

SÍNDROME DA CEFALÉIA EM SALVAS-NEURALGIA DO TRIGÊMEO

A PROPÓSITO DE DOIS CASOS

PAULO HÉLIO MONZILLO*, WILSON LUIZ SANVITO**, MÁRIO FERNANDO PRIETO PERES***

RESUMO - São relatados dois casos da síndrome da cefaléia em salvas - neuralgia do trigêmeo. O primeiro caso, um paciente que apresentava crises do tipo trigeminal, do lado direito da face, acompanhadas de sinais autonômicos homolaterais do tipo lacrimejamento, coriza, congestão ocular, ptose palpebral parcial. As crises eram espontâneas ou desencadeadas por estímulos em "zonas de gatilho", com duração de segundos e numerosas ocorrências durante o dia. A periodicidade dos surtos era de aproximadamente 6 meses. Houve alívio dos sintomas quando da utilização de carbamazepina, na dose de 800 mg por dia. No segundo caso, o paciente apresentava dor excruciante, do tipo nevrálgico, do lado esquerdo da face, acompanhada de lacrimejamento, congestão ocular, ptose palpebral parcial, rinorréia, fotofobia e fonofobia. A periodicidade dos surtos era de aproximadamente 12 meses. O exame neurológico revelou "zonas de gatilho" na primeira e segunda divisões do nervo trigêmeo. O paciente foi tratado com verapamil (160 mg/dia) e prednisona (60 mg/dia), com melhora da dor. A revisão da literatura mostrou o relato de 37 casos, divididos em dois grupos de pacientes. No primeiro grupo, os pacientes apresentavam surtos de cefaléia em salvas e neuralgia do trigêmeo ocorrendo em tempos diferentes. No segundo grupo, com apenas 9 casos, os quadros clínicos se sobrepõem do ponto de vista temporal, à semelhança dos casos aqui apresentados.

PALAVRAS-CHAVE: cefaléia em salvas, neuralgia do trigêmeo, síndrome da cefaléia em salvas - neuralgia do trigêmeo.

Cluster-Tic syndrome: two cases report

ABSTRACT - Two patients with cluster-tic syndrome are reported. The first, a 43-years-old man, complaining of trigeminal pain in the right side of the face, accompanied by homolateral autonomic signs, such as ocular injection, sweating and drooped eyelid. The cluster attack was triggered by chewing, shaving and washing the face. The periodicity of bouts was six months. The pain was relieved by carbamazepine (800 mg/day). The second patient, a 43-year-old man, with an excruciant, neuralgic pain in the left side of the face, accompanied by tearing, conjunctival injection, drooped eyelid, rhinorrhea, photophobia and phonophobia. The neurologic examination showed triggered points in the first and second division of the trigeminal nerve. The patient was treated with verapamil (160mg/day) and prednisone (60 mg/day), with relief of his symptoms. The periodicity of bouts was once a year. The literature was reviewed and 37 cases previously reported are considered. We conclude that there are two different groups of patients. In the first group, the patients had cluster and trigeminal bouts in different time. In the second group, with only nine cases, the patients presented both cluster and trigeminal type of pain at the same time, as in the two cases reported here.

KEY WORDS: Cluster-headache, trigeminal neuralgia, cluster-tic syndrome.

A síndrome da cefaléia em salvas - neuralgia do trigêmeo é entidade incomum, tendo sido relatados na literatura, até a presente data, 37 casos. Caracteriza-se em alguns casos, pela coexistência

Estudo realizado na Disciplina de Neurologia (Departamento de Medicina) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. *Neurologista; **Professor Titular; ***Acadêmico de Medicina. Aceite: 5-janeiro-1996.

Dr. Wilson L Sanvito - Disciplina de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo - Rua Cesário Motta Jr 112 - 01277-900 São Paulo SP - Brasil

de dois tipos de dor. Uma dor de caráter paroxístico, tipo “choque”, própria da nevralgia do trigêmeo, e outra, geralmente peri-orbital, de maior duração, também unilateral, acompanhada de manifestações autonômicas que se exteriorizam com crises de frequência diária ou de até varias vezes por dia, com surtos que duram de semanas a meses. Este tipo de quadro é denominado de cefaléia em salvas¹².

A associação destas entidades é denominada, na literatura internacional, de *cluster-tic syndrome*. A cefaléia em salvas conhecida nos países anglo-saxões como *cluster headache*, e a nevralgia do trigêmeo conhecida nos países francófonos como *tic douloureux*.

Neste estudo utilizaremos a expressão síndrome da cefaléia em salvas - nevralgia do trigêmeo (SCS-NT) e propomos à comunidade médica a denominação : “síndrome-sálvica-trigeminal”.

RELATOS DOS CASOS

Caso 1. FZ, 43 anos, branco, sexo masculino, há 5 anos vem apresentando paroxismos de dor do tipo nevrálgico, com duração de segundos (10 a 15 segundos), envolvendo a primeira e segunda divisões do V nervo do lado direito da face. Estes paroxismos ocorriam muitas vezes ao dia (mais de 20 paroxismos), de forma espontânea ou desencadeados por “zonas de gatilho”, como, por exemplo: escovar os dentes, lavar a cabeça, barbear-se, alimentar-se ou mastigar. O quadro álgico era acompanhado de sintomas vegetativos, sempre homolaterais, do tipo: lacrimejamento, congestão ocular, coriza, ptose palpebral parcial (síndrome de Claude Bernard-Horner). Os surtos de crises têm evoluído desde 1989, a intervalos regulares de 6 meses e entre estes períodos o paciente fica assintomático ou apresenta uma a duas crises mensais. Os surtos, desde o seu início, sempre foram localizados do lado direito da face. Os surtos anteriores tiveram uma duração média de 7 meses, o último, com início em março de 1994, persiste até a data deste relato. O paciente foi submetido, inicialmente, à terapêutica para cefaléia em salvas utilizando-se a associação metilprednisona e metisergida, com pouca eficácia. Numa fase subsequente foi introduzido carbamazepina (800 mg/dia), com melhora evidente do quadro álgico. As crises se apresentam agora com a frequência de uma a duas vezes por semana e somente aparece quando o paciente realiza determinados movimentos da face (por exemplo: contração palpebral vigorosa). Os exames de neuroimagem (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) não evidenciaram anormalidades.

Caso 2. JES, 43 anos de idade, branco, sexo masculino, tem história de cefaléia há 16 anos, com surtos de frequência anual, que duram de 30 a 40 dias, com dor do tipo pulsátil, sensação de perfuração ocular, além de dor do tipo choque na primeira e segunda divisões do V nervo à esquerda. O paciente apresenta no surto uma crise por dia, com duração de 30 minutos, de intensidade muito forte e que costuma ocorrer no período vespertino. Refere a bebida alcoólica como fator desencadeante e menciona como fatores acompanhantes: lacrimejamento, congestão ocular, rinorréia, ptose palpebral, hipersensibilidade do couro cabeludo, fotofobia e fonofobia. O exame neurológico evidenciou “zonas de gatilho” na primeira e segunda divisões do nervo trigêmeo. A ressonância nuclear magnética revelou imagem sugestiva de angioma cavernoso à direita na porção superior do tronco encefálico, enquanto a tomografia computadorizada não evidenciou anormalidades. O paciente foi tratado com verapamil (160 mg/dia), e prednisona (60 mg/dia), com melhora evidente da dor.

DISCUSSÃO

Nos 37 casos da literatura, a média de idade de início do quadro foi de 46,4 anos, com os extremos de 20 e 66 anos. Quanto à distribuição por sexo, houve predomínio na mulher (60% dos casos). As crises foram de localização invariavelmente unilateral, sendo do lado esquerdo em 60% dos casos.

São descritos dois tipos de pacientes: no primeiro grupo, que compõem a grande parte dos casos apresentados na literatura, os pacientes tiveram crises do tipo trigeminal e surtos de crises do tipo cefaléia em salvas, porém não houve concomitância dos dois tipos de crise. As crises do tipo trigeminal foram descritas como sendo em “choque”, durando vários segundos e envolveram, inicialmente, a segunda divisão do trigêmeo (60% dos casos). A localização que predominou foi a da primeira divisão. A dor do tipo nevrálgico teve nítido predomínio diurno, variando do ponto de vista quantitativo de poucas a várias crises por dia¹.

O quadro álgico da cefaléia em salvas, às vezes com caráter pulsátil, podia envolver a região peri-orbital, com irradiação para a região frontal, bochecha, mandíbula e nariz em 60% dos casos;

houve propagação para a mandíbula em 20% dos pacientes analisados. A duração da dor variou de 30 segundos a 45 minutos, com frequência de 6 a 40 vezes por dia. A cefaléia era acompanhada pelos seguintes fenômenos autonômicos: ptose palpebral em 80%, injeção conjuntival em 100% e secreção nasal em 90%. A dor apareceu principalmente no período noturno, despertando o paciente uma ou mais vezes^{1,4}.

No segundo grupo, composto de 9 pacientes, o relato era de dor súbita, do tipo nevralgíco, de localização unilateral, com início no lábio superior e se propagando em direção à região ocular, seguida imediatamente por dor periocular de curta duração (aproximadamente 5 minutos), de alta frequência (mais de 40 crises por dia) e acompanhada de sinais autonômicos à semelhança dos aqui relatados. As dores nevralgícas podiam ser induzidas pelos seguintes fatores: estimulação táctil da sombrancelha, nariz ou lábio superior (80%), mastigação (70%) ou ato de falar (50%), lavar a face (40%), movimentar o pescoço (40%), beber (40%) ou deglutir (30%). Também o assoar o nariz, gritar, pentear o cabelo e rir foram fatores desencadeantes, porém menos frequentes. Quanto à forma clínica, 75% tiveram crises episódicas, enquanto 19% tiveram formas crônicas; 6% dos pacientes apresentaram remissão¹. O Caso 1, do presente relato, apresentou nos seus primórdios uma forma claramente episódica; no entanto, o último surto, de longa duração, sugere a transformação para uma forma crônica.

O tratamento com analgésicos comuns, derivados ergóticos, oxigênio ou outros analgésicos foi ineficaz; também o tratamento profilático para cefaléia em salvas não trouxe benefícios. Houve resposta com o uso da carbamazepina, com períodos de remissão em alguns pacientes e diminuição da frequência e intensidade das crises em outros. Tratamento cirúrgico foi realizado em alguns pacientes, com secção subtemporal da raiz sensitiva do nervo trigêmeo, que aboliu as dores em um paciente, entretanto a dor reapareceu 20 anos depois do outro lado¹. A termocoagulação da raiz do nervo trigêmeo foi realizada em dois pacientes, havendo diminuição inicial das crises, que retornaram semanas a meses depois⁵.

Os exames complementares (bioquímica do sangue, EEG e neuroimagem), não forneceram subsídios para o diagnóstico etiológico.

A SCS-NT deve-se provavelmente a envolvimento das vias sensitivas do trigêmeo. O comprometimento das fibras pequenas mielinizadas é aparentemente responsável pela dor da nevralgia trigeminal idiopática², enquanto o distúrbio das fibras não-mielínicas é implicado no mecanismo fisiopatológico da dor da cefaléia em salvas^{10,11}. A localização exata da "lesão" na via trigeminal sensitiva ainda é desconhecida³. A presença de sinais autonômicos provavelmente decorre de alterações do plexo nervoso do seio cavernoso, como é sugerido na fisiopatologia da cefaléia em salvas^{7,11}. Entretanto, alguns pacientes citados na literatura com quadro clínico sugestivo de SCS-NT, apresentavam alterações intracranianas como tumor epidermóide da fossa craniana posterior⁸ ou ectasia da artéria basilar^{9,14,16}. A teoria neurovascular para a nevralgia essencial do trigêmeo também foi aventada para esta patologia, apesar dos fenômenos autonômicos não poderem ser explicados somente pela compressão sofrida pelo V nervo na fossa posterior. Deve-se considerar também que habitualmente, na nevralgia essencial, os ramos trigeminais mais envolvidos são o segundo e terceiro e raramente há envolvimento do primeiro ramo.

Há certa controvérsia na literatura a respeito da SCS-NT, questionando-se se são duas doenças diferentes^{5,6,14,15} ou uma entidade distinta¹. Os dois tipos de dor geralmente acometem o mesmo lado da face e frequentemente envolvem o mesmo território trigeminal. A SCS-NT costuma ter início em pacientes com idade inferior àqueles portadores de nevralgia essencial do trigêmeo. O grupo de pacientes com SCS-NT responde pouco (ou não responde) ao tratamento instituído para cefaléia em salvas. Esta síndrome costuma predominar no sexo feminino, embora os dois casos do nosso relato sejam do sexo masculino^{4,15}.

É importante ressaltar que aqueles casos nos quais não há concomitância temporal entre os dois tipos de crise, a relação entre os dois tipos de dor pode ser menos estreita, ao contrário daquele

grupo de pacientes em que os sintomas álgicos se sobrepõem. É provável que neste último grupo se configure uma entidade distinta e a associação dos sintomas parece não ser fortuita. Este segundo grupo, com 9 casos já registrados na literatura, passa a contar, a partir do presente registro, com 11 casos.

Alguns diagnósticos diferenciais, principalmente envolvendo dores unilaterais da face, devem ser aqui considerados: SUNCT (short lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea)¹³, cuja crise tem duração de segundos a dois minutos; hemicrânia paroxística crônica, que tem como características crises de curta duração, alta frequência (até dezenas por dia) e presença de fenômenos acompanhantes homolaterais, predomina nas mulheres e apresenta excelente resposta ao uso de indometacina (dado que serve para confirmar o diagnóstico); a síndrome de Tolosa-Hunt, caracterizada por uma oftalmoplegia dolorosa, e outras algias da face.

REFERÊNCIAS

1. Alberca R, Ochoa JJ. Cluster-tic. *Neurology* 1994;44:996-999.
2. Gruccu G, Leandri M, Feliciani M, Manfredi M. Idiopathic and symptomatic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53:1034-1042.
3. Hutchins LG, Lendri M, Feliciani M. Trigeminal neuralgia (tic doloreux): MR imaging assessment. *Radiology* 1990;175:837-841.
4. Klimek A, Harnsberger HR, Jacobs JM. Cluster-tic syndrome. *Cephalalgia* 1987;7:161-162.
5. Kunkel RS, Dohn DF. Surgical treatment of chronic migranous neuralgia. *Clev Clin Q* 1974;41:189-192.
6. Kunkle EC. Clues in tempos of cluster headache. *Headache* 1982;22:158-161.
7. Lance JW, Anthony M. Migranous neuralgia or cluster headache? *J Neurol Sci* 1971;13:401-414.
8. Levyman C, D'Água AS Filho, Volpato MM. Epidermoid tumor of the fossa posterior causing multiple facial pain: a case report. *Cephalalgia* 1991;11:33-36.
9. Lye RH. Basilar artery ectasia: an unusual cause of trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986;49:22-28.
10. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1990;8:801-815.
11. Moskowitz MA. The visceral organ brain: implications for the pathophysiology of vascular head pain. *Neurology* 1991;41:182-186.
12. Olesen J. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl. 7):1-96.
13. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989;9:147-156.
14. Solomon S, Apfebaum RI, Guglielmo KM. The cluster-tic syndrome and its therapy. *Cephalalgia* 1985;5:83-89.
15. Sutherland JM, Eadie MJ. Cluster headache. *Res Clin Stud Headache* 1972;3:92-125.
16. Watson P, Evans R. Cluster-tic syndrome. *Headache* 1985;25:123-126.

ACUTE NECROTIZING MYOPATHY AND PODOPHYLLIN TOXICITY

REPORT OF A FATAL CASE

ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA*, LEANDRO CORTONI CALIA**, BEATRIZ HITOMI KIYOMOTO**,
ELIANE FOCACCIA PÓVOA***, BENY SCHMIDT****, ALBERTO ALAIN GABBAI*****

ABSTRACT - A 21 year old male ingested podophyllin in a suicide attempt. The disorder was marked by seizures, coma, peripheral neuropathy, renal failure and acute necrotizing myopathy, an unusual finding. The coma and systemic disturbances resolved within three weeks. The myopathy resolved in 7 weeks, demonstrating a high capacity of muscle recuperation. The sensorimotor peripheral neuropathy persisted until the patient's death 9 weeks after the ingestion, due to septicemia. This report confirms the transient central neurotoxicity of podophyllin and persistent peripheral neurotoxicity of podophyllin, and describes a reversible necrotizing myopathy associated to mitochondrial abnormalities, a still unreported feature of podophyllin toxicity.

KEY WORDS: podophyllin, acute toxicity, myopathy.

Miopatia necrotizante aguda e toxicidade por podofilina: relato de caso fatal

RESUMO - Paciente de 21 anos, sexo masculino, ingeriu 20 mL de podofilina a 25% como tentativa de suicídio. O quadro clínico caracterizou-se por crises convulsivas, coma, neuropatia periférica, insuficiência renal e miopatia necrotizante aguda. O estado de coma e os distúrbios sistêmicos resolveram-se em 3 semanas. A miopatia resolveu-se em 7 semanas, demonstrando uma alta capacidade de recuperação muscular. A neuropatia periférica sensitivo-motora persistiu até o óbito do paciente, por septicemia, 9 semanas após a ingestão da podofilina. Esta descrição confirma os achados de literatura com alterações transitórias do sistema nervoso central e persistentes do nervo periférico relacionadas à podofilina, e descreve uma miopatia necrotizante associada com anormalidades mitocondriais, mas de caráter reversível, característica até então não reportada de toxicidade pela podofilina.

PALAVRAS-CHAVE: podofilina, toxicidade aguda, miopatia.

Podophyllin peltatum (Mayapple plant) is a source of podophyllotoxin, an antimicrotubule agent, and is a constituent of herbal preparations used in some parts of the world as cathartics and in treatment of inflammation⁶. Podophyllin is now a resin commonly used in the topical treatment of warts and condylomata. Systemic toxicity may result from either topical exposure^{4,20-22} or ingestion^{3,5,7,12,16,17,23} of this alkaloid. Systemic manifestations of toxicity include nausea, vomiting, and diarrhea^{3-5,8,10,12,16-23}, followed by marrow suppression^{4,13,20,21,23}, renal^{3,23} and hepatic^{13,18,20,21,23} failure. Neurotoxic effects may involve the central and peripheral nervous system, with impairment of consciousness^{3,5,7,8,12,13,19,22}, seizures^{2,10}, and sensory, motor, and autonomic neuropathy^{4,7,8,13,16,19,20,22,23}. The clinical course is sometimes fatal^{3,7,12,22,23}.

*Doutor em Neurologia pela Escola Paulista de Medicina (EPM) Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); ** Pós-graduando da Disciplina de Neurologia da EPM-UNIFESP; *** Médica do Hospital Arthur Ribeiro Saboya; **** Professor Adjunto do Departamento de Anatomia Patológica da EPM-UNIFESP; ***** Livre Docente em Neurologia pela EPM-UNIFESP. Aceite: 3-janeiro-1996.

Dr Acary S.B. Oliveira - Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP - Rua Botucatu 762-04023-900 São Paulo SP - Brasil.

We report a patient with podophyllin intoxication who exhibited many of these manifestations, and who displayed an acute and reversible necrotizing myopathy, a feature not previously reported.

CASE REPORT

This 21 year old man drank about 20 mL of 25% podophyllin resin solution in ethyl alcohol in a suicide attempt. Later that day he had mild headache, nausea and diarrhea. On the next day he was drowsy. In the ensuing three days he became disoriented and confused and progressed into a coma. There was no history of previous psychiatric disorder, head trauma, drug or alcohol abuse, or other toxin exposure. Upon admission his pulse was 70/min, blood pressure 130/80, respiration rate 22/min, and axillary temperature 40° C. There was no response to verbal stimuli and minimal response to pain in all 4 extremities. There was no attempt to withdraw the limb from the painful stimulus. Tone was diminished and deep tendon reflexes were absent. No muscle atrophy or fasciculations were detected. Plantar responses were flexor. Cranial nerve examination was unremarkable and ocular fundi were normal. Minutes later the patient had a tonic-clonic generalized seizure. Initial laboratory studies included, hemoglobin 15.8 g/dL, hematocrit 48%, WBC 23200/mm³ (98% polymorphonuclears, 1% lymphocytes, 1% eosinophils) platelets 300 000/mm³, sedimentation rate 5 mm/h, urea 31 mg/dL, creatinine 1 mg/dL, Na 139 mEq/dL, K 3.6 mEq/dL, SGOT 450 units (normal range 7-40), SGPT 200 units (normal range 0-16), CK 5 810 U/dL (normal up to 50 U), LDH 1 127 U/L (normal range 90-250). Urinalysis was normal. Serum and standard toxicology screens, urinary porphyrin, and heavy metal screens were negative. A lumbar puncture revealed a CSF opening pressure of 120 mm H₂O with 2 red cells/mm³, 2 white cells/mm³, protein 30 mg/dL and glucose 68 mg/dL. An initial CT brain scan was normal. By the 3rd hospital day the patient became progressively more responsive, and by the 10th day he was completely alert, with well preserved cortical functions. However, the muscle weakness continued to deteriorate and by the 10th day he had a flaccid, areflexic quadriplegia with distal muscle atrophy in the 4 limbs. There was loss of superficial sensibility in the extremities of the limbs. His serum enzymes started to drop and went back to normal by the 30th day. At this time he experienced some improvement in muscle power. On the 46th days he could barely lift his arms and legs against gravity.

The patient's clinical course worsened on the 3rd day with hypertension (220/110 mm/Hg), and tachycardia (120/min), on the 11th day with hyperemic esophagitis and upper gastrointestinal bleeding, on the 12th day with kidney failure, pneumonia and pulmonary insufficiency leading to mechanical ventilation and antibiotic therapy. On the 15th day he had cardiac failure that was interpreted as myocarditis. Dialysis was not needed. During the course of his illness, disturbances in serum electrolytes were not detected. On the 69th day he died. Post mortem examination showed septicemia. Unfortunately no muscle, peripheral nerve or root was examined. No abnormalities could be evidenced in the liver, heart or kidney.

Muscle biopsies. Muscle biopsies from deltoid were performed on the 20th and 46th days and were processed according to standard criteria¹¹. The first showed many necrotic muscle fibers in all fascicles, with few macrophages and lymphocytes, and marked mitochondrial abnormalities on trichrome (Fig 1) and SDH stainings. These findings were interpreted as an acute necrotizing myopathy associated to mitochondrial

Table 1. Findings of motor nerve conduction study.

	Latency (ms)	M.C.V. (m/s)	Amplitude (v)
right peroneal	6.6	32.8	400
left peroneal	7.6	40.3	500
right median	4.4	32.4	1800
right ulnar	3.0	43.1	10000
Normal values:	Peroneal	median	ulnar
distal latency	4.4 + 0.9	3.3 + 0.5	2.6 + 0.5
motor conduction velocity (MCV)	52.3 + 1.8	58.3 + 4.4	58.3 + 5.2
amplitude	15325 + 5283	23500 + 5889	18250 + 4241



Fig 1. Degenerative necrotic changes in many muscle fibers and marked mitochondrial abnormalities on trichrome staining (fibers stained in red) (Modified Gomori X 125).

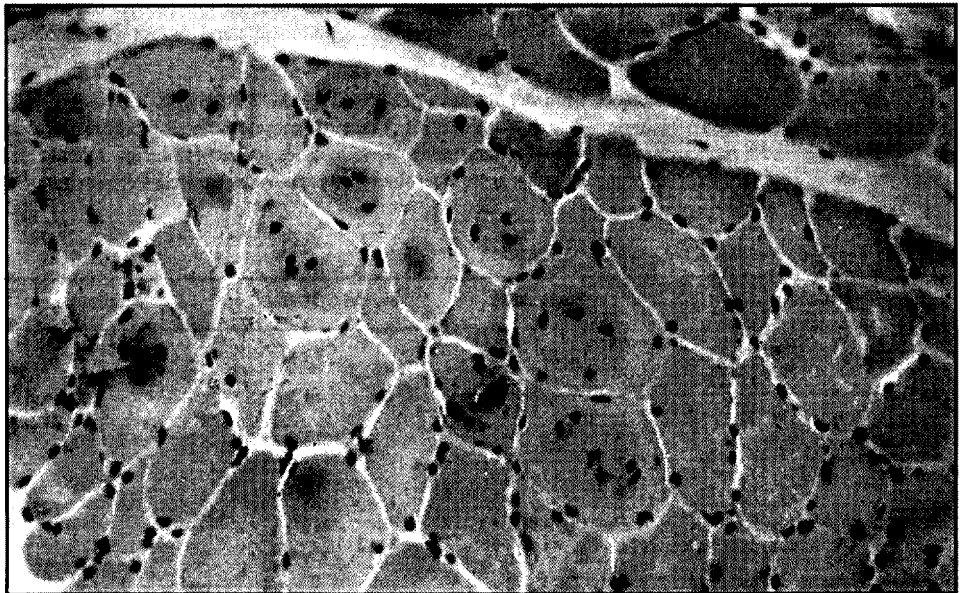


Fig 2. Few scattered atrophic muscle fibers, and nuclei centralization (HE X 125).

dysfunction. The second biopsy showed the presence of few scattered atrophic muscle fibers, nucleus centralization (Fig 2) and fiber type-grouping, signs of a neurogenic process. No more necrotic fibers were seen and the mitochondrial abnormalities were still present, but less intense.

Electromyographic and nerve conduction study. EMG was performed using a TECA TD-10 model, on the 46th hospital day, and disclosed fibrillations, positive sharp waves and almost no voluntary muscle potentials in all muscles examined in the 4 extremities. The nerve conduction study showed a severe and predominantly neuropathy. Sensory nerve potentials were unobtainable in the sural, median and ulnar nerves. Motor conduction velocity was decreased in the peroneal, median and ulnar nerves.

DISCUSSION

Podophyllin resin contains numerous compounds but the toxic agent is thought to be podophyllotoxin, a highly lipid-soluble b-d-glycoside molecule that crosses the cell membranes with ease. This substance and its derivatives have a colchicine-like effect, arresting the mitotic spindle²⁴. Podophyllin is absorbed readily through the gastrointestinal tract. Topical application may result in significant systemic absorption, especially if it is applied to a large area allowed to remain in contact for a prolonged period of time, is applied to friable or recently biopsied condylomata, or if inadvertently administered to surrounding skin or mucous membranes²¹. The fatal dose of podophyllin resin for humans has been estimated to be 0.3g to 0.6g, or as little as one half teaspoon of 25% podophyllin resin in benzoin tincture⁹.

Both systemic and neurological disturbances occur from severe podophyllin toxicity. The initial manifestations exhibited by our patient, headache, nausea, diarrhea, and altered sensorium are among those previously described^{18,20}. Later in the course, our patient showed transient hypertension, tachycardia, renal failure, pulmonary insufficiency and cardiac abnormalities, all known complications of the toxicity^{3,20,22}. The central nervous system toxicity is usually transient and reversible over a period of up to ten days^{8,18}, but deep coma leading to a fatal outcome^{3,22} or severe encephalopathy characterized by irreversible cognitive dysfunction may also occur⁵. The peripheral neurotoxicity shows frequently a protracted course^{13,20}. Both these features have been well exemplified by our patient.

Sensorimotor mixed neuropathy with tetraplegia, areflexia, hypotonia, and sensory and automatic disturbances shown here followed the same course described in other patients^{4,7,13,16,18}. The course of the neuropathy is chronic and the recovery is delayed¹⁶, sometimes with minimal improvement²⁰. Sural nerve biopsies performed in the acute phase showed loss of myelinated fibers and signs of axonal degeneration^{7,16}. The mechanism by which podophyllin produces an axonal neuropathy is related to its action on microtubular proteins and consequent inhibition of axoplasmic flow.

Our patient also exhibited an acute necrotizing myopathy, an aspect of podophyllin intoxication hitherto undescribed.

He showed important weakness and wasting in his limbs as early as the 3rd day post-intoxication accompanied by very high serum CK, and LDH. These features were suggestive of voluntary muscle destruction. The first muscle biopsy on the 20th day post-intoxication confirmed our suspicion showing a massive muscle necrosis. Associated we found marked abnormalities in the mitochondria. Experimental data available showing that podophyllin interferes with protein synthesis and aerobic respiration¹⁴ could explain our histopathological findings in the muscle biopsy. Podophyllin appears to attach to cell proteins and its actions include increasing the incorporation of amino acids into protein, inhibition of purine synthesis, and inhibition of purine incorporation into RNA. It has also been found to have a direct effect on the mitochondria, being able to reduce the activity of cytochrome oxidase and succinoxidase¹⁴. Although podophyllin is known to act as a spindle poison, thereby blocking mitosis at metaphase^{1,15}, the second muscle biopsy, performed 26 days after the first one, showed important muscle regeneration. This is most probably explained by the short half-life of the drug in humans as exemplified by the transient altered sensorium and usually reversible systemic manifestations.

We wish to reinforce the potentially toxic side-effects of podophyllin and add a fatal case who displayed an acute necrotizing myopathy. The absence of previous descriptions of muscle involvement in that intoxication could be due to either a failure of recognition due to the accompanying severe manifestation of the PNS or to a dose-related phenomenon.

REFERENCES

1. Beumer HM, Porton WM. Studies on the morphologic effect of cytotoxic drugs on tumor cells. *Oncology* 1967;21:221-228.
2. Campbell AN. Accidental poisoning with podophyllin. *Lancet* 1980;1:206-207.
3. Cassidy DE, Drewry J, Fanning JP. Podophyllin toxicity: a report of a fatal case and a review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19:35-44.
4. Chamberlain MJ, Reynolds AJ, Yeoman WB. Toxic effect of podophyllin application in pregnancy. *Br Med J* 1972;3:391-392.
5. Chan YW. Magnetic resonance imaging in toxic encephalopathy due to podophyllin poisoning. *Neuradiology* 1991;33:372-373.
6. Chang MH, Lin KP, Wu ZA, Liao KK. Acute ataxic sensory neuronopathy resulting from podophyllin intoxication. *Muscle & Nerve* 1992;15:513-514.
7. Chapon F, Dupuy YB, Gosset S, Carjuzaa A, Berthelin C, Viader F, Lechevalier B. Intoxication accidentelle à la podophylline: un cas avec étude du nerf périphérique. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147:240-243.
8. Clark ANG, Parsonage MJ. A case of podophyllin poisoning with involvement of the nervous system. *Br Med J* 1957, 2:1155-1157.
9. Claus EP. *Pharmacognosy*. Ed 4. Philadelphia: Lea & Febiger, 1961:254-258.
10. Coruh M, Argun G. Podophyllin poisoning: a case report. *Turk J Pediatr* 1965;7:100-103.
11. Dubowitz V. *Muscle biopsy: a practical approach*. Ed 2. London: Bailliere Tindall, 1985:19-40.
12. Dudley WH. Fatal podophyllin poisoning. *Med Rec* 1890;37:409.
13. Filley CM, Graff-Radford NR, Lacy JR, Heitner MA, Earnest MP. Neurologic manifestations of podophyllin toxicity. *Neurology* 1982;32:308-311.
14. Georgatsos JG, Karemyllis R. Action of podophyllin acid on malignant tumors: II. Effects of podophyllin acid etyl hydrazide on the incorporation of precursors into the nucleic acids of mouse mammary tumors and livers in vivo. *Biochem Pharmacol* 1968;17:1489-1492.
15. Kelleher JK. Correlation of tubulin-binding and anti-tumor activities of podophyllotoxin analogs. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1443-1447.
16. O'Mahony S, Keohane C, Jacobs J, O'Riordain D, Whelton M. Neuropathy due to podophyllin intoxication. *J Neurol* 1990;237:110-112.
17. Prentiss DW. Effect of an overdose of podophyllin: amount taken about sixty centigrams (ten grains). *Phil Med Times* 1982;12:520.
18. Rate RG, Leche J, Chervenak C. Podophyllin toxicity. *Ann Intern Med* 1979;90:723.
19. Schirren CF. Schwere Allgemeinvergiftung nach örtlicher Anwendung von Podophyllinspiritus bei spitzen Condylomen. *Hautarzt* 1966;17:321-322.
20. Slater GE, Rumack BH, Peterson RG. Podophyllin poisoning: systemic toxicity following cutaneous application. *Obst Gynecol* 1978; 52:94-96.
21. Stoehr GP, Peterson AI, Taylor WJ. Systemic complications of local podophyllin therapy. *Ann Intern Med* 1978;89:362-363.
22. Ward JW, Clifford WS, Monaco AR, Bickersstaff HS. Fatal systemic poisoning following podophyllin treatment of condyloma acuminatum. *Southern Med J* 1954; 47:1204-1206.
23. West WM, Ridgeway NA, Morris AJ, Sides PJ. Fatal podophyllin ingestion. *Southern Med J* 1982;75:1269-1270.
24. Wisniewski H, Shelanski ML, Terry RD. Effects of mitotic spindle inhibitors on neurotubules and neurofilaments in anterior horn cells. *J Cell Biol* 1968; 38:224-229.