

# Porphyria cutanea tarda, prehľad

## Porphyria cutanea tarda, the review

Rajcigelová, T.<sup>1</sup>, Péc, J.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

### Súhrn

Porphyria cutanea tarda (PCT) je súčasťou širokej skupiny metabolických ochorení spôsobených porušenou biosyntézou hemoglobínu. PCT je najčastejším typom porfýrie s kožným postihnutím spôsobená nedostatkom alebo nedostatočnou funkciou uroporfyrinogén III dekarboxylázy (UROD). Klinické prejavy sú výsledkom fotosenzitivity a nahromadeného množstva uroporfyrínov v koži, pečeni, sére, stolici a moči.

**Kľúčové slová:** porfýria cutanea tarda, etiológia, terapia

### Abstract

Porphyria cutanea tarda (PCT) is a part of a wide spectrum of metabolic disorders caused by alterations in heme biosynthesis. PCT is the most frequent type of porphyriasis with cutaneous involvement which arises as a deficiency of the enzyme uroporphyrinogen III decarboxylase (UROD). Clinical symptoms are the result of the photosensitivity and accumulation of uroporphyrins in the skin, liver, plasma, stool or urine.

**Key words:** porphyria cutanea tarda, etiology, treatment

### Úvod

Porfýrie sú skupinou metabolických ochorení, ktoré sú výsledkom deficitu alebo nedostatočnej funkcie enzýmu podieľajúceho sa na biosyntéze hemoglobínu, prejavujúce sa samostatne neuroviscerálnymi alebo kožnými symptómami, alebo ich kombináciou. S prevalenciou 1:10.000 je PCT najčastejším typom porfýrie s kožným postihnutím. Je spôsobená vrodenu alebo získanou poruchou funkcie enzýmu uroporfyrinogén III dekarboxylázy (UROD), katalyzujúceho biosyntézu hemoglobínu. Jedným zo základných znakov je fotosenzitivita a nedostatočnosť pečenevého UROD premieňať uroporfyrinogén III na koproporfyrinogén III, čo vedie k akumulácii predchádzajúcich zlúčenín v pečeni s následným zvýšením v plazme a v moči. PCT postihuje mužov aj ženy rovnomerne, avšak s prihliadnutím na rizikové faktory ako je suplementácia estrogénov, favorizuje ženy. Na druhej strane, výskyt môže byť vyšší u mužov v dôsledku zvýšeného užívania alkoholu, či zvýšenej prevalence HCV [1, 2].

### Etiológia

Absencia alebo znížená funkcia UROD vedie k zvýšeniu hladín karboxylovaných porfyrinogénov ako je uroporfyrinogén. Tieto zlúčeniny oxidujú na

príslušné porfyríny, uroporfyrín a heptakarboxylové porfyríny, ktoré sa akumulujú v rôznych orgánoch, najmä v pečeni a v koži, čo vedie ku klinickým prejavom. Klinická manifestácia nastáva v prípade, že aktivita UROD poklesne pod 20 % [2].

Rozlišujeme tri základné typy PCT, niektorí autori samostatne klasifikujú aj IV. typ - toxickú, symptomatickú PCT [3]:

a) I. typ – sporadická PCT (80 % prípadov). Vplyvom rôznych toxínov dochádza k inhibícii doposiaľ normálne fungujúceho UROD enzýmu v pečenevom tkanive;

b) II. typ – familiárna PCT (20 % prípadov). Autozomálne dominantné ochorenie, ktoré je výsledkom mutácie génu kódujúceho UROD vo všetkých bunkách. Homozygotná forma je príčinou veľmi vzácnnej duálnej hepato-erythropoetickej porfýrie. K manifestácii dochádza pri poklese aktivity enzýmu pod cca 75 %;

c) III. typ je klasifikovaný ako veľmi vzácny dedičný enzýmový defekt lokalizovaný len v hepatocytoch;

d) IV. typ – toxická, symptomatická PCT. Získaná forma PCT, kde UROD inhibujú halogenované aromatické uhľovodíky, typicky u pracovníkov s herbicídmi.

Na patogenéze PCT sa môže podieľať aj porušený metabolizmus železa, ktorý vedie k jeho zvýšeným hladinám a zvýšeným hladinám feritínu. Zvýšené hodnoty železa vedú k tvorbe voľných kyslíkových radikálov, ktoré uľahčujú tvorbu UROD inhibítora a navyše zvyšujú fotosenzitívny potenciál uroporfyrínu. K ďalším potenciálnym rizikovým faktorom patrí alkohol, hepatitída C (v tomto prípade sa na patogenéze nepodíela samotná znížená aktivita enzýmu, ale priame poškodenie hepatocytov), estrogény, HIV, hemochromatóza a fajčenie [2].

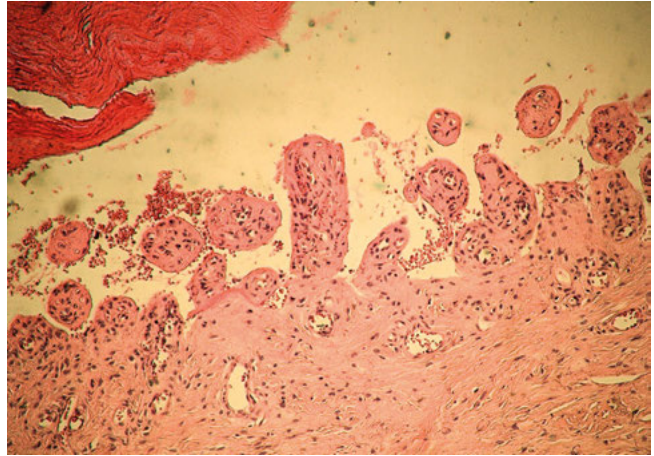
Podkladom pre vznik symptómov je interakcia porfyrínov s modrým svetlom vlnovej dĺžky 410 nm. Výsledkom je oxidácia základných biologických zlúčením ako sú lipidy a proteíny. Dochádza k peroxidácii lipidov bunkovej membrány, narušeniu jej integrity a následnej apoptóze bunky. V klinickom obraze sú tieto zmeny viditeľné ako fragilná koža s následnou tvorbou pluzgierov [4].

### Histológia

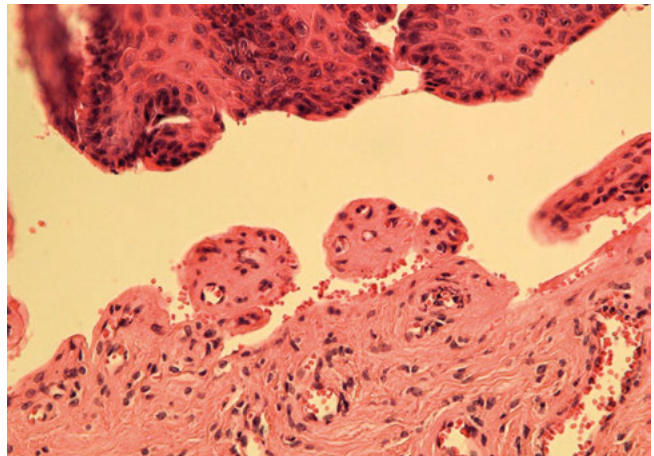
Základom histologického obrazu PCT je nález subepidermálneho pluzgiera (Obr. 1 – 4) a hrubých hyalinizovaných ciev v hornej časti dermy s výraznou PAS+ reakciou. Reprezentatívnym a špecifickým histopatologickým znakom je nález PAS pozitívnych katepilárnych teliesok v stene pluzgiera. Katepilárne telieska sú charakterizované ako eozinofilné, predĺžené segmentované telieska, ktoré vznikajú v dôsledku porušenej integrity keratinocytov a nahromadených materiálov bazálnej membrány. V derme môžu byť známky sklerózy identické so sklerodermiou. Priamou imunofluorescenciou sa zobrazujú depozita IgG, vzácne IgM, depozita fibrinogénu a komplementu. Imunohistochemicky možno dokázať zväčša nenápadný a nesignifikantný počet zápalových buniek [3 – 4].

### Symptómy

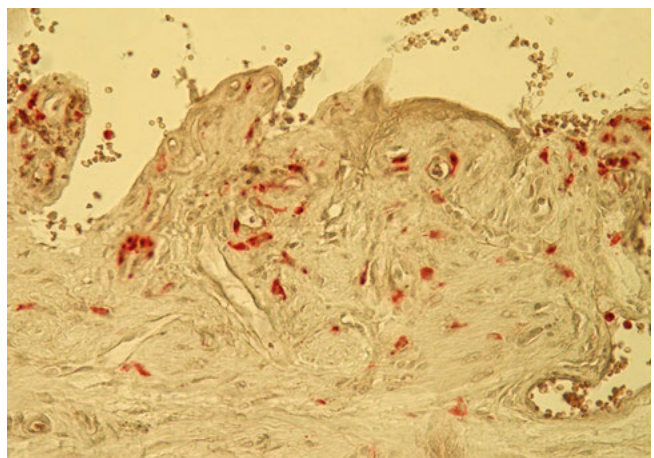
Kožné zmeny ako fragilita kože s tvorbou vezikúl či búl sú viazané na slnkom exponované časti, predovšetkým dorzá rúk, predlaktia, tvár, krk a nohy. V priebehu hojenia erózií vznikajú atrofické jazvičky v kapilíciu sprevádzané jazviacou alopeciou (Obr. 5 – 8). V okolí jaziev sa môžu vytvárať milia. Opakované postihnutie kože vedie k hypo- a hyperpigmentáciám, imitujúcim melasmu. Môžu byť prítomné aj rôzne iné pigmentové zmeny, od modrastého až po fialovohnedé sfarbenie, ktoré sú najvýraznejšie v orbitálnej a molárnej oblasti tváre. Početné erózie vznikajú už po minimálnej traume, môžu sa sekundárne infikovať, inflamovať a spôsobovať výraznú bolesť. Proces jazvenia vedie ku kontraktúram a k zhoršeniu mimiky podobne ako u pacientov so sklerodermiou (pseudoscleroderma). U žien sa môže vyskytnúť hypertrichóza líc a spánkovej oblasti, ktorá ojedinele môže predstavovať jediný kožný prejav PCT u žien [6].



**Obr. 1** • Histologický obraz PCT – subepidermálny pluzgier s „girlandovitými“ dermálnymi projekciami (HE; obj. 10x)



**Obr. 2** • Histologický obraz PCT – subepidermálny pluzgier s „girlandovitými“ dermálnymi projekciami s mierne dilatovanými hrubostennými cievami (HE; obj. 10x)



**Obr. 3** • Minimálny zápalový leukocytárny infiltrát dermis v histologickom obraze PCT (CHAE; obj. 10x)

## Diagnostika

Diagnóza PCT sa opiera o klinický obraz, anamnestické údaje o sfarbení moču do červenohneda, insolácii, či vystavovaní sa iným rizikovým faktorom a v neposlednom rade o laboratórne nálezy. V prípade nejasností je indikovaná biopsia kože na potvrdenie diagnózy.

Porfyríny a ich prekursorzy môžu byť stanovované príslušnými testami v erythrocytoch, plazme, v moči a v stolici. Zvýšená hladina celkových porfyrínov v moči aj v plazme je charakteristická pre PCT a pre hepato-erythropoetickú porfýriu. Uroporfyrín a heptakarboxylporfyrín zvyčajne býva zvýšený, kým kyselina delta-aminolevulová a porfobilinogén v rane moči bývajú v norme. Kontrola hladín porfyrínov v stolici nie je nutná, avšak môže byť diagnosticky prínosná u dialyzovaných pacientov [2, 8].

Nález zvýšeného odpadu celkových porfyrínov v moči vedie k rozšíreniu diagnostiky o jeho frakciovane časti s následnou diagnostikou podtypu porfýrie. Vo vode rozpustné karboxylované porfyríny v moči favorizujú diagnózu PCT a hepato-erythropoetickú porfýriu, kým záchyt koproporfyrínov tieto diagnózy vylučuje. Prehľad jednotlivých metabolitov porfyrínov charakteristický pre PCT je zhrnutý v tabuľke 1 [8].

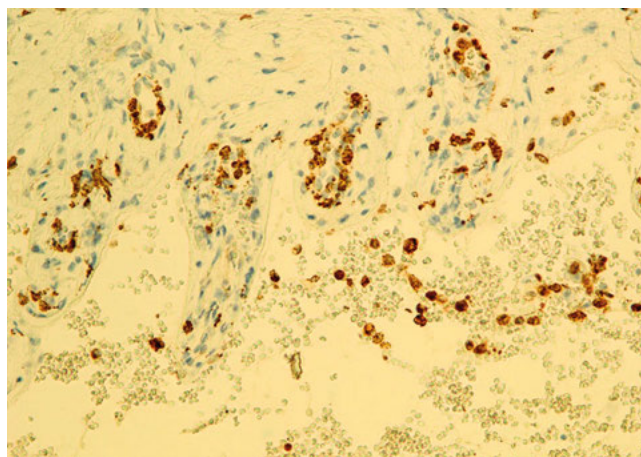
## Terapia

Cieľom terapie je znížiť tvorbu porfyrínov redukciovou rizikových faktorov a znížiť ich množstvo v organizme. Fotoprotekcia je neodmysliteľnou súčasťou prevencie akútnych vzplanutí PCT. Najvhodnejšiu fotoprotekciu zabezpečujú „sunscreeny“ s obsahom oxidu titaničitého alebo oxidu zinku, ktoré blokujú aj modré svetlo vlnovej dĺžky 400 – 410 nm.

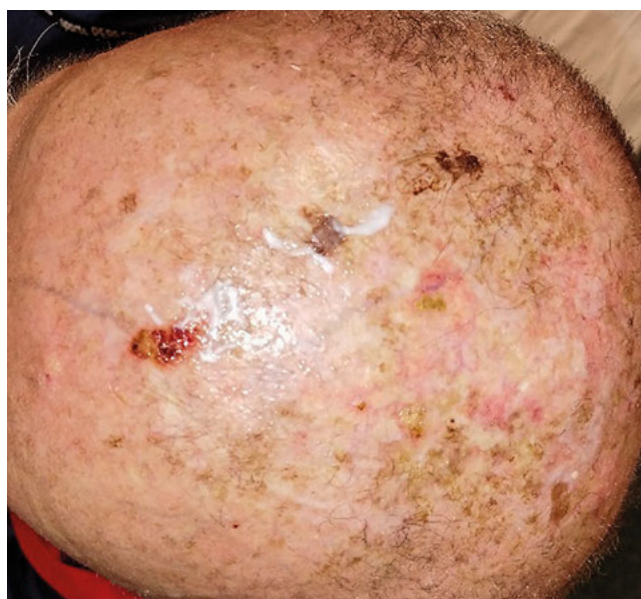
Základom terapie je liečebná flebotómia a anti-malariká. V závislosti na komorbidity možno vybrať jednu z nich. Flebotómia by mala byť v prvej línii najmä u pacientov so zvýšenými hladinami železa. Boli vypracované rôzne liečebné modalities, ako je pravidelné odpúšťanie 200 – 500 ml krvi v dvoch týždňových intervaloch s postupným predĺžením intervalu na štyri týždne tak, aby nedošlo k anémii [9]. K sanácii kožných prejavov dochádza v priebehu štyroch mesiacov. Úprava hladín porfyrínov môže trvať

**Tabuľka 1** • Prehľad jednotlivých metabolitov porfyrínov charakteristický pre PCT

Vzorka	Metabolit porfyrínov
moč	↑ uroporfyrín, ↑ koproporfyrín normálna hladina porfobilinogénu, kyseliny delta-aminolevulovej
stolica	↑ uroporfyrín, ↑ izokoproporfyrín, ↑ protoporfyrín
erythrocyty	normálna hladina uroporfyrínu, koproporfyrínu, porfobilinogénu
plazma	↑ uroporfyrín



**Obr. 4** • Minimálny zápalový T-lymfocytárny infiltrát dermis (CD3+; obj. 20x)



**Obr. 5** • Alopetické ložiská po predchádzajúcich prejavoch PCT



**Obr. 6** • Prejavy PCT na dorze pravej ruky – erózie, hemoragické krusty, pozápalové hyperpigmentácie



**Obr. 7** • Mutilujúce kontraktúry v oblasti ušnice a vonkajšieho zvukovodu



**Obr. 8** • Mutilujúce kontraktúry ušnice a vonkajšieho zvukovodu - detail

aj dvanásť mesiacov od zahájenia liečby, preto nie sú vhodné na monitorovanie efektu liečby. Rovnako nie sú vhodné ani ako prediktor možných relapsov ochorenia. Ako prediktor relapsov sa využíva stanovenie hladín sérového feritínu, ktorého hladiny sa zvyšujú ešte pred zvýšením hladín porfyrínov [7]. Kontraindikáciou k flebotómii sú ochorenia pulmonálnych a koronárnych artérií. Antimalariká sa uprednostňujú u pacientov s fyziologickými hladinami feritínu. Inhibujú tvorbu a sekréciu porfyrínov. Optimálne sa používajú nízke dávky, v prípade chlorochínu sa používa dávkovanie 125 mg 2-krát týždenne alebo hydroxychlorochín v dávke 200 mg 2-krát týždenne. Kompletnú remisiu ochorenia možno očakávať za šesť až deväť mesiacov. Alternatívnou terapiou u pacientov s vysokými hladinami feritínu je chelácia prostredníctvom

desferrioxamínu. Avšak tento typ terapie je finančne náročný a nepreukázal dostatočný efekt, môže byť však indikovaný u pacientov, u ktorých zlyhala alebo je kontraindikovaná liečebná flebotómia či terapia antimalarikami [2, 7].

### Záver

PCT je bulózna dermatóza, patriaca do skupiny porfýrií. Dermatológ zohráva nenahraditeľnú úlohu v procese jej diagnostiky a terapie. Je potrebné ju odlíšiť od iných druhov porfýrií a anamnesticky sa zamerať na možné rizikové faktory. Pri vyšetrovaní by sa nemalo zabúdať aj na familiárnu záťaž, s ktorou môže byť PCT spojená. Preto je v niektorých prípadoch vhodné zväziť aj genetické vyšetrenie.

### Literatúra

1. Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, et al. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(12):5079-5084.
2. Aniruddh Shah, Harshil Bhatt. Porphyria Cutanea Tarda. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563209/>
3. Sečnicková Z. Porphyria. V: *Klinická dermatovenerologie*, 2. díl. Mladá fronta, 2019 ISBN: 978-80-204-5549-9. 901-907.
4. Poh-Fitzpatrick MB. Pathogenesis and treatment of photocutaneous manifestations of the porphyrias. *Semin Liver Dis*. 1982 May; 2(2):164-176.
5. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, et al. The sensitivity and specificity of "caterpillar bodies" in the differential diagnosis of subepidermal blistering disorders. *Am J Dermatopathol*. 2003; 25(4):287-290.
6. Goldsmith LA, Kat SI, Gilchrist BA, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*; eighth edition, The McGraw-Hill Companies, 2012; 132:1538–1556.
7. Bleasel NR et Varigos GA. Porphyria cutanea tarda. *Australas J Dermatol*. 2000; 41(4):197-206.
8. Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda - when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(5):735-745.
9. Vítek L. Diagnostika porfyrické nemoci – část 1, FNOS, 2008; 18(1):52–55.