br J Dermatol.* 1980;102:261-6.
 127. Valls V, Ena J, Enriquez de Salamanca R. Low-dose oral chloroquine in patients with porphyria cutanea tarda and low-moderate iron overload. *J Dermatol Sci.* 1994;7:169-75.
 128. Taljaard JFF, Shanley BC, Stewart-Wynne EG, Deppe WM, Joubert SM. Studies on low dose chloroquine therapy and the action of chloroquine in symptomatic porphyria. *Br J Dermatol.* 1972;87:261-9.
 129. Goerz G, Bolsen K, Merk H. Influence of chloroquine on the porphyrin metabolism. *Arch Dermatol Res.* 1985;277:114-7.
 130. Scholnick PL, Epstein JH, Marver HS. The molecular basis of the action of chloroquine in porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol.* 1973;61:226-32.
 131. Seubert S, Seubert A, Stella AM, Guzman H, Batlle A. Ergebnisse bei der Behandlung der Porphyria cutanea tarda mit Aderlass und Resorcin. *Z Hautkr.* 1990;65:223-5.
 132. Okano J, Horie Y, Kawasaki H, Kondo M. Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepatogastroenterology.* 1997;44:525-8.
 133. Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 1998;43:529-33.
 134. Fontanellas A, Herrero JA, Coronel F, Santos JL, Morán JM, Barrientos A, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on porphyrin metabolism in uremic patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:774-9.
 135. Sarkell B, Patterson JW. Treatment of porphyria cutanea tarda of end stage renal disease with erythropoietin. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:499-500.
 136. Poux JM, Demontis R, Cadranel JF, Ghazali A, Fievet P, Nordmann Y. Porphyria cutanea tarda in a dialyzed patient with hepatitis C virus infection: dramatic efficacy of small repeated phlebotomies. *Am J Med.* 1997;103:163-4.
 137. Ewing S, Crosby DL. Renal transplantation for porphyria cutanea tarda. *N Engl J Med.* 1997;336:811.
 138. Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M, Pietrangelo A, Borghi A, Pantaleoni M, et al. Iron removal therapy in porphyria cutanea tarda: phlebotomy versus slow subcutaneous desferrioxamine infusion. *Br J Dermatol.* 1986;114:621-9.
 139. Stathers GM. Porphyrin-binding effect of cholestyramine. Results of in vitro and in vivo studies. *Lancet.* 1966;2:780-3.
 140. Monastirli A, Georgiou S, Bolsen K, Pasmazi E, Papapanagiotou A, Goerz G, et al. Treatment of porphyria cutanea tarda with oral thalidomide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 1999;12:305-11.
 141. Gross U, Hoffmann GF, Doss MO. Erythropoietic and hepatic porphyrias. *J Inher Metab Dis.* 2000;23:641-61.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Fátima Mendonça Jorge Vieira
Rua Voluntários da Pátria, 4370 – Cj. 121
Santana
02402 600 São Paulo SP
E-mail: fmjvieira@hotmail.com
Tel.: 6281-8712

Como citar este artigo: Vieira FMJ, Martins JEC. Porfíria cutanea tardia. *An Bras Dermatol.* 2006;81(6):573-84.