

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Kemény Lajos dr. egyetemi tanár)¹ és Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Túri Sándor dr. egyetemi tanár)²

Porphyria cutanea tarda, hereditær haemochromatosis, scleroderma circumscripta, valamint haemangioma cavernosum hepatis együttes előfordulása*

Coexistence of porphyria cutanea tarda, hereditary hemochromatosis, scleroderma circumscribed and hepatic cavernous haemangioma

KÓSZÓ FERENC DR.¹, MORVAY MÁRTA DR.¹,
CSITOS ÁGNES DR.¹, GAÁL MAGDOLNA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹, KOVÁCS RÉKA DR.¹,
ENDREFFY EMŐKE DR.², KISS MÁRIA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők egy középkorú nőbeteg esetét ismertetik, akinél a porphyrin analízis, az erythrocyta uroporphyrinogen-decarboxylase aktivitás és a családvizsgálat alapján a porphyria cutanea tarda (PCT) sporadikus formáját diagnosztizálták. A betegen a PCT típusos vesiculo-bullosus tüneteinek túl sclerodermiform bőrelváltozások is előfordultak. A vizsgálatok körülírt scleroderma fennállását igazolták. A vasanyagcsere vizsgálata a hereditær haemochromatosis gén C282Y mutációját mutatta. A májban haemangioma cavernosum volt kimutatható. A PCT precipitálásához hét különböző gyógyszer (köztük ösztrogén-származékok) tartós szedése is hozzájárulhatott. A megfontolások patofiziológiai összefüggést sugallnak a PCT és a scleroderma között. Hereditær haemochromatosis, porphyria cutanea tarda, scleroderma, valamint máj haemangioma cavernosum együttes előfordulását eddig még nem írták le.

Kulcsszavak:

porphyria cutanea tarda - körülírt scleroderma - hereditær haemochromatosis - cavernosus haemangioma

SUMMARY

A case report is presented of a middle-aged female patient in whom, on the basis of the erythrocyte uroporphyrinogen-decarboxylase activity and the family history of the disease, the sporadic form of porphyria cutanea tarda (PCT) was diagnosed. In the patient, both typical vesiculo-bullous alterations and sclerodermiform dermatological symptoms were demonstrated. Examinations proved the existence of circumscribed scleroderma. Examination of the iron metabolism revealed a C282Y mutation of the hereditary hemochromatosis gene. In the liver, cavernous haemangioma was shown. Long-lasting taking of seven medicines, including estrogens, could also contribute to precipitation of PCT. Considerations suggest physiopathological relation between PCT and scleroderma. Association of hereditary hemochromatosis, PCT, scleroderma, and hepatic cavernous haemangioma has not been reported so far.

Key words:

porphyria cutanea tarda - circumscribed scleroderma - hereditary haemochromatosis - cavernous haemangioma

A porphyria cutanea tarda (PCT) kialakulásának alapvető oka az uroporphyrinogen-decarboxylase (UROD) aktivitásának csökkenése a májban (5, 12, 14, 28). Az UROD károsodása mind szerzett, mind örökletes lehet. Mindkét esetben a betegség tünetes formájának kialakulását további örökletes és/vagy szerzett, hepatotoxikus tényezők segítik elő. A leggyakoribb precipitáló tényezők: alkohol, vasterhelés, ösztrogén, vírusinfekciók (főleg hepatitis C vírus) (2, 5, 12, 14, 20, 21, 28), vagy súlyos, krónikus be-

tegségek, mint pl.: lymphoid leukemia (24), AIDS (22) vagy olyan malignomák, melyekkel kapcsolatban a hosszan tartó gyógyszereszedés számottevő hepatotoxicitást jelenthet (5, 10, 28). Jelen cikkünkben egy középkorú nőbeteg esetét írjuk le, akinél PCT, scleroderma, a vasanyagcsere örökletes zavara és máj cavernosus haemangioma volt kimutatható.

Esetismertetés

Anamnézis

A 47 éves nőbeteg 2004. novemberében a bőrtünetei miatt fordult klinikánkhoz. Kb. 1-2 évvel korábban észlelte először, hogy a kéz-

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

hátakon, a lábszárakon a bőre feltűnően sérülékennyé vált. Ezekon a területeken – főleg nyári időszakban, de kisebb gyakorisággal télen is – spontán módon is 3-5 mm átmérőjű, feszes falú hólyagok keletkeztek, amik csak nehezen, lassan, vörös foltokkal gyógyultak. Vizelete a normálisnál sötétebbre változott. Fáradékony, gyenge volt, számszárazságról és szájszárazságról panaszkodott. Elmondása szerint alkoholt nem szokott fogyasztani; agrokemikáliákkal vagy más vegyszerekkel nem dolgozott. Éveken át hormonális fogamzásgátlókat szedett. Kb. 1 éve szedett gyógyszerei között Rivotril, Pirabene, Betaserc, Cavinton, Tri-Regol, Depral, Neurotrop szerepelt. Családjában hasonló betegség előfordulásáról nem volt tudomása. Édesapja májzsugorodás miatt hunyt el, rendszeres alkoholfogyasztó volt.

Bőrtünetek

A bőr fokozott fragilitásának nyomai (erosiók, hegek, pigmentzavarok) a kézhátakon a 2005. januárjában készült fotón láthatók (1. ábra). Az arcon – néhány korábbi erosio nyoma mellett – enyhe scler-



1. ábra

Porphyria cutanea tarda jellegzetes tünetei a kézháton

rodermiform elváltozás, enyhe szemhéjödéma volt látható. A törzs mindkét oldalán (napfényexpozíciótól elzárt felületeken) kb. két-két tenyéryei, tömött tapintatú, elefántcsont színű, szélén barnán pigmentált sclerodermaform plakk mutatkozott (2. ábra).

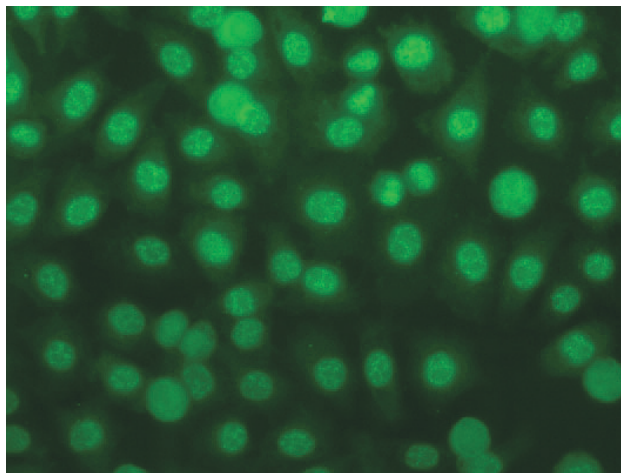


2. ábra

Körülírt scleroderma plakk a törzsön

Laboratóriumi vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatok enyhén emelkedett GOT, GPT, gamma-GT, koleszterin, szérum vas értéket (32 mmol/L), jelentősen emelkedett szérum ferritin értéket (373 ng/ml), valamint alacsony TVK-t, enyhe leukopeniát és thrombocytopeniát, gyorsult vérsüllyedést mutattak. A vesefunkció normális volt. Hepatitis A és B vírus elleni antitestre, hepatitis C vírus (HCV) fertőzésre irányuló vizsgálat negatív eredményt adott. A Borrelia burgdorferi IgM és IgG ELISA vizsgálatok szeronegatív eredménnyel zárultak. Az antinukleáris antitest (ANA), az Scl-70 elleni antitest (betegünkben: 22,2 U/ml; norm.: <10)



3. ábra

ANA-pozitivitás Hep-2 sejtvonalon (szemcsés)

(3. ábra), az RNS polimerase elleni antitest pozitív volt. A centromer-, citoszkeleton-, riboszómális P protein-, PCNA antigén-, SSA (Ro)-, SSB (La)-, Sm antigen-elleni antitest, az Sm/RNP, a Jo-1-elleni antitest negatív volt. A hideg agglutinin, kryoglobulin, rheumafaktor negatív, a C-reaktív protein vizsgálat pozitív eredményt adott (10 mg/L; norm.: <5). A celluláris immunitás vizsgálatok: CD2, CD19, CD3, CD4, CD8, ill. a CD4/CD8 arány normálisnak bizonyultak. A szemhéjon jelentkező oedema miatt a tartósan szedett gyógyszereivel szemben felmerülő gyógyszerallergia lehetőségét lymphocita transzformációs teszttel (LTT) kizártuk.

Szövettani és DIF vizsgálat

A hámban gócos parakeratosis volt látható; a kötőszövet sejtsejt-gény, a reticularis dermis collagen rostjai compactak, megvastagodottak, eosinophil festődésűek voltak. Az erek körül mérsékelt fokú lymphocytás lobos infiltrátum volt. A bőrfüggelékek atrofiasak; szörtüszőt nem tartalmazott a biopsziás anyag. Az elváltozások sclerodermanak feleltek meg. A subcutan zsírszövetben a kötőszöveti sővények kiszélesedettek voltak. Malignitás, specificitás jelei nem voltak észlelhetők. DIF vizsgálat közepes fokú vasculitist mutatott – elsősorban C3-mal, kisebb mértékben IgM-mel.

Egyéb vizsgálatok

Fizikális vizsgálat mérsékelt fokú hepatomegáliára utalt. Az otthonában elvégzett UH a máj bal és jobb lebenyében echodús, haemangiómának imponáló képleteket véleményezett. A javaslatunkra végzett máj CT és a három-fázisú vérpool szcintigráfia a bal lebenyben, a jobb lebeny VI. és VIII. szegmentumában haemangioma cavernosum fennállását igazolta; az elváltozások 12, valamint 9 és 24 mm átmérőjűek voltak. A jobb vese alsó pólusában egy 11 mm átmérőjű angiomyolipoma volt látható. A beteg a hereditær haemochromatosis (HFE) gén C282Y mutációja kóros Y alléljára heterozygótának bizonyult; genotípusa: C/Y volt. Mellkas-Rtg vizsgálat, szemészeti vizsgálat (a számszárazságon túl) negatív eredménnyel zárult.

Porphyrin vizsgálatok

A porphyrin-anyagcsere vizsgálata magas szérum porphyrin- és magas vizelet porphyrin-szintet eredményezett. A magasnyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) vizsgálat (17) PCT-re jellemző porphyrin-megoszlást: az uro- és heptacarboxil-porphyrinek dominanciáját mutatta. Az erythrocyta UROD aktivitás (1) normális volt (1. táblázat).

Családvizsgálat

Három leánygyermek közül a HFE C282Y génmutációt 2 leány hordozta. A porphyrin-anyagcsere vizsgálat mindhárom leánynál normális vizelet, vér, széklet összporphyrin-szintet, valamint normális porphyrin-frakció megoszlást, továbbá normális erythrocyta UROD aktivitást mutatott. Scleroderma utaló bőrtünet egyik gyermekben sem volt látható.

Vizsgálat	Eredmény	Referencia érték
Vizelet aminolevulinsav [nmol/nap]	114	< 34
Vizelet porphobilinogen [nmol/nap]	7	< 1
Plasma összporphyrin [nmol/L]	180	< 14,4
Erythrocyta összporphyrin [nmol/L]	216	< 600
Széklet összporphyrin [nmol/g]	73	< 60
Vizelet összporphyrin [nmol/nap]	6649	< 240
Vizelet porphyrinek megoszlása:		
uroporphyrin [nmol/nap]	3298 (49,6 %)*	< 24 (10,0 %)*
heptakarboxil-porphyrin [nmol/nap]	2348 (35,3 %)*	< 7 (2,9 %)*
hexakarboxil-porphyrin [nmol/nap]	292 (4,4 %)*	< 6 (2,5 %)*
pentakarboxil-porphyrin [nmol/nap]	365 (5,5 %)*	< 7 (2,9 %)*
coproporphyrin [nmol/nap]	346 (5,2 %)*	< 196 (81,7 %)*
Erythrocyta UROD aktivitás [egészséges kontrollokhoz viszonyítva]	91 %	80-120%
*Relatív részesedés a vizelet összporphyrin (= 100%) értékből.		

1. táblázat

Porphyrin-analízis (kezelés előtt)

A fenti vizsgálatok alapján betegünknel I-es típusú PCT, hereditær haemochromatosis, körülírt scleroderma és – szemészeti vélemény alapján – vele társult Sjögren-szindróma, valamint máj cavernosus haemangioma együttes előfordulását diagnosztizáltuk.

Megbeszélés

A PCT komplex (polifaktoriális) betegség (6, 14, 30). Az erythrocyta UROD aktivitás, valamint a betegség családi halmozódása alapján a PCT sporadikus (PCT-I) és familiáris (PCT-II) típusa különböztethető meg (5, 12, 13, 28). Mindkét típusban a klinikailag tünetes forma kialakulását hosszan tartó, májkárosító tényezők segítik elő.

Betegünknel az erythrocyta UROD aktivitás normális volt, ami a szerzett vagy kevert etiológiájú PCT-I fennállása mellett szólt. A gyermekeknél mért normális UROD aktivitás ezt alátámasztotta. Betegünk hordozta a HFE gén C282Y mutációját. Ez a mutáció, az általa okozott magas hepaticus vas-szint révén (lásd a ferritin értéket) fontos rizikó faktor volt a PCT kialakulására (3, 7, 16, 20, 21, 25). Az anamnézisben szereplő ösztrogénszedés szintén hajlamosító tényező lehetett (5, 3, 15, 27). Ezekhez járult még 7 gyógyszer tartós szedése, melynek során főleg a Rivotril, Tri-Regol, Depral és a Neurotrop jelenthetett megterhelést a máj számára, de valamennyi gyógyszer – a detoxikálásban résztvevő hemenzimek folyamatos indukciójával – hozzájárulhatott a porphyrin-szintézis fokozásához. Betegünk esetében tehát több, szimultán ható rizikófaktor tehető felelőssé a PCT kialakulásáért.

A PCT-s esetek túlnyomó többségében vesiculo-bullösus bőrelváltozások fejlődnek ki, amik a napfényexpozíciónak kitett bőrfelületekre lokalizálódnak; sclerodermiform bőrtünet vagy valódi scleroderma csak ritkán tapasztalható (29, 31, 32). A sclerodermiform tünetek – legalábbis részben – a porphyrinek tartósan magas szintjével, ill. a porphyrinek collagen-szintézist fokozó sajátosságával („sötét-effektus”) magyarázhatók (32), így azok elvileg mind sporadikus, mind familiáris PCT-ben előfordulhatnak. Tapasztalatunk szerint viszont a sclerodermi-

form PCT gyakorisága a PCT II-es típusában nagyobb, mint az I-es típusban (19), ill. úgy tűnik, hogy a PCT-s betegeknel gyakrabban fordulnak elő autoimmun betegségek, mint a nem-PCT-s populációban. (18, 23, 26, 29, 31). Így betegünknel a PCT, a körülírt scleroderma, a Sjögren-szindróma társulása a PCT és az autoimmun betegségek pathophysiológiájának összefüggése mellett szól, ami alátámasztja azt, hogy a PCT valóban komplex betegség.

Ismeretes, hogy *Borrelia burgdorferi* fertőzés elősegíteti nemcsak morphea (4, 9), hanem systemas scleroderma-szerű bőrsclerosis kialakulását is (33), azonban betegünk esetében a Lyme-kórra vonatkozó vizsgálatok ezt az etiológiai/triggelölő lehetőséget kizárták.

PCT és cavernosus haemangioma együttes előfordulásáról ezideig csak *Iwamura* és *mtsai*.(11), egyetlen beteggel kapcsolatban számoltak be; ők a két betegség társulását véletlennek tartották. Betegünkben – valószínűleg a terhességek és a tartós ösztrogénszedés hatására – multiplex haemangioma cavernosum fejlődött ki, körülírt, viszonylag kis méretű elváltozásokkal. A cavernosus haemangioma kialakulásának pontos idejére, változására nincs adatunk. A PCT kezelésének megkezdése előtt tapasztalt haemoglobin és haematocrit érték szokatlanul alacsony volt a PCT-ben szokásos, a normális átlagot meghaladó magas értékekhez képest, de a haemangioma vérzésére utaló jelet nem tapasztaltunk, így ezt az autoimmun betegségnek tulajdonítjuk. Úgy gondoljuk, hogy a cavernosus haemangioma – legalábbis jelen állapotában – nem befolyásolja a betegség lefolyását. Mégis, amiatt, hogy a PCT mellett halmozottan jelentkező májkárosító tényezők fokozott rizikót jelentenek máj carcinoma kialakulására (8), a belső szervek kontrollja során a máj minden elváltozásának monitorizálását szükségesnek tartjuk.

A terápia részeként csökkentettük a gyógyszereszedés mértékét. A haemochromatosis és a PCT kezeléséhez ismételt phlebotomia terápiát kezdtünk, aminek eredményeként új vesiculo-bullösus tünetek már nem keletkeztek, a régiók meggyógyultak. Kb. 1 év elteltével a törzsön lévő

sclerodermás plakkok lassan felpuhultak, de még nem múltak el. A vizelet összporphyrin érték a normál tartomány felső határára csökkent, de sem ez, sem a frakciók aránya még nem normalizálódott. Tekintettel arra, hogy a scleroderma-antitest (Scl-70) pozitivitás a scleroderma szisztematizálódásának lehetőségét jelzi, a beteg rendszeres kontrollja során – a porphyrin-szinteken és a vasanyagcserén túl – az autoantitestek szintjére, a belső szervek (máj, tüdő, vese) esetleges érintettségére különös gondot kell fordítani.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium támogatja (ETT 390/2003).

IRODALOM

1. Adjarov D. G., Elder G. H.: A simplified method for determination of uroporphyrinogen decarboxylase activity in human blood. *Clin. Chim. Acta* (1988) 178, 123-130. Erratum in: *Clin. Chim. Acta* (1989) 179(2), 218.
2. Bonkovsky H. L., Poh-Fitzpatrick M., Pimstone N., et al.: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* (1998) 27, 1661-1669.
3. Brady J. J., Jackson H. A., Roberts A. G., et al.: Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and haemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J. Invest. Dermatol.* (2000) 115, 868-874.
4. Breier F. H., Aberer E., Stanek G., et al.: Isolation of *Borrelia afzelii* from circumscribed scleroderma. *Br. J. Dermatol.* (1999) 140, 925-930.
5. Elder G. H.: Porphyria cutanea tarda. *Semin. Liver Dis.* (1998) 18, 67-75.
6. Elder G. H.: Porphyria cutanea tarda: a multifactorial disease. *Rec. Adv. Dermatol.* (1990) 8, 55-69.
7. Fargion S., Fracanzani A. L., Romano R., et al.: Genetic haemochromatosis in Italian patients with porphyria cutanea tarda: possible explanation for iron overload. *J. Hepatology* (1996) 24, 564-569.
8. Fracanzani A. L., Taioli E., Sampietro M., et al.: Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J. Hepatology* (2001) 35, 498-503.
9. Fujiwara H., Fujiwara K., Hashimoto K., et al.: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (*B. garinii* or *B. afzelii*) in morphea and lichen sclerosus and atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. *Arch. Dermatol.* (1997) 133, 41-44.
10. Horkay I., Emri G., Varga V., és mtsai: A hepatopathia etiológiája porphyria cutanea tardában. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2004) 80, 113-116.
11. Iwamura K., Itakura M., Takahashi M.: A case of porphyria cutanea tarda with hemangioma of the liver. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* (1983) 8, 211-220.
12. Kappas A., Sassa S., Galbraith R. A.: The porphyrias. In: Scriver C. R. et al., eds. *The molecular and metabolic basis of inherited disease*, 7th edn. New York: McGraw-Hill, (1995); 2103-2159.
13. Kószó F., Morvay M., Dobozy A., et al.: Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in 80 unrelated patients with porphyria cutanea tarda. *Brit. J. Dermatol.* (1992) 126, 446-449.
14. Kószó F., Simon M.: A porphyria cutanea tarda patogenezise. *Orv. Hetil.* (2000) 141, 709-713.
15. Kószó F., Morvay M., Dobozy A., et al.: Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity and therapeutic phlebotomy in porphyria cutanea tarda. *J. Porph. Phthalocyan.* (2000) 4, 736-738.
16. Kószó F., Morvay M., Nagy Zs., és mtsai: Haemochromatosis gén (HFE) mutáció hatása a porphyrinek megoszlására porphyria cutanea tardában. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2004) 80, 265-268.
17. Lim C. K., Li F. M., Peters T. J.: High performance liquid chromatography of porphyrins. (1988) *J. Chrom.* (1988) 429, 123-153.
18. Morvay M., Hunyadi J., Kószó F., et al.: Über das gemeinsame Vorkommen von Porphyria cutanea tarda und Lupus erythematosus. *Dermatol. Mon. Schr.* (1989) 175, 20-27.
19. Morvay M., Kószó F., Simon M., Dobozy A.: Alcsoportok vizsgálata porphyria sclerodermiformisban (Abstract). *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1992) 68, 139.
20. Nagy Zs., Kószó F., Pár A., és mtsai: Porphyria cutanea tarda: kockázati tényező-e a haemochromatosis gén (HFE) mutáció és a hepatitis-C vírus (HCV)-infekció? *Orv. Hetil.* (2000) 141, 2031-2034.
21. Nagy Zs., Kószó F., Pár A., et al.: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus infection as risk factors for porphyria cutanea tarda in Hungarian patients. *Liver Int.* (2004) 24, 16-20.
22. Ong E. L., Ellis M. E., McDowell D., et al.: Porphyria cutanea tarda in association with the human immunodeficiency virus infection. *Postgrad. Med. J.* (1988) 64(758), 956-957.
23. Purcell H. E., Triozzi P. L.: Coexistence of porphyria cutanea tarda and autoimmune hemolytic anemia. *Am. J. Med.* (1989) 87, 243.
24. Reményik É., Ujj Gy., Kiss A., et al.: Porphyria cutanea tarda and lymphoid leukemia. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) 12, 180-182.
25. Roberts A. G., Whatley S. D., Morgan R. R., et al.: Increased frequency of the hemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* (1997) 349, 321-323.
26. Saban J., Rodriguez-Garcia J. L., Pais J. R., et al.: Porphyria cutanea tarda associated with autoimmune hypothyroidism, vitiligo and alopecia universalis. *Neth. J. Med.* (1991) 39, 350-352.
27. de Salamanca E., Mingo D., Chinarro S., et al.: Patterns of porphyrin-excretion in female estrogen-induced porphyria cutanea tarda. *Arch. Dermatol. Res.* (1982) 274, 179-184.
28. Sassa S.: The porphyrias. *Photoderm. Photoimmun. Photomed.* (2002) 18, 56-67.
29. Sigal M., Nahum H. D., Crickx B., et al.: Porphyria cutanea tarda and scleroderma – chance association or related disease: a case report. *Clin. Exp. Dermatol.* (1990) 15, 285-288.
30. Simon N., Hunyadi J., Szörényi Á., et al.: Porphyria cutanea tarda – eine multifaktoriell vererbliche Erkrankung? Eine Arbeitshypothese. *Hautarzt* (1978) 29, 378-282.
31. Simon N., Korom I., Szekeres L., és mtsai: Porphyria sclerodermiformis. *Z. Hautkr.* (1986) 61, 1607-1621.
32. Varigos G., Schiltz J. R., Bickers D. R.: Uroporphyrin I stimulation of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. A unique dark effect of porphyrin. *J. Clin. Invest.* (1982) 69, 129-135.
33. Wackernagel A., Bergmann A. R., Aberer E.: Acute exacerbation of systemic scleroderma in *Borrelia burgdorferi* infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2005) 19, 93-96.