

PSEUDOPORFIRIA INDUZIDA POR FÁRMACOS, UM CASO CLÍNICO

CASE REPORT – DRUG-INDUCED PSEUDOPORPHYRIA

Autores:

Flávio Silva¹, Margarida Costa¹, Ana Inês Silva¹, Vera Teixeira²

RESUMO

Introdução: A pseudoporfiria é uma fotodermatite bolhosa rara que se manifesta através de fragilidade cutânea, bolhas, vesículas e eritema, semelhante à porfiria cutânea tardia. Apesar de poder haver uma predisposição genética, a exposição a radiação ultravioleta, fármacos e doença renal crónica estão entre possíveis causas. Este caso tem como objetivo alertar para o diagnóstico da doença e os seus agentes causadores.

Descrição do caso: Mulher de 73 anos, casada e reformada. Antecedentes pessoais de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, síndrome depressiva e ciatalgia crónica medicadas com amlodipina, metformina, pitavastatina, sertralina, trazodona, pantoprazol e naproxeno on demand. Recorreu à consulta aberta do centro de saúde com quadro clínico de múltiplas vesículas e bolhas nas mãos. Negava prurido, febre, quadro infeccioso anterior, contacto com substâncias corrosivas e alérgicas ou toma de medicação nova recente. Foi assumido o diagnóstico provável de porfiria cutânea tardia, pedido estudo analítico com porfirinas e feita referência. Na consulta posterior de Dermatologia, a utente apresentava uma melhoria do quadro e o estudo analítico não demonstrava quaisquer alterações pelo que se excluiu o diagnóstico de porfiria cutânea tardia. Assim, foi assumido o diagnóstico de pseudoporfiria sendo o agente etiológico presumível o naproxeno. Após a sua suspensão, num período de vigilância de aproximadamente um ano, a utente não voltou a ter reaparecimento da sintomatologia.

Comentário: A pseudoporfiria, apesar de rara, é muitas vezes subdiagnosticada, podendo ter como agentes etiológicos vários fármacos frequentemente usados na prática clínica como os anti-inflamatórios não esteroides. O caso apresentado é importante na medida em que alerta para a necessidade de uma boa anamnese e de aprofundar o conhecimento dos efeitos secundários associados a cada fármaco. Na pseudoporfiria tal é particularmente importante já que o seu tratamento assenta na suspensão do agente causador.

Palavras-chave: anti-inflamatórios não esteroides; porfiria cutânea tardia; fotodermatite; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Pseudoporphyria is a rare bullous photodermatitis that manifests as skin fragility, blisters, vesicles and erythema, similar to porphyria cutanea tarda. Although there may be a genetic predisposition, exposure to ultraviolet radiation, drugs and chronic kidney disease are among possible causes. The main objective of the case is to explore the disease's diagnosis and its causes.

Case description: 73-year-old female, married, retired. Personal history of hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, depressive syndrome and chronic sciatica. Medicated with amlodipine, metformin, pitavastatin, sertraline, trazodone, pantoprazole and naproxen. She resorts to primary care consultation with manifestation of multiple vesicles and blisters on her hands. She denied itching, systemic symptoms, previous infection, contact with corrosive substances or allergens and recent new medication. A probable diagnosis of porphyria cutanea tarda was assumed and an analytical study with porphyrins was requested for confirmation and exclusion of differential diagnoses. Also she was referred to dermatology consultation. At this she showed an improvement in her condition and the analytical study did not show any changes so diagnosis of porphyria cutanea tarda was excluded. Thus, the diagnosis of pseudoporphyria was assumed as the presumptive etiologic agent being naproxen. After suspension of treatment, during surveillance period of approximately one year, the patient did not have any reappearance of the symptoms.

Commentary: Pseudoporphyria, although rare, is often underdiagnosed and may have as etiologic agents several drugs frequently used in clinical practice. The case presented is important as it alerts us to the need to carry out a good anamnesis and to acquire deeper knowledge about the diseases and side effects associated with drug's use. In this case it is particularly important as the treatment is based on suspension of the causative agent.

Keywords: anti-inflammatory agents non-steroidal; porphyria cutanea tarda; dermatitis photoallergic; drug-related side effects and adverse reactions.

1. Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Arquis Nova, ACeS Alto Minho, Unidade Local de Saúde do Alto Minho

2 Assistente em Dermatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho

INTRODUÇÃO

A pseudoporfiria é uma fotodermatite bolhosa com características clínicas e histológicas sobreponíveis às da porfiria cutânea tardia.¹ A idade no diagnóstico da doença varia entre os 2 e 81 anos sendo que a idade média descrita é de 50 anos.² Clinicamente, caracteriza-se por um aumento da fragilidade cutânea com eritema, bolhas, vesículas e erosões em áreas foto-expostas, semelhante ao que ocorre na porfiria cutânea tardia. Contudo, ao contrário desta última, na pseudoporfiria, a hipertricose, hiperpigmentação, mília e alterações esclerodermóides da pele não estão presentes.³ Laboratorialmente, um doseamento negativo de porfirinas séricas, na urina e fezes exclui o diagnóstico de porfiria cutânea tardia. No entanto, existem situações em que o diagnóstico pode ser dificultado, como na doença renal crônica em que os níveis séricos de porfirinas podem estar falsamente aumentados por ausência de depuração das mesmas.⁴

Apesar de rara na população geral, existem certos grupos de risco com frequência aumentada desta doença e entre os principais fatores etiológicos envolvidos na sua patogénese estão a exposição a radiação ultravioleta, fármacos, doença renal crônica e predisposição genética.⁵ O tratamento assenta na fotoproteção e suspensão do agente causador.

O caso clínico apresentado tem como principal objetivo não só sensibilizar para as características clínicas da doença e o seu diagnóstico como também para os principais agentes causadores.

DESCRIÇÃO DO CASO

Relata-se o caso de uma mulher, raça caucasiana, com 73 anos de idade, casada e reformada. Como antecedentes pessoais apresentava síndrome depressiva, hipertensão arterial essencial, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e cialgia crônica devido a protrusão discal com compromisso radicular na emergência da raiz de L5. Tinha como antecedentes familiares hipertensão arterial e dislipidemia na mãe e no pai e diabetes *mellitus* na mãe. A medicação habitual incluía amlodipina 5mg/dia, metformina 1000mg/dia, pitavastatina 2mg/dia, sertralina 50mg/dia, trazodona 150mg/dia, pantoprazol 20mg/dia e naproxeno 500 mg em caso de necessidade.

Recorreu à consulta aberta em setembro de 2020 por um quadro clínico com múltiplas vesículas, bolhas e erosões atingindo a maioria dos dedos e palmas das mãos bilateralmente com uma semana de evolução. As bolhas eram dolorosas, as maiores mediam cerca de 2 cm e as erosões mostravam-se em várias

fases de cicatrização. A utente negava febre, prurido, artralguas, perda de peso, anorexia bem como quadro infeccioso recente ou toma de medicação de novo. Negava contacto com animais, plantas ou árvores, substâncias corrosivas, historial de reações alérgicas cutâneas bem como episódios semelhantes anteriores. Atendendo a ser uma utente frequentadora e com historial clínico bem conhecido, foi colocada como hipótese diagnóstica porfiria cutânea tardia e, assim, foi pedido um estudo analítico com doseamento de porfirinas séricas e na urina bem como marcadores inflamatórios, enzimas hepáticas, hemograma completo, função renal e pesquisa de infeção por vírus da imunodeficiência humana, hepatites e sífilis. Foi também pedida consulta externa de Dermatologia através do telerrastreio dermatológico no qual foram enviadas fotografias (Figura 1) com o consentimento da utente. Atendendo a que o tratamento com corticoterapia tópica poderia mascarar os sintomas, foi aconselhada apenas higiene da pele e proteção da exposição solar.

Um mês depois, a utente foi observada na consulta externa de Dermatologia e apresentava uma melhoria substancial do quadro. O estudo analítico pedido na consulta no centro de saúde não apresentava alterações. Assim, foi assumido o diagnóstico presumível de pseudoporfiria, neste caso tendo como fator etiológico provável a toma de naproxeno apesar de esta ser intermitente (em média três vezes por semana) e ter sido iniciada há mais de um ano. Neste contexto, foi explicada a situação à utente e aconselhada a sua suspensão.

Após cerca de um ano, a utente foi reavaliada no centro de saúde. Nesta consulta a utente referiu a cessação da toma de naproxeno desde então sem reaparecimento de lesões cutâneas semelhantes.

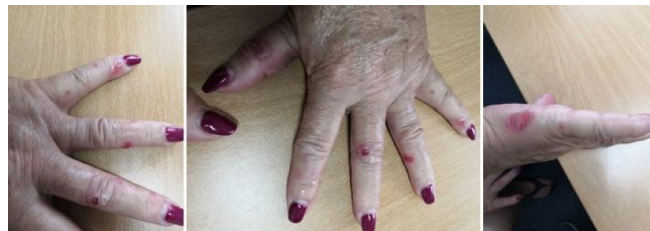


Figura 1. Imagem das lesões cutâneas captadas na primeira consulta.

COMENTÁRIO

A pseudoporfiria, embora seja uma doença rara, é provavelmente subdiagnosticada.

O seu mecanismo fisiopatológico não está bem estabelecido. Pensa-se que a formação de metabólitos fototóxicos após exposição a radiações ultravioletas, em indivíduos geneticamente predispostos,

pode desencadear as lesões, sendo que alguns fármacos têm um papel fotossensibilizante. Entre os fármacos descritos como causadores desta doença estão os anti-inflamatórios não esteroides derivados do ácido fenilpropanóico (particularmente o naproxeno), tetraciclina, dapsona, piridoxina, ciclosporina, amiodarona, furosemida, clorotalidona, tiazidas, entre outros.⁶

Neste sentido, perante uma suspeita de pseudoporfiria, é importante que haja uma colheita cuidada da história clínica para exclusão dos diagnósticos diferenciais, mas sobretudo para inquirir sobre a possível presença de um determinado agente etiológico. Assim, a revisão da lista terapêutica é importante, devendo ser confirmada a existência de algum fármaco como agente causador. É de realçar que o início das manifestações pode ocorrer semanas a meses após o início da terapêutica, pelo que não só os fármacos de introdução mais recente devem ser considerados.⁷ Para além disso, as manifestações da doença são intermitentes dificultando o diagnóstico e a associação com o agente causador. A eficácia de uma eventual terapêutica, se usada, pode ser falsamente assumida pelo facto de os utentes poderem apresentar melhoria das lesões apenas com cuidados de proteção da exposição solar. Ainda assim, sem a retirada do agente causador o mais provável é que haja uma recidiva.

No caso apresentado os principais diagnósticos diferenciais foram excluídos através da anamnese e exame físico. A epidermólise bolhosa adquirida geralmente manifesta-se em zonas sujeitas a pequenos traumas, nomeadamente superfícies extensoras como os cotovelos, com prurido associado, mília e hipertricose.⁸ O pênfigo bolhoso manifesta-se também com prurido associado geralmente afetando o tronco, axilas e região inguinal.⁹ A dermatite herpetiforme, para além do prurido, manifesta-se através de pápulas e vesículas frágeis menores atingindo principalmente regiões extensoras, sacro, glúteos e está muitas vezes associada a doença celíaca.¹⁰ Como descrito, a porfiria cutânea tardia, clinicamente muito semelhante, foi excluída através da análise das porfirinas séricas e urinárias.

O diagnóstico definitivo da pseudoporfiria é obtido através de biópsia embora, neste caso, a apresentação clínica típica com desaparecimento das lesões após a suspensão do naproxeno sem recidiva nos orientasse para o seu diagnóstico presumível.

De um modo geral existe uma prescrição importante de fármacos anti-inflamatórios não esteroides nos cuidados de saúde primários, principalmente

devido à elevada prevalência de patologias musculoesqueléticas. O perfil de segurança cardiovascular do naproxeno torna-o muitas vezes a primeira escolha entre estes. É importante que estejamos sensibilizados para os efeitos secundários da sua utilização bem como de outros fármacos descritos como fotossensibilizantes e possivelmente causadores de pseudoporfiria. Desta forma, com este artigo pretende-se alertar para a necessidade de identificar estes agentes causadores com vista a melhorar a assertividade do diagnóstico, possivelmente evitando o recurso à consulta externa dos cuidados de saúde secundários.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:100-8.
- 2- Beer K, Applebaum D, Nousari C. Pseudoporphyria: discussion of etiologic agents. *J Drugs Dermatol* 2014; 13:990-2. PMID: 25116980
- 3- Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol*. 1992;19:40-7.
- 4- Habif TP, ed. Light-related diseases and disorders of pigmentation. *Clinical Dermatology*. 6th ed. Elsevier; 2016. Chapter 19.
- 5- Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, Tefferi A, Su WP. Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients. *Mayo Clin Proc*. 2001. 76 (5):488-92.
- 6- Kostler E, Heinicke H. Porphyria cutanea tarda, pseudoporphyria and hemodialysis of chronic renal failure patients. *Z Gesamte Inn Med* 1986; 41 (2): 50-2. PMID: 3953126
- 7- Burns DA. Naproxen pseudoporphyria in a patient with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 1987;12:296-7.
- 8- Braun-Falco O, Flewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Blistering diseases. New York: Springer-Verlage; 1996. p.649-95.
- 9- Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(2):133-46.
- 10- Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol*. 2019; 44(7):728-31.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Flávio Elísio Vasconcelos Silva
flavio.elisio.silva@ulsam.min-saude.pt

RECEBIDO: 27 de abril de 2022 | ACEITE: 13 de agosto de 2022