

Fotossensibilidade amplificada? Relato de porfiria cutânea tarda associada a lúpus eritematoso sistêmico

Scheila Fritsch¹, Adma Silva de Lima Wojcik², Lilian Schade¹,
Milton Marcio Machota Junior³, Fabiane Mulinari Brenner⁴, Eduardo dos Santos Paiva⁵

RESUMO

A associação de porfiria cutânea tarda (PCT) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) é rara. O LES, de fisiopatologia complexa e manifestações clínicas pleomórficas, assemelha-se à PCT pela fotossensibilidade. Um achado que pode diferenciar as duas doenças são as lesões cutâneas bolhosas, raras no LES, mas características da PCT. Descrevemos um caso de associação de PCT e LES e revisamos a literatura, enfatizando questões fisiopatológicas, clínicas e terapêuticas. Um dado relevante para a prática clínica concerne ao tratamento do lúpus com antimaláricos, o que pode oferecer riscos para a PCT.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, porfiria cutânea tarda, porfirias.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

As porfirias são doenças metabólicas causadas por anormalidades enzimáticas na via de formação do heme, necessário para a síntese de hemoglobina e citocromos.¹ Dependendo da mutação responsável pela alteração enzimática, acumulam-se metabólitos diferentes. São conhecidos oito tipos de porfirias,¹ que são classificadas em hepáticas ou cutâneas (dependendo de onde os precursores se acumulam em maior quantidade) ou ainda em porfirias agudas, recessivas raras ou cutâneas. Neste último grupo está a porfiria cutânea tarda (PCT), doença bolhosa de marcante fotossensibilidade. Sua associação com o lúpus eritematoso sistêmico (LES) já foi relatada, e apesar de não haver dados sobre o prognóstico da associação, tal associação pode ter implicações terapêuticas. Por isso, relatamos um caso de associação de LES e PCT e revisamos a literatura sobre o tema.

RELATO DE CASO

Homem de 50 anos, porteiro, previamente hígido, sem uso de medicação prévia à apresentação ou história familiar

significativa. Referia hiperpigmentação cutânea de áreas fotoexpostas há quatro anos. Relatava surgimento de bolhas na pele dos membros superiores e na face há um ano, que ao se romperem originavam lesões exulceradas, crostosas, que cicatrizavam com hiperpigmentação e formação de milia (Figura 1). A dosagem urinária de porfirinogênio foi de 3 mg/24h (referência < 1,5 mg), e uma biópsia de lesão vesiculosa em dorso de mão foi compatível com porfiria (Figura 2). Após flebotomias, houve cicatrização das lesões. Seis meses depois, o paciente apresentou hipertensão arterial, plaquetopenia (76.000 plaquetas) e proteinúria nefrótica (8,25 g/24h). Diagnosticou-se sorologia positiva para hepatite C (HCV), com transaminases normais, HCV-RNA negativo e ecografia de abdômen sem evidência de hipertensão portal. As sorologias para hepatite B e HIV eram negativas, e o ferrograma apresentava-se normal. A investigação adicional revelou fator antinuclear (FAN) com título de 1:640, padrão nuclear pontilhado grosso, anti-RNP positivo, nível de C3 normal e C4 consumido e anti-DNA positivo (1:80). A biópsia renal evidenciou glomerulonefrite mesangioproliferativa, com imunofluorescência rica em depósitos granulares de IgG, IGA e C3, com índice de atividade 4 e de cronicidade 2. Devido a proteinúria em altos níveis, hipertensão

Recebido em 22/04/2011. Aprovado, após revisão, em 05/09/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Universidade Federal do Paraná – UFPR.

1. Médico Residente em Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná – HC-UFPR

2. Dermatologista, HC-UFPR

3. Médico Residente em Patologia Médica, HC-UFPR

4. Dermatologista; Mestre em Medicina Interna; Professora do Serviço de Dermatologia, HC-UFPR

5. Reumatologista; Professor-Assistente de Reumatologia, UFPR

Correspondência para: Scheila Fritsch. Rua Mauá, 360, apto 304 – Alto da Glória. CEP: 80030-200. Curitiba, PR, Brasil. E-mail: scheilaf@gmail.com

arterial, positividade do anti-DNA e consumo de complemento, iniciou-se pulsoterapia mensal com ciclofosfamida e metilprednisolona (0,75 mg/m² e 1 g endovenoso, respectivamente). Não houve reativação do HCV (PCR quantitativo permaneceu indetectável), e conseguiu-se melhora da proteinúria.



Figura 1

A) Erosões, cicatrizes e milias no dorso de ambas as mãos. **B)** Detalhes das lesões. a) Bolha tensa de conteúdo seroso, íntegra, em polegar esquerdo; b) lesão eritematocrostosa, erodada, após ruptura de uma lesão bolhosa; c) lesões cicatriciais e cistos de milia no dorso da mão esquerda.

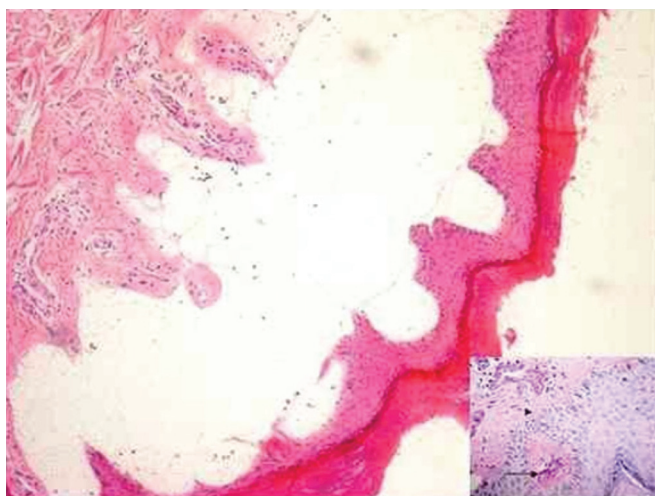


Figura 2

Porfiria cutânea tarda: pele com camada córnea compacta sobre epiderme com acantose moderada irregular. Nota-se fenda subepidérmica extensa, com "festionagem" das papilas dérmicas, projetando-se para dentro da bolha. A bolha mostra esparsos leucócitos e linfócitos (HE, 100x). No detalhe, deposição de material PAS positivo em paredes vasculares (seta) e membrana basal com espessura habitual (cabeça da seta). (PAS com digestão, 400x).

DISCUSSÃO

A PCT, forma mais frequente de porfiria, é causada pela deficiência da enzima uroporfirinogênio decarboxilase (UROD). O diagnóstico baseia-se em exame físico, excreção urinária de porfirinas e detecção de isocoprotoporfirina nas fezes.² As lesões, restritas a áreas fotoexpostas, são principalmente bolhas que evoluem com crostas e milias e cicatrizam em semanas a meses, deixando áreas atróficas ou hiperpigmentadas. Hipertricose, placas esclerodérmicas e alopecia cicatricial também são descritas.² Histopatologicamente, a pele apresenta fendas subepidérmicas com festonamento (projeção das papilas dérmicas para o interior das fendas). No ácido periódico de Schiff (PAS) com digestão observa-se espessamento da parede de vasos na derme superficial – local de maior dano pela fotoexposição¹ e infiltrados linfomononucleares perivasculares.³ Sob imunofluorescência, detectam-se depósitos de imunoglobulinas, principalmente IgG.⁴ A disfunção hepática, frequente na PCT, varia em gravidade, principalmente se houver abuso de álcool e/ou excesso de ferro. A fisiopatologia da doença pode ser explicada pelo acúmulo de porfirinas na pele, que são "fotosensibilizadoras".⁴ As moléculas estimuladas pela luz transferem energia para moléculas adjacentes, promovendo peroxidação de membranas lipídicas e oxidação de ácidos nucleicos, além da ação das porfirinas na ativação de complemento, estimulação de polimorfonucleares e indução da produção de colágeno por fibroblastos.⁵ Além da luz ultravioleta, a PCT está associada a outros fatores que contribuem para inativação/inibição da enzima UROD, como estrógenos, álcool, acúmulo de ferro, HCV e HIV. O tratamento com hidroxicloroquina também já foi relacionado à PCT.⁵ O controle da doença envolve total proteção à exposição solar, cessação do etilismo e estrógenos. Em pacientes com PCT e hemocromatose, flebotomias são o tratamento mais adequado. Pacientes sem excesso de ferro podem beneficiar-se de baixas doses de cloroquina (100–200 mg duas vezes por semana), pois essa droga mobiliza porfirinas hepáticas e favorece sua excreção urinária.

As lesões de pele do LES podem ser específicas ou inespecíficas.⁶ Destas últimas, as lesões bolhosas são raras (menos de 5% dos casos),⁷ devendo levar à suspeição de outras entidades (como PCT, pênfigos, dermatite herpetiforme, epidermólise bolhosa adquirida e lesões farmacoinduzidas).^{4,6,7} Se as bolhas forem causadas pelo lúpus, elas costumam ser crônicas, disseminadas, subepidérmicas e habitualmente não deixam cicatriz.⁷

O caso relatado apresentou padrão histológico de nefrite lúpica mesangio-proliferativa ou classe II,⁸ que habitualmente manifesta-se com proteinúria não nefrótica, sem alterações de pressão arterial, complemento, função renal, além da

negatividade do anti-DNA – diferente do observado neste caso. O HCV (detectado pela sorologia, com PCR quantitativo sempre negativo) também pode desencadear glomerulonefrite mesangioproliferativa.⁹ Como o HCV não explica os outros achados de LES neste caso, e há a possibilidade de o anti-HCV ser falsamente positivo, consideramos o quadro renal compatível com nefrite lúpica. Entretanto, esse vírus poderia estar relacionado ao aparecimento de lesões da PCT neste paciente.

A PCT já foi associada a várias doenças autoimunes. A maior casuística já publicada sobre a associação de PCT e LES data de 1998.⁵ Naquela coorte, dentre 676 pacientes com porfiria (todos os tipos), 2% tinham LES, com a maioria dos pacientes adultos na quarta década. O diagnóstico de LES antecede o da porfiria na maior parte dos relatos,⁵ o que é contrário ao nosso caso. Possíveis explicações para a coexistência de LES e porfirias já foram sugeridas por Harris *et al.*,¹⁰ como alterações genéticas comuns, gatilho de resposta autoimune pela porfiria ou erros metabólicos desencadeados pelo LES que levem à porfiria. Quanto à primeira hipótese, sabe-se que o gene para a enzima UROD, defeituosa na PCT, está no cromossomo 1, e outra região desse mesmo cromossomo, 1q41-q42, já foi implicada na imunogenética do LES.⁷ Outro fato que suporta uma patogênese comum é a simultaneidade de ocorrência das doenças em alguns pacientes.⁵ Essa segunda hipótese pressupõe que porfirinas fotoestimuladas agem sobre células do sistema imune, levando a dano celular e exposição de autoantígenos. Apesar de atraente, ela não explica todos os casos (já que o LES pode anteceder a porfiria), e não há aumento significativo de autoanticorpos em pacientes com PCT.⁵ Para corroborarmos a terceira hipótese (LES desencadeante da porfiria), seria necessário o estudo de vias metabólicas da síntese do heme em pacientes com LES, o que não existe na literatura. A ocorrência de fatores de risco em comum, como a exposição à luz ultravioleta e anticoncepcionais orais, poderia explicar apenas parte dos casos.

Não há dados para definir se a concomitância é pura coincidência ou associação verdadeira de doenças,^{4,5} tampouco definição de fatores de risco de evolução de uma doença para outra, ou do prognóstico desses pacientes. Além do gênero masculino, seria a associação com PCT outro fator de gravidade para o prognóstico sistêmico do LES? Isso poderia corroborar porque, apesar de a biópsia renal demonstrar nefrite classe II, o paciente teve curso clínico-laboratorial mais agressivo que o esperado.

A associação traz consequências terapêuticas. A proteção solar deve ser mais intensa, pois as lesões da PCT são desencadeadas por comprimentos de onda maiores que do LES.⁵ O uso rotineiro de antimaláricos no LES pode oferecer riscos à PCT. Esses riscos são dose-dependentes, e vários autores contraindicam as posologias diárias indicadas para LES, pelo risco de porfirinúria maciça (febre, náuseas e lesão hepatocelular, inclusive com descrições de necrose hepática).^{1,4,5,7} Por isso, nos casos de associação de PCT e LES, indica-se o uso de baixas doses de antimaláricos (metade da dose usual e apenas duas vezes por semana).⁴

Na prática clínica, um paciente lúpico com fotossensibilidade marcante e lesões bolhosas deve ser sempre avaliado para porfirias, visto a implicação terapêutica da associação dessas doenças.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010; 375(9718):924–7.
2. Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda – When skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(5):735–45.
3. Vieira FMJ, Aoki V, Oliveira ZNP, Martins JEC. Estudo da imunofluorescência direta, imunomapeamento e microscopia óptica na porfiria cutânea tarda. *An Bras Dermatol* 2010; 85(6):827–37.
4. van Tuyll van Serooskerken AMT, Habets JMW, Badeloe S, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. Porphyria cutanea tarda in pre-existent lupus erythematosus – is there an association? *Int J Dermatol* 2007; 46(Suppl 3):50–2.
5. Gibson GE, McEvoy MT. Coexistence of lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda in fifteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(4):569–73.
6. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus* 2010; 19(9):1050–70.
7. Haendchen L, Jordão JM, Haider O, Araújo F, Skare TL. Porfiria cutânea tarda e lúpus eritematoso sistêmico. *An Bras Dermatol* 2011; 86(1):173–5.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2):241–50.
9. Akagi S, Sugiyama H, Makino H. Infection and chronic kidney disease. *Nippon Rinsho* 2008; 66(9):1794–8.
10. Harris MY, Mills GC, Levin WC. Coexistent systemic lupus erythematosus and porphyria. *Arch Intern Med* 1966; 117:425–8.