

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NA PORFÍRIA CUTÂNEA TARDA

JORGE LIMA, F. SEREJO, H. GLORIA, F. RAMALHO, M.C. MOURA
Unidade de Hepatologia. Serviço de Medicina II. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

A propósito de um caso clínico, os autores procedem a uma revisão bibliográfica sobre infecção pelo vírus da hepatite C em doentes com porfiria cutânea tarda. Apresentam algumas considerações sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta associação.

SUMMARY

Hepatitis C Virus Infection in Porphyria Cutanea Tarda

The authors make a literature review on hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda, illustrated by one clinical case. They also present some considerations about pathophysiological mechanisms involved in this association.

INTRODUÇÃO

As porfirias são um grupo de doenças causadas por alterações no metabolismo do heme e caracterizadas por um aumento da síntese, acumulação e excreção de porfirinas e/ou dos seus precursores (ácido delta-aminolevulínico e porfobilinogénio). Na porfiria cutânea tarda existe uma redução da actividade da enzima uroporfirinogénio descarboxilase. Este défice pode estar confinado ao fígado (tipo I ou porfiria cutânea tarda esporádica) ou, existir também em outros tecidos (tipo II, porfiria cutânea tarda familiar ou genética)¹⁻². Na forma esporádica, o tipo mais frequente de porfiria humana, o defeito enzimático funcionalmente latente, é desencadeado por factores tóxicos tal como o álcool, os estrogénios, vários fármacos e por um aumento dos depósitos de ferro hepáticos³. Recentemente, foi demonstrada a existência de outros factores indutores: a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)⁴⁻⁹, pelo vírus da hepatite A (VHA)¹⁰, pelo vírus da hepatite B (VHB)¹¹ e principalmente pelo vírus da hepatite C (VHC). Ao contrário dos outros vírus, parece existir uma forte associação entre porfiria cutânea tarda e hepatite C. Nos dois últimos anos algumas séries publicadas têm comprovado a afirmação anterior¹²⁻¹⁷.

Apresentamos um caso de porfiria cutânea tarda sintomática cujo quadro clínico-laboratorial nos fez suspeitar

da intervenção de um ou mais factores agressores além dos usuais.

CASO CLÍNICO

Doente de 59 anos, sexo masculino, raça caucasiana, natural de Trás-os-Montes, residente em Loures, casado, motorista, internado em 11 de Junho de 1994, na Unidade de Hepatologia (Serviço de Medicina II) do Hospital de Santa Maria, por febre, urina escura, cefaleias frontais, astenia e anorexia com 1 dia de evolução. Negava dores abdominais, náuseas, vômitos, icterícia, prurido, acolia das fezes, alterações ponderais e quebra do estado geral. Negava queixas do foro cardiorespiratório e urinário. Referia uma ingestão de 140 gramas álcool no dia anterior ao internamento e tinha ingerido 2 comprimidos (500 mg) de cloroquina 2 dias antes, prescrito por um dermatologista, devido ao aparecimento 3 semanas antes de lesões cutâneas (bolhas e erosões), localizadas no dorso das mãos que resultavam de traumatismos mínimos e que evoluíam para cicatrizes pigmentadas. Estas lesões dermatológicas surgiram pela 1ª vez há 5 anos, referindo um agravamento nítido no Verão. Fez nessa altura terapêutica com cloroquina, desconhecendo a dose e o tempo de tratamento.

Nos antecedentes pessoais, registava-se também uma história de hábitos alcoólicos de 100 gr/dia desde há 40

anos. Negava hábitos tabágicos, contactos com indivíduos com hepatite, transfusões de sangue, utilização de drogas endovenosas e viagens recentes para regiões endémicas de hepatite. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo era um doente consciente, orientado e colaborante. Tinha hipertrofia acentuada das parótidas. Sem estigmas de doença hepática crónica. Apresentava pigmentação difusa da face, pescoço e tronco (mais acentuada na região superior), lesões vesicobolhosas, cicatrizes pigmentadas no dorso das mãos e cicatrizes atróficas cor-de-rosa localizadas numa área de alopecia de distribuição fronto-parieto-occipital e homogénea do tipo habitual masculino. A temperatura axilar era de 38°C, tensão arterial de 170/100 mm Hg e pulso radial de 77 p.p.m., rítmico e amplo. A auscultação cardiopulmonar não apresentava alterações. O abdómen era móvel com os movimentos respiratórios, mole, depressível e doloroso à palpação no hipocôndrio direito. Não tinha hepatoesplenomegalia, os ruídos hidroaéreos estavam mantidos e não havia sinais de ascite. O exame neurológico não tinha alterações.

Os exames complementares efectuados à entrada revelaram: leucocitose ($13.500/\text{mm}^3$) com neutrofilia (82%), Aspartato aminotransferase (AST) 902 (VR= 6-25 UI/L), Alanina aminotransferase (ALT) 692 (VR= 6-29 UI/L), Fosfatase Alcalina (FA) 75 (VR= 30-90 UI/L), Gama-Glutamiltranspeptidase (-GT) 258 (VR= 5-38 UI/L), Bilirrubina total 32 (VR= 2-20 mol/L) e Tempo de protrombina 12.7/12 segundos. A radiografia do tórax era normal e a ecografia abdominal revelou: *figado ligeiramente aumentado, hiperecogénico sem lesões focais sugestivas de infiltração gorda; ausência de dilatação das vias biliares; vesícula com litíase múltipla, sem colecção perivesicular ou espessamento da parede; pâncreas e bço normais.*

Face a este quadro clínico-laboratorial, foram considerados os seguintes diagnósticos provisórios: **porfiria cutânea tarda sintomática, hepatite aguda tóxica por hipersensibilidade à cloroquina e doença hepática crónica de provável etiologia alcoólica.**

Em face das hipóteses de diagnóstico apresentadas foram pedidos vários exames complementares: siderémia 111 (VR= 10.7-28.6 mol/L); capacidade total fixação do ferro 327 (VR= 44.8-26.8 mol/L); saturação da transferrina 34% (15-45%); marcadores víricos (VHA, VHB, VHC, EBV, CMV) dos quais não revelaram alterações excepto a presença do anticorpo anti-VHC (confirmado por RIBA-3ª Geração).

O teste para despiste de porfirinas no sangue e urina assim como o doseamento do ácido delta-aminolevulínico e do porfobilinogénio foram negativos e a biópsia hepática revelou: *tecido hepático de arquitectura conservada. Moderada fibrose portal e septal. Esteatose predominantemente macrovacuolar moderada. Lesão hepatocelular focal ligeira com depósito de pigmento ceróide em macrófagos. Ligeiro depósito de hemossiderina nos hepatócitos e nas células de Kupffer. Moderada infiltração inflamatória com predomínio de monucleados nos espaços porta com extensão focal ao parênquima.*

A observação do fragmento fresco com luz ultra-violeta deu fluorescência vermelha.

Conclusão: as alterações observadas podem estar em parte relacionadas com alcoolismo crónico e em parte com porfiria cutânea tarda. As lesões, embora não sejam as mais características, podem estar também em relação com o VHC, dado que se inserem no quadro morfológico de hepatite crónica activa ligeira.

O teste de proliferação linfocitária para a cloroquina foi negativo.

Ao 3º dia de internamento, o doente estava apirético, referindo melhoria da astenia, a urina tinha uma coloração normal, mantendo a pigmentação das áreas expostas, as lesões cutâneas no dorso das mãos e na área de calvície, e uma palpação dolorosa do epigastro.

Durante o internamento assistiu-se a uma melhoria progressiva das provas hepáticas e ao desaparecimento da leucocitose, mantendo uma velocidade de sedimentação eritrocitária elevada de 38 mm.

Após a confirmação do diagnóstico de porfiria cutânea tarda, o doente iniciou programa semanal de flebotomia terapêutica (450 ml/sangria 2 vezes por semana), planeado no Serviço de Imuno-Hemoterapia.

O doente teve alta ao 13º dia de internamento sem qualquer sintomatologia, mantendo as lesões cutâneas na área de calvície e no dorso das mãos e a pigmentação das áreas expostas ao sol.

Após cerca de 6 meses de flebotomias (7 650 ml), o doente encontra-se assintomático e com provas laboratoriais normais.

DISCUSSÃO

Em face do quadro clínico descrito, considerámos como muito provável hipótese de diagnóstico a porfiria cutânea tarda. Tínhamos a favor lesões bolhosas e erosões localizadas em áreas sujeitas a traumatismo como o dorso das mãos, lesões provocadas por agressões insignificantes o que traduzia acentuada fragilidade cutânea, que se agravavam com a exposição ao sol e que evoluíam para cicatrizes pigmentadas, hiperpigmentação das áreas descobertas e urina castanha.

O défice de uroporfirinogénio descarboxilase, existente na porfiria cutânea tarda, leva à acumulação predominantemente de uroporfirinogénio. Os porfirinogénios são facilmente oxidados originando porfirinas. Estas são compostos altamente fotosensibilizantes e responsáveis pelo eritema nas áreas expostas. O doseamento dos precursores foi negativo, no entanto, isto não invalida o diagnóstico. O ácido delta-aminolevulínico e porfobilinogénio, por terem uma acção tóxica sobre o sistema nervoso, são responsáveis pelas manifestações neurológicas e psiquiátricas de alguns tipos de porfirias. Na porfiria cutânea tarda a ácido delta-aminolevulínico sintetase não é praticamente afectada, não havendo por isso acumulação de precursores, o que explica a ausência de manifestações neurológicas neste tipo de porfiria³.

O doente, tal como é característico na porfiria cutânea tarda, apresentava uma siderémia muito aumentada. Além dessa alteração bioquímica, quase todos os doentes

têm aumento dos depósitos de ferro, especialmente, no fígado¹⁸.

O diagnóstico foi confirmado pelo exame anatômopatológico do tecido hepático recolhido na biópsia. Existem dois principais marcadores de porfiria cutânea tarda no fígado¹⁸: a fluorescência vermelha emitida pelo fragmento fresco na presença de luz ultra-violeta e a presença de cristais específicos de porfirina no citoplasma dos hepatócitos.

A forma de apresentação laboratorial como um quadro de hepatite aguda é pouco frequente na porfiria cutânea tarda. Isto fez suspeitar da intervenção de um outro factor agressor além dos habituais, nomeadamente a hipersensibilidade à cloroquina e a infecção vírica.

Devido ao facto do doente ter feito terapêutica com cloroquina, dois dias antes do início do quadro e também há 5 anos atrás, não podíamos descurar a hipótese de hepatite tóxica por hipersensibilidade a este fármaco. O resultado negativo do teste de proliferação linfocitária é contra esta hipótese.

O facto do doente surgir, durante a investigação laboratorial, com um anticorpo anti-VHC reforça os dados prévios que mostram uma associação entre a porfiria cutânea tarda e a infecção pelo vírus da hepatite C (*Quadro 1*).

Em relação aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta associação têm sido colocadas várias hipóteses.

Fargion *et al*¹² sugerem que o VHC poderia de alguma forma revelar um defeito latente no metabolismo das porfirinas e que o vírus seria provavelmente, o principal factor patogénico na doença hepática dos doentes com porfiria cutânea tarda.

Não se pode negar o papel do abuso do álcool como mecanismo etiopatogénico desta, mas a infecção pelo VHC parece ser um achado mais constante. A metabolização hepática do etanol, nomeadamente pelo citocromo P450, gera radicais livres de oxigénio que vão ter várias consequências, entre elas a depleção do glutationo e a lipoperoxidação. É provável que álcool e VHC actuem concomitantemente como cofactores, permitindo a expressão fenotípica do defeito enzimático e acelerando a evolução para cirrose hepática¹².

O aumento dos depósitos de ferro é também considerado um dos factores desencadeantes da doença. De momento, não se sabe ao certo qual a relação entre o VHC e a sobrecarga de ferro. O facto de se ter detectado uma alta prevalência de anti-VHC em doentes com hemocromatose idiopática (23%) e em doentes com porfiria cutânea tarda (58%), sugere que a associação entre VHC e sobrecarga de ferro possa não ser uma coincidência¹³. É provável que o início clínico da porfiria cutânea tarda seja desencadeado pela inactivação do centro activo da enzima uroporfirinogénio descarboxilase por radicais livres de oxigénio, produzidos através de um processo dependente de ferro. Isto explicaria o facto da actividade catalítica da enzima normalizar após depleção do ferro¹⁹. O aumento de *ferro livre* deve-se a uma descompartimentalização do ferro do hepatócito causado pela acção citopática directa do VHC^{20,21}. O poder lesivo dos radicais livres de oxigénio teria como consequência não só uma redução da actividade catalítica da uroporfirinogénio descarboxilase (não da actividade imunogénica), como também, um aumento da oxidação dos porfirinogénios em porfirinas, como demonstrado *in vitro*²².

O fígado contém a maior concentração de glutationo no organismo. A sua forma reduzida desempenha um papel importante nas reacções de destoxificação. Herrero *et al*¹⁵ sugerem que a diminuição da concentração de glutationo induzida pela infecção pelo VHC, poderia influenciar o metabolismo das porfirinas já por si anormal.

Foram detectadas alterações imunológicas (presença de anticorpos anti-GOR, anti-nuclear, anti-músculo liso, anti-*soluble-liver-antigen*, anti-LKM1, factores reumatóides e o consumo do complemento), em doentes com porfiria cutânea tarda infectados pelo VHC. Sendo assim, é provável que o VHC, também possa induzir fenómenos de autoimunidade nestes doentes²³. Estes têm uma maior incidência de carcinoma hepatocelular²⁴, na qual a infecção pelo VHC pode ser um factor adicional, contribuindo para a transformação maligna dum fígado susceptível e com lesões^{14,17}.

Resumindo, a alta prevalência de infecção pelo VHC em doentes com porfiria cutânea tarda (aproximadamente

Quadro 1 -

Referência			Nº de doentes com PCT	Anti-VHC	RNA-VHC
12.FARGION S et al	Itália	1992	74	76% (ELISA-2) 82% (RIBA-2)	66% (PCR)
13.PIPERNO A et al	Itália	1992	12	58% (ELISA)	-
14.LACOUR JP et al	França	1993	13	76% (ELISA+RIBA-2)	-
15.HERRERO et al	Espanha	1993	100	79% (ELISA-2+RIBA)	de 18 testados por PCR todos eram positivos
16.MURPHY A. et al	Irlanda	1993	20	10% (ELISA)	10% (PCR)
17.DECASTRO et al	Espanha	1993	62	71% (ELISA-2) 62% (RIBA-2)	-

70%) sugere que este vírus desempenhe um papel patogénico major^{12,14,15,17}, nomeadamente através de mecanismos autoimunes contra a uroporfirinogénio descarboxilase.

Um dos tratamentos preconizados para a porfiria cutânea tarda é a flebotomia de repetição (6 sangrias de 250-300 ml, repartidas em 2 meses, são em regra suficientes), quer o ferro sérico esteja ou não elevado. Outra alternativa terapêutica passa pela utilização de cloroquina em pequenas doses (200 mg por semana), obtendo-se em ambos os casos uma nítida melhoria clínica ao fim de 3-4 meses³. Os doentes deverão evitar a exposição solar e a ingestão de álcool assim como de drogas potencialmente hepatotóxicas.

Os clínicos deverão, por rotina, pesquisar a existência de uma infecção vírica, especialmente aquela induzida pelo VHC, em doentes com porfiria cutânea tarda.

Parece, sem dúvida, existir uma associação entre esta e a infecção pelo VHC. São contudo necessários mais estudos para determinar os mecanismos correctos através dos quais se rege esta correlação.

BIBLIOGRAFIA

1. KUSHNER JP, BARBUTO AJ, LEE RG: An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: decreased uroporphyrinogen-decarboxylase activity. *J Clin Invest* 1976; 58: 1089-1097
2. DE VERNEUIL H, AITKEN G, NORDMANN Y: Familial and sporadic porphyria cutanea: two different diseases. *Hum Genet* 1978; 44: 145-151
3. DEYBACH JC, PUY H, NORDMANN Y: Porphyries hépatiques et médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 348-353
4. NIP-SAKAMOTO CJ, WONG RHW, IZUMI AK: Porphyria cutanea tarda and AIDS. *Cutis* 1989; 44: 470-471
5. LOBATO MN, BERGER TG: Porphyria cutanea tarda associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1009-1010
6. HOGAN D, CARD RT, GHADIALLY R et al: Human immunodeficiency virus infection and porphyria cutanea tarda. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 17-20
7. CONLAN MG, HOOTS WK: Porphyria cutanea tarda in association with human immunodeficiency virus infection in a hemophiliac. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 857-859
8. EL SAYED F, VIRABEN R, BAZEX J, GORGUET B: Porphyria cutanea tarda et infection a VIH-1. *Ann Dermatol Venerol* 1993; 120(6-7): 455-457
9. GREGORY N, DELEO VA: Clinical manifestations of photosensitivity in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1994; 130(5): 630-633
10. HIFT RJ, MEISSNER PN, TODD G: Hepatoerythropoietic porphyria precipitated by viral hepatitis. *Gut* 1993; 34(11): 1632-1634
11. ROCCHI E, GIBERTINI P, CAPPELLINI MD et al: Hepatitis B virus infection in porphyria cutanea tarda. *Liver* 1986; 6: 153-157
12. FARGION S, PIPERNO A, CAPPELLINI MD et al: Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 1992; 16(6): 1322-1326
13. PIPERNO A, D'ALBA R, ROFFI L et al: Hepatitis C virus infection in patients with idiopathic hemochromatosis and porphyria cutanea tarda. *Arch-Virol-Suppl* 1992; 4: 215-216
14. LACOUR JP, BODOKH I, CASTANET J, BEKRI-S et al: Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus. *Br-J-Dermatol* 1993; 128 (2): 121-123
15. HERRERO C, VINCENTE A, BRUGUERA M et al: Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993; 341(8848): 788-789
16. MURPHY A, DOOLEY S, HILLARY IB, MURPHY GM: HCV infection in porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1993; 341(8859): 1534-1535
17. DECASTRO M, SANCHEZ J, HERRERA JF et al: Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1993; 17(4): 551-557
18. CORTÉS JM, OLIVA H, PARADINAS FJ, HERNANDEZ-GUÍO C: The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. *Histopathology* 1980; 4: 471-485
19. ELDER GH, URQUHART AJ, DE SALAMANCA RE et al: Immunoreactive uroporphyrinogen decarboxylase in the liver in porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1985; 2: 229-232
20. UNDERWOOD JCE: hepatitis C virus and transfusion transmitted liver disease: review. *J Clin Pathol* 1990; 43: 445-447
21. GONGALEZ-PERALTA RP, DAVIS GL, LAU JYN: Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1994; 21: 255-259
22. BONKOVSKY HL: Mechanism of iron potentiation of hepatic uroporphyrin: studies in cultured chick embryo liver cells. *Hepatology* 1989; 10: 354-364
23. FERRI C, BAICCHI U, LA CIVITA L et al: Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(12): 851-855
24. SALATA H, CORTÉS JM, SALAMANCA E et al: Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1985; 1: 477-487