

# Porfiria skórna późna – analiza najczęstszych przyczyn, objawów klinicznych i odchyłeń w badaniach laboratoryjnych

Porphyria cutanea tarda – analysis of main causes, clinical symptoms and laboratory abnormalities

Adam Reich<sup>1</sup>, Kalina Welz<sup>2</sup>, Elżbieta Gamian<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe Dermatologii Eksperymentalnej przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu,

kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

<sup>3</sup>Pracownia Zaburzeń Metabolizmu Porfiryn Katedry i Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jerzy Rabczyński

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 1: 25–33

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Porfiria skórna późna (*porphyria cutanea tarda* – PCT) jest porfirią wątrobową związaną z defektem lub niedoborem dekarboksylazy uroporfirynogenu III. Z uwagi na rzadkość schorzenia i często skąpoobjawowy przebieg poprawne rozpoznanie tej choroby może stwarzać pewne trudności.

**Cel:** Celem pracy była ocena najczęstszych przyczyn, objawów klinicznych i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wśród pacjentów z PCT.

**Materiał i metody:** Do analizy włączono pacjentów hospitalizowanych w latach 1993–2007 w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, u których rozpoznano PCT. Ocenie poddano dane demograficzne, typ i lokalizację zmian skórnych, schorzenia współistniejące, narażenie na czynniki hepatotoksyczne oraz wyniki badań laboratoryjnych.

**Wyniki:** Porfirię skórą późną rozpoznano łącznie u 26 pacjentów. W badanej grupie przeważali mężczyźni (73,1%), średnia wieku wynosiła  $51,5 \pm 1,4$  roku, natomiast wiek zachorowania  $47,5 \pm 11,8$  roku. Jedynie u połowy pacjentów udało się ustalić prawdopodobną przyczynę schorzenia i były to: alkohol (19,2%), wirusowe zapalenie wątroby typu C (19,2%), narażenie zawodowe na substancje hepatotoksyczne (7,7%) oraz leki (3,8%). Do najczęstszych zmian skórnych zaliczaty się: pęcherze (65,4%), nadżerki (57,1%), blizny (57,1%), przebarwienia pozapalne (53,8%), strupy (19,2%), nadmierne owłosienie (15,4%) oraz prosaki (7,7%). Zmiany skórne lokalizowały się głównie na grzbietach rąk (88,5%), twarzy (50%), przedramionach (34,6%), karku (26,9%), podudziach (19,2%), skórze owłosionej głowy (11,5%) i ramionach (7,7%). U 42,3% chorych wystąpiła nadmierna urażalność skóry, natomiast 27% pacjentów podawało fotowrażliwość. Podczas leczenia PCT najszybciej ustępowały zmiany pęcherzowe. Porfiria skórna późna najczęściej współistniała z nadciśnieniem tętniczym (19,2%), zmianami zwyrodnieniowymi stawów (15,4%) oraz cukrzycą (11,5%). U wszystkich pacjentów stwierdzono zaburzenia metabolizmu porfiryn, przy czym u ok. 90% obserwowano zwiększenie stężenia porfiryn w moczu i u 20% w krwinkach czerwonych. U 75% wykazano zwiększenie stężenia transaminaz w osoczu, a u 48% zwiększone stężenie żelaza. U 95% badanych stwierdzono fluorescencję moczu w świetle UV, natomiast barwa moczu była nieprawidłowa jedynie u 40% pacjentów.

**Wnioski:** Uzyskane wyniki potwierdzają, że zmiany skórne w PCT najczęściej lokalizują się na odsoniętych częściach ciała. Badanie fluorescencji moczu może być wykorzystane w diagnostyce przesiewowej pacjentów z podejrzeniem PCT. Z uwagi na możliwość współistnienia PCT z cukrzycą i hemochromatozą, u pacjentów z PCT należy rozszerzyć diagnostykę laboratoryjną o dokładną ocenę glikemii oraz gospodarki żelazowej.

**Słowa kluczowe:** porfiria skórna późna, porfiryny, charakterystyka kliniczna, uszkodzenia wątroby.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Adam Reich, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. +48 71 784 22 86, faks +48 71 327 09 42, e-mail: adi\_medicalis@go2.pl

## Abstract

**Introduction:** Porphyrria cutanea tarda (PCT) is one of the hepatic porphyrias, characterized by defective uroporphyrinogen III decarboxylase enzyme. Because of the rare incidence and often uncharacteristic symptoms, a proper diagnosis could be difficult.

**Aim:** The aim of the study was to evaluate the main causes, symptoms and abnormal laboratory results among patients with PCT.

**Material and methods:** This retrospective study was based on the patients' documentation data collected at the Department of Dermatology, Venereology and Allergology in Wrocław between 1993 and 2007. Demographic data, type and location of skin lesions, coexisting diseases, exposure to hepatotoxic factors and laboratory findings were analysed.

**Results:** A total of 26 PCT patients were diagnosed, with male predominance (73.1% of cases) and a mean age of 51.5 ± 1.4 years. The median age of the PCT outbreak was 47.5 ± 11.8 years. A possible causative factor of liver damage was identified only in a half of patients: alcohol intake in 19.2%, hepatitis type C in 19.2%, professional exposure to hepatotoxic agents in 7.7%, and drugs in 3.8% of individuals. The following skin lesions were observed most commonly: blisters (65.4%), erosions (57.1%), scars (57.1%), hyperpigmentation (53.8%), crusts (19.2%), facial hypertrichosis (15.4%), and milia (7.7%). Skin changes were located mainly on the dorsal parts of hands (88.5%), on the face (50%), forearms (34.6%), back (26.9%), lower legs (19.2%), scalp (11.5%), and arms (7.7%). Increased skin fragility was reported by 42.3% and photosensitivity by 27% of patients. Blisters disappeared first during the treatment. The most frequent diseases coexisting with PCT were arterial hypertension (19.2%), arthropathy (15.4%) and diabetes mellitus (11.5%). Seventy-five percent of patients showed elevated serum activity of liver enzymes and 48% elevated iron serum concentration. Urine fluorescence under Wood's light was observed in 95% of cases, but urine discolouration was only found in 40% of subjects.

**Conclusions:** Our findings confirm that skin changes in PCT are located mainly on sun-exposed areas. Urine fluorescence under Wood's light can be used as a simple screening test in PCT. Due to the possible coexistence of PCT and diabetes mellitus or haemochromatosis, glucose and iron metabolism should be precisely controlled in every patient with PCT.

**Key words:** porphyria cutanea tarda, porphyrins, clinical characteristics, liver damage.

## Wprowadzenie

Porfirie są grupą chorób, w większości uwarunkowanych genetycznie, związanych z zaburzeniem syntezy hemu. Najczęstszą postacią porfirii okazuje się porfirią skórną późną (*porphyria cutanea tarda* – PCT) (Online Mendelian Inheritance in Man® – OMIM 176100) [1–3]. Jest to porfirią wątrobową, będąca wynikiem zaburzeń funkcji dekarboksylazy uroporfirynogenu III, co prowadzi do nagromadzenia się uroporfiryny I i III [1]. Porfirią skórną późną występuje zarówno w postaci rodzinnej (typ II i III), jak i sporadycznej (typ I i IV) [2]. Nie u wszystkich nosicieli defektu genetycznego pojawiają się objawy choroby. Prawdopodobnie do ich wystąpienia konieczna jest ekspozycja na takie czynniki, jak: alkohol, infekcje wirusami zapalenia wątroby, leki i inne związki chemiczne o działaniu hepatotoksycznym [2]. Porfirią skórną późną dotyczy zwykle ludzi dorosłych, u których rozwija się zapalenie wątroby, mogące prowadzić do marskości i raka wątroby. Najczęstszymi objawami PCT są nadmierna urażalność skóry oraz nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne. U pacjentów z PCT obserwuje się tworzenie pęcherzy, które łatwo przechodzą w nadżerki, a w wyniku ich gojenia pojawiają się blizny i prosaki [3, 4]. Obecne mogą być również przebarwienia pozapalne skóry i zmiany twardzinoподобne, a u większości pacjentów występuje wyraźna hipertrychoza w obrębie skroni i policzków [3, 4]. Dodatkowo schorzenie to, poza symptomami skórnymi, często objawia się ciemnym zabarwieniem moczu.

## Cel

Celem pracy była charakterystyka najczęstszych przyczyn, objawów chorobowych i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wśród pacjentów z PCT oraz ocena ewolucji zmian skórnych podczas leczenia choroby.

## Materiał i metody

Do badania włączono wszystkich pacjentów hospitalizowanych między 1993 a 2007 r. w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, u których ustalono rozpoznanie PCT.

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem autorskiej ankiety wypełnianej na podstawie informacji zgromadzonych w historiach choroby, ze szczególnym uwzględnieniem danych demograficznych, z wywiadu, badania fizykalnego, zastosowanego leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych (załącznik 1).

## Oznaczanie stężenia porfiryn

Oznaczanie stężenia porfiryn oparto na metodzie Rimingtona [5] oraz Magnusa i Wooda [6]. Wydalanie porfiryn z moczem oceniono w dobowej zbiorce moczu. Porfiryny wymyto z fazy organicznej z wykorzystaniem eteru dietylowego i octanu etylu za pomocą 5-procentowego HCl. W czasie ekstrakcji koproporfiryny i koproporfirynogen przechodzą z moczu do eteru dietylowego, natomiast uroporfiryny do octanu etylu. Roztworem jodu koproporfirynogen był utle-

niany do koproporfiryny. Ilość porfiryn oznaczano spektrofotometrycznie na podstawie absorpcji przy długości fali  $\lambda = 401$  nm dla koproporfiryny i  $\lambda = 404$  nm dla uroporfiryny.

W celu oznaczenia koproporfiryny i protoporfiryny w krwinkach 2 ml krwi żyłnej zmieszano z 0,1 ml heparyny (5 tys. j./ml), odwirowano i usunięto osocze. Do pozostałych krwinek dodano 15 objętości (w stosunku do objętości krwinek) mieszaniny octanu etylu i kwasu octowego w stosunku 1 : 4. Następnie próbkę wstawiano do zamrażarki na ok. 1 h (temp.  $-5^{\circ}\text{C}$ ), po czym przesączano. Porfiryny ekstrahowano 15-procentowym HCl. Do uzyskanego ekstraktu stopniowo dodawano octan sodu do momentu uzyskania odczynu obojętnego. W dalszym etapie porfiryny wytrąsano 2-krotnie porcjami eteru dietylowego i ostatecznie koproporfirynę ekstrahowano 0,1-molowym HCl, natomiast protoporfirynę – 5-procentowym HCl. Stężenie porfiryn oceniono spektrofotometrycznie.

### Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu Statistica® 6.0 (Statsoft, Kraków). W przypadku porównywania dwóch grup pacjentów ewentualne różnice między analizowanymi grupami weryfikowano testem *t* Studenta dla prób niezależnych, jeśli analizowane zmienne miały rozkład zbliżony do normalnego, lub testem U Manna Whitneya w przypadku zmiennych o rozkładzie nieparametrycznym. W trakcie analizy danych jakościowych stwierdzane różnice weryfikowano testem  $\chi^2$ . Całość analizy statystycznej przeprowadzono na poziomie ufności  $\alpha = 0,05$ . Jako istotne przyjmowano te wyniki, dla których prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju, polegającego na odrzuceniu hipotezy zerowej, która była prawdziwa, było mniejsze niż 0,05.

### Wyniki

W analizowanym czasie leczonych było 26 pacjentów z PCT w wieku 24–78 lat (średni wiek  $51,5 \pm 11,4$  roku), z wy-

rażną przewagą osób płci męskiej [19 (73,1%) mężczyzn, 7 (26,9%) kobiet]. W badanej grupie osób pierwsze objawy choroby wystąpiły między 24. a 70. rokiem życia (średnia  $47,5 \pm 11,8$  roku), przy czym przeważały osoby, u których choroba rozpoczęła się między 4. a 6. dekadą życia (61,5%).

Czas od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby do ustalenia prawidłowego rozpoznania był zmienny i mieścił się w przedziale 1,5 mies.–20 lat (średnia  $3,5 \pm 4,9$  roku). Wywiad rodzinny w kierunku występowania PCT był pozytywny u 2 badanych (7,7%). Jedyne u połowy pacjentów ustalono prawdopodobną przyczynę ujawnienia się PCT, przy czym u 2 osób narażenie miało charakter zawodowy. Prawdopodobnym powodem PCT były: nadużywanie alkoholu – 5 osób (19,2%), wirusowe zapalenie wątroby typu C – 4 (15,4%), nadużywanie alkoholu i wirusowe zapalenie wątroby typu C – 1 (3,8%), przewlekła ekspozycja na rozpuszczalniki i farby – 1 (3,8%), przewlekła ekspozycja na pestycydy i środki ochrony roślin – 1 (3,8%), oraz długotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych – 1 (3,8%). U wszystkich badanych okres narażenia na czynniki hepatotoksyczne był wieloletni. W analizowanej grupie pacjentów 15 osób (57,7%) z PCT cierpiało również z powodu innych schorzeń, w tym 5 (19,2%) miało nadciśnienie tętnicze samoistne, 4 (15,4%) zmiany zwyrodnieniowe stawów, 3 (11,5%) cukrzycę, 2 (7,7%) chorobę niedokrwinną serca, 2 (7,7%) przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, 2 (7,7%) kamicy nerkową, a u pojedynczych osób występowały kamica żółciowa, przewlekła niewydolność tętnicza kończyn dolnych, astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła niewydolność nerek i przerost gruczołu krokowego. Wszystkich analizowanych chorych leczono za pomocą upustów krwi (upust 250–500 ml krwi raz na 2–4 tyg.). Charakterystykę pacjentów objętych badaniem przedstawiono w tab. 1.

W obrazie klinicznym dominowały pęcherze (65,4%), nadżerki (57,1%) (ryc. 1.), blizny (57,1%) i przebarwienia pozapalne (53,8%). Rzadziej stwierdzano strupy (19,2%), nadmierne owłosienie (15,4%) (ryc. 2.), prosaki (7,7%),



**Ryc. 1.** Nadżerki pokryte strupami i przebarwienia pozapalne na grzbietach rąk u pacjenta z porfirią skórą późną



**Ryc. 2.** Nadmierne owłosienie twarzy u pacjentki z porfirią skórą późną

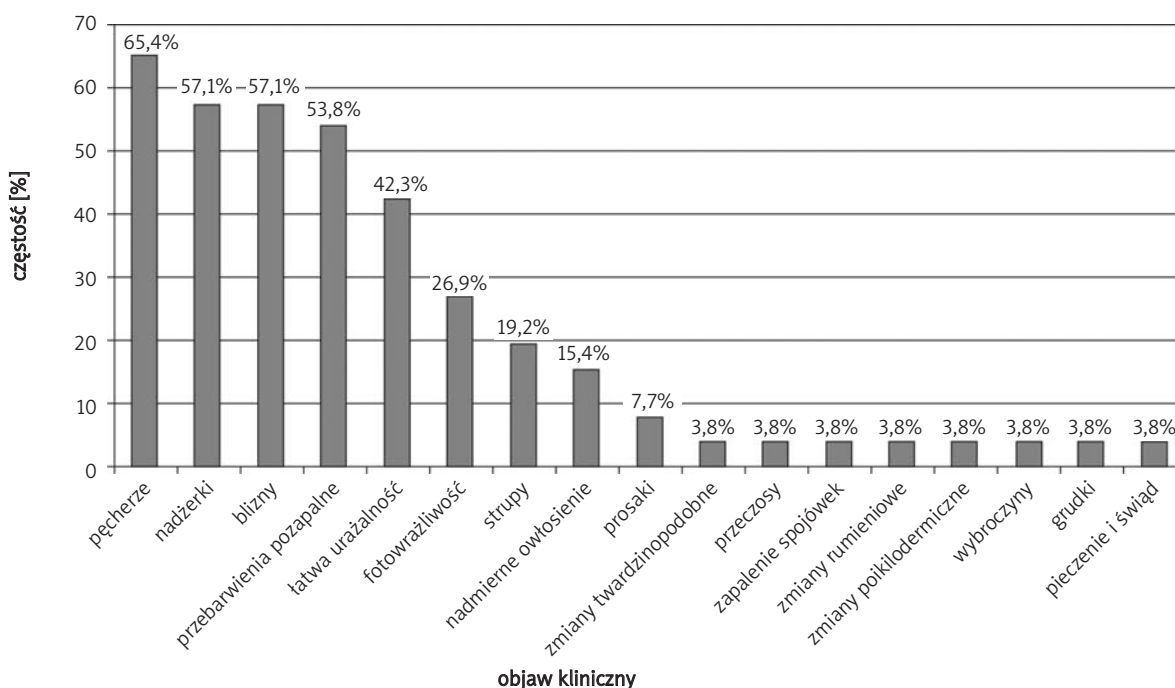
zmiany twardzinopodobne (3,8%) czy zapalenie spojówek (3,8%) (ryc. 3.). Zaobserwowano, że nadmierne owłosienie odnotowywano jedynie w przypadku kobiet (kobiety 28,6% vs mężczyźni 0%,  $p = 0,01$ ). Częstość występowania pozostałych objawów była w obydwu grupach podobna. Zmiany skórne lokalizowały się głównie na odsoniętych częściach ciała, tj.: grzbietach rąk (88,5%), twarzy (50%), przedramionach (34,6%) i karku (26,9%). U części

pacjentów wykwyty obejmowały także skórę podudzi (19,2%), głowy (11,5%) i ramion (7,7%) (ryc. 4.). Nie obserwowano istotnych różnic w lokalizacji zmian chorobowych na skórze między kobietami a mężczyznami z PCT. Ponadto 42,3% chorych podawało w wywiadzie nadmierną urażalność skóry, natomiast 27% – fotowrażliwość. Wykazano, że fotowrażliwość częściej podawały osoby starsze (wiek osób z fotowrażliwością  $59,6 \pm 15,3$  roku vs wiek

Tab. 1. Charakterystyka analizowanej grupy pacjentów

Liczba pacjentów	26	
Wiek [lata]	średnia $\pm$ SD min.–maks.	51,5 $\pm$ 11,4 24–78
Płeć	kobiety mężczyźni	7 (26,9%) 19 (73,1%)
Wiek zachorowania [lata]	średnia $\pm$ SD min.–maks.	47,5 $\pm$ 11,8 24–70
Czas od wystąpienia objawów do rozpoznania [lata]	średnia $\pm$ SD min.–maks.	3,5 $\pm$ 4,9 0,1–20
Wywiad rodzinny w kierunku PCT	dodatni ujemny	2 (7,7%) 24 (92,3%)
Prawdopodobna przyczyna odpowiedzialna za wystąpienie objawów PCT	alkohol wirusowe zapalenie wątroby typu C narażenie zawodowe leki (niesteroidowe leki przeciwzapalne) przyczyna nieznaną	6 (23,1%)* 5 (19,2%)* 2 (15,4%) 1 (3,8%) 13 (50%)

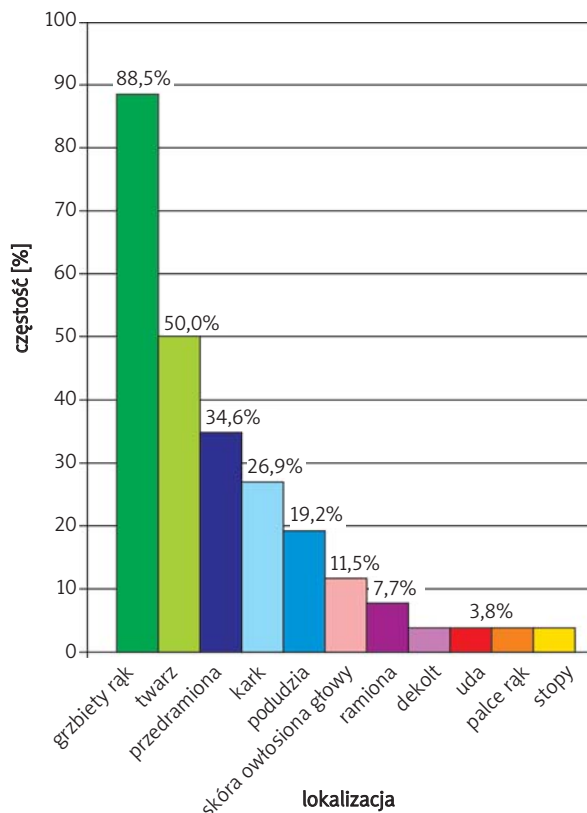
\*U 1 pacjenta stwierdzono zarówno nadużywanie alkoholu, jak i wirusowe zapalenie wątroby typu C, min. – wartość minimalna, maks. – wartość maksymalna, PCT – porfirią skórą późną, SD – odchylenie standardowe



Ryc. 3. Częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych w porfirii skórnej późnej

osób bez fotowrażliwości  $48,5 \pm 8,2$  roku,  $p = 0,03$ ), z kolei obecność pęcherzy częściej obserwowano wśród młodszych pacjentów (wiek osób z pęcherzami  $47,8 \pm 8,3$  roku vs wiek osób bez pęcherzy  $58,4 \pm 13,7$  roku,  $p = 0,02$ ). W czasie leczenia najszybciej ustępowały zmiany pęcherzowe oraz łatwa urażalność skóry. U żadnego włączonego do badania pacjenta w wywiadzie nie stwierdzono napadów bólu brzucha oraz innych objawów narządowych mogących wskazywać na inny niż PCT typ porfirii.

U wszystkich badanych odnotowano zaburzenia metabolizmu porfiryn. Szczegółową analizę stężenia porfiryn w badanej grupie chorych zamieszczono w tab. 2. U większości pacjentów wykazano zwiększone stężenia uroporfiryny (91,7%) i kwasu  $\delta$ -aminolewulinowego (88,5%) w moczu (tab. 2.). W moczu znacznej części badanych obserwowano również zwiększone stężenie koproporfiryny (68%) i porfobilinogenu (63,6%). Nie odnotowano istotnych różnic w stężeniu porfiryn między kobietami a mężczyznami w analizowanej grupie pacjentów. Mocz był koloru żółtego u 15 (57,7%), ciemnożółtego u 9 (34,6%) i brunatnego u 2 chorych (7,7%). U 19 osób oceniono fluorescencję moczu w świetle lampy Wooda i próba ta wypadła dodatnio u 18 pacjentów (94,7%). Analizując wyniki podstawowych badań laboratoryjnych, stwierdzono, że większość pacjentów z PCT wykazywała zwiększone stężenie enzymów wątrobowych w surowicy,



Ryc. 4. Lokalizacja zmian skórnych w porfirii skórnej późnej

Tab. 2. Ocena zaburzeń metabolizmu porfiryn

Metabolit (liczba pacjentów)		Wynik
kwas $\delta$ -aminolewulinowy w moczu [norma < 2,5 mg/dobę] (n = 26)	średnia $\pm$ SD min.–maks. stężenie prawidłowe: n (%) stężenie zwiększone: n (%)	6,8 $\pm$ 4,9 0,06–20,17 3 (11,5%) 23 (88,5%)
uroporfiryny w moczu [norma < 30 $\mu$ g/dobę] (n = 24)	średnia $\pm$ SD min.–maks. stężenie prawidłowe: n (%) stężenie zwiększone: n (%)	1538,3 $\pm$ 1279,6 21,4–5514,4 2 (8,3%) 22 (91,7%)
koproporfiryny w moczu [norma < 150 $\mu$ g/dobę] (n = 25)	średnia $\pm$ SD min.–maks. stężenie prawidłowe: n (%) stężenie zwiększone: n (%)	406,2 $\pm$ 598,0 1,16–3047,8 8 (32%) 17 (68%)
porfobilinogen w moczu [norma < 1,5 mg/dobę] (n = 22)	średnia $\pm$ SD min.–maks. stężenie prawidłowe: n (%) stężenie zwiększone: n (%)	2,22 $\pm$ 2,98 0,01–13,73 8 (36,6%) 14 (63,6%)
koproporfiryna w erytrocytach [norma < 4 $\mu$ g/dl] (n = 5)	średnia $\pm$ SD min.–maks. stężenie prawidłowe: n (%) stężenie zwiększone: n (%)	18,7 $\pm$ 19,0 6,31–49,8 1 (20%) 4 (80%)
protoporfiryna w erytrocytach [norma 4,5–32 $\mu$ g/dl] (n = 3)	średnia $\pm$ SD min.–maks. stężenie prawidłowe: n (%) stężenie zwiększone: n (%)	23,7 $\pm$ 20,9 0,8–41,8 0 3 (100%)

min. – wartość minimalna, maks. – wartość maksymalna, SD – odchylenie standardowe



przy prawidłowym stężeniu bilirubiny (tab. 3.). Powyższa obserwacja przemawia za tym, że mimo cech uszkodzenia mięszu wątroby, funkcja sprzęgająca tego narządu u pacjentów z objawami PCT pozostaje niezaburzona. Na uwagę zasługuje także fakt, że stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy było zwiększone u wszystkich pacjentów, u których wykonano to badanie ( $n = 6$ ) (tab. 3.). Kolejnym często stwierdzanym odchyleniem w badaniach biochemicznych było zwiększone stężenie żelaza w surowicy, które odnotowano u 47,6% pacjentów, natomiast stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów i hematokryt były w normie, z wyjątkiem jednej osoby, u której stwierdzono cechy anemii (tab. 3.). Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych zamieszczono w tab. 3. Biorąc pod uwagę wyniki podstawowych badań laboratoryjnych, kobiety z PCT różniły się od mężczyzn jedynie pod względem liczby czerwonych

krwinek krwi ( $p < 0,001$ ), wartością hematokrytu ( $p < 0,001$ ) oraz stężeniem hemoglobiny ( $p < 0,001$ ).

### Omówienie wyników

Porfiria skórna późna jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie dominująco, związaną ze zmniejszonym stężeniem dekarboksylazy uroporfirynogenu. Głównymi cechami schorzenia są nadwrażliwość na światło i wydalanie uroporfiryn z moczem. Mimo genetycznego tła choroby, rozpoznanie zazwyczaj ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia metabolizmu porfiryń. Jedynie sporadycznie, w celu potwierdzenia diagnozy, wykonuje się badania genetyczne lub oceniające stężenie dekarboksylazy uroporfirynogenu.

**Tab. 3.** Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych w analizowanej grupie chorych z porfirią skórą późną

Parametr (liczba pacjentów)	Wynik	Liczba (odsetek) pacjentów
leukocyty we krwi obwodowej [norma $4-10 \times 10^9/l$ ] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy poniżej normy	25 (96,2%) 1 (3,8%) 0 (0%)
płytki krwi we krwi obwodowej [norma $150-450 \times 10^9/l$ ] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy poniżej normy	26 (100%) 0 (0%) 0 (0%)
erytrocyty we krwi obwodowej [norma: kobiety $4,0-5,1 \times 10^{12}/l$ , mężczyźni $4,5-5,9 \times 10^{12}/l$ ] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy poniżej normy	25 (96,2%) 0 (0%) 1 (3,8%)
hematokryt [norma: kobiety 36–45%, mężczyźni 42–50%] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy poniżej normy	25 (96,2%) 0 (0%) 1 (3,8%)
stężenie hemoglobiny [norma: kobiety 12,3–15,3 g/dl, mężczyźni 14,0–17,5 g/dl] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy poniżej normy	25 (96,2%) 0 (0%) 1 (3,8%)
stężenie żelaza w surowicy [norma 9–28 $\mu\text{mol}/l$ ] ( $n = 21$ )	prawidłowy powyżej normy poniżej normy	10 (47,6%) 10 (47,6%) 1 (4,8%)
stężenie kreatyniny w surowicy [norma 53–120 $\mu\text{mol}/l$ ] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy	24 (92,3%) 2 (7,7%)
stężenie glukozy w surowicy [norma 3,6–5,55 mmol/l] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy	23 (88,5%) 3 (11,5%)
stężenie bilirubiny w surowicy [norma 0–17 $\mu\text{mol}/l$ ] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy	25 (96,2%) 1 (3,8%)
aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy [norma 5–40 U/l] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy	7 (26,9%) 19 (73,1%)
aktywność aminotransferazy asparaginianowej w surowicy [norma 5–37 U/l] ( $n = 26$ )	prawidłowy powyżej normy	6 (23,1%) 20 (76,9%)
aktywność $\gamma$ -glutamylotransferazy w surowicy [norma 9–32 U/l] ( $n = 16$ )	prawidłowy powyżej normy	3 (18,7%) 13 (81,3%)
aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy [norma 60–175 U/l] ( $n = 6$ )	prawidłowy powyżej normy	0 (0%) 6 (100%)

W analizowanej grupie chorych wszyscy prezentowali typowe zmiany skórne dla PCT w postaci pęcherzy i nadżerek w miejscach odsoniętych, wzmożonej urażalności skóry czy hipertrychozy. Należy jednak pamiętać, że obraz kliniczny zmian skórnych w PCT może być nie do odróżnienia od zmian towarzyszących rzadszym typom porfirii – porfirii mieszanej i koproporfirii dziedzicznej [4]. Analizując szczegółowo wyniki zaburzeń metabolizmu porfiryń, autorom wydaje się, że u 2 pacjentów, u których nie stwierdzono zwiększonego wydalania uroporfiryń z moczem, natomiast obserwowano zwiększone stężenie kwasu  $\delta$ -aminolewulinowego i porfobilinogenu w moczu, rozpoznanie PCT jest wątpliwe i ostateczna diagnoza, mimo braku objawów narządowych, powinna być poparta badaniami genetycznym lub oceną stężenia poszczególnych enzymów biorących udział w metabolizmie porfiryń.

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa [3, 4, 7–9] większość analizowanych przypadków PCT miała charakter sporadyczny. Jedynie u połowy badanych ustalono prawdopodobny czynnik środowiskowy, odpowiedzialny za ujawnienie choroby i najczęściej było nim nadużywanie alkoholu. Należy jednak zaznaczyć, że wśród badanej grupy u żadnego pacjenta nie wykonano oceny mutacji w genie odpowiedzialnym za hemochromatozę. Ostatnio coraz częściej podkreśla się, że jest to jeden z kluczowych czynników predysponujących do ujawnienia PCT, a częstość mutacji w obrębie tego genu wśród pacjentów z PCT może sięgać w niektórych populacjach nawet ponad 70% [10–13]. Zgodnie z wiedzą autorów nie badano dotąd populacji polskich pacjentów z PCT pod kątem nosicielstwa mutacji w obrębie genu odpowiedzialnego za hemochromatozę. Biorąc jednak pod uwagę wyniki pracy analizującej czeską populację pacjentów z PCT, gdzie mutacje w obrębie genu hemochromatozy były stwierdzane u 70% chorych [13], można przypuszczać, że w polskiej populacji odsetek ten także będzie znaczący. Chociaż mutacje w genie hemochromatozy nie tłumaczą w pełni zaburzeń gospodarki żelazowej występujących w PCT, to wykazano, że homozygoty z mutacją C282Y w genie hemochromatozy nie odpowiadają na leczenie chlorochiną i pacjenci tacy powinni być w pierwszym rzucie leczeni za pomocą upustów krwi [14]. Ocena mutacji w obrębie genu hemochromatozy nie tylko pozwala na określenie prawdopodobnej przyczyny ujawnienia PCT, ale także może być pomocna w ustaleniu strategii leczniczej. W związku z tym badanie mutacji w obrębie genu hemochromatozy powinno być wprowadzone do grupy badań rutynowo wykonywanych u wszystkich pacjentów z PCT. Sugeruje się ponadto, że mutacje w obrębie genu hemochromatozy mogą być związane z wystąpieniem cukrzycy typu 2 [15]. Zjawisko to może być odpowiedzialne za częstsze występowanie wśród pacjentów z PCT upośledzonej tolerancji glukozy i insulinooporności [16, 17]. Pełnoobjawowa cukrzyca dotyka ok. 15% chorych na PCT [8, 9], co również znalazło potwierdzenie w analizowanej w obecnej pracy grupie chorych. Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, zaleca

się monitorowanie gospodarki cukrowej u pacjentów z PCT w celu wczesnego wykrycia cukrzycy i wdrożenia odpowiedniego leczenia przeciwcukrzycowego.

Należy ponadto pamiętać, aby u każdego pacjenta z PCT dokładnie ocenić gospodarkę żelazową i regularnie monitorować ją podczas leczenia. Zmniejszenie stężenia żelaza w organizmie prowadzi z reguły do istotnej poprawy lub całkowitego ustąpienia zmian klinicznych PCT. Przetładowanie żelazem może hamować aktywność dekarboksylazy uroporfirinogenu wskutek generacji wolnych rodników, które bezpośrednio mogą hamować aktywność enzymatyczną bądź też powodować oksydację uroporfirinogenu do uroporfiryny, która nie jest już substratem dla dekarboksylazy uroporfirinogenu [15]. Ciekawe wydają się także wyniki oceny stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy. Chociaż badanie to wykonano zaledwie u 6 chorych, to u wszystkich ocenionych osób obserwowano zwiększone stężenie tego enzymu. Co więcej, w jednym przypadku stężenie wszystkich pozostałych enzymów wątrobowych było prawidłowe, a w dalszych dwóch obserwowano jedynie zwiększone stężenie transferazy asparaginianowej. Można zatem sugerować, że ocena stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy może być cennym uzupełnieniem rutynowej diagnostyki biochemicznej u pacjentów z PCT.

## Wnioski

Podsumowując, można potwierdzić, że zmiany skórne w PCT najczęściej lokalizują się na odsoniętych częściach ciała. W diagnostyce przesiewowej pacjentów z podejrzeniem PCT wykorzystane może być badanie fluorescencji moczu w lampie Wooda. Z uwagi na możliwość współistnienia PCT z cukrzycą i hemochromatozą u pacjentów z PCT należy rozszerzyć diagnostykę laboratoryjną o dokładną ocenę glikemii i gospodarki żelazowej oraz o badania genetyczne w poszukiwaniu mutacji w genie hemochromatozy.

## Piśmiennictwo

1. Gunther H. Bedeutung der Haematoporphyrinurie in der Physiologie und Pathologie. *Ergeb Allgemein Pathol Pathologisch Anat* 1922; 20: 608-764.
2. Waldenström J. Studien ueber Porphyrie. *Acta Med Scand* 1937; 82 (Suppl): 1-254.
3. Flakiewicz B, Dąbrowska E, Jabłońska-Kaszewska I. Porfirią skórna późna – nowe spojrzenie na patogenezę i terapię. *Wiad Lek* 1997; 50: 106-11.
4. Bulat V, Lugović L, Situm M, et al. Porphyria cutanea tarda as the most common porphyria. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15: 254-63.
5. Rimington C. Quantitative determination of porphobilinogen and porphyrins in urine and porphyrins in faeces and erythrocytes. *Broadsheet No 70, Association of Clinical Pathologists*, 1971.

- 6. Magnus IA, Wood M. X-porphyrins and the porphyrias. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 105-14.
- 7. Sweeney GD, Jones KG. Porphyria cutanea tarda: clinical and laboratory features. *Can Med Assoc J* 1979; 120: 803-7.
- 8. Grossman ME, Bickers DR, Poh-Fitzpatrick MB, et al. Porphyria cutanea tarda. Clinical features and laboratory findings in 40 patients. *Am J Med* 1979; 67: 277-86.
- 9. Rossmann-Ringdahl I, Olsson R. Porphyria cutanea tarda in a Swedish population: risk factors and complications. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 337-41.
- 10. Stuart KA, Busfield F, Jazwinska EC, et al. The C282Y mutation in the haemochromatosis gene (HFE) and hepatitis C virus infection are independent cofactors for porphyria cutanea tarda in Australian patients. *J Hepatol* 1998; 28: 404-9.
- 11. Tannapfel A, Stölzel U, Köstler E, et al. C282Y and H63D mutation of the hemochromatosis gene in German porphyria cutanea tarda patients. *Virchows Arch* 2001; 439: 1-5.
- 12. Skowron F, Bérard F, Grézard P, et al. Role of the hemochromatosis gene in porphyria cutanea tarda. Prospective study of 56 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 600-4.
- 13. Kratka K, Dostalickova-Cimburova M, Michalikova H, et al. High prevalence of HFE gene mutations in patients with porphyria cutanea tarda in the Czech Republic. *Br J Dermatol* 2008; 159: 585-90.
- 14. Stölzel U, Köstler E, Schuppen D, et al. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 2003; 139: 309-13.
- 15. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1187-91.
- 16. Calcinaro F, Basta G, Lisi P, et al. Insulin resistance in porphyria cutanea tarda. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 393-9.
- 17. Mengistu M, Gebreselassie F, Tsega E. Glucose tolerance in adult Ethiopian patients with liver disease and porphyria cutanea tarda. *Ethiop Med J* 1989; 27: 107-14.
- 18. Dereure O, Jumez N, Bessis D, et al. Measurement of liver iron content by magnetic resonance imaging in 20 patients with overt porphyria cutanea tarda before phlebotomy therapy: a prospective study. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 341-5.

### Załącznik 1

#### PORFIRIA SKÓRNA PÓŹNA – ANKIETA

1. Inicjały: .....

2. Wiek: .....

3. Płeć:        męska            żeńska

4. Wiek zachorowania: .....

5. Długość trwania choroby: .....

6. Częstość hospitalizacji/rok: .....

7. Czynniki odpowiedzialne za rozwój choroby:

- alkohol:           długość uzależnienia (lata): .....
- ilość spożywanego alkoholu/tydzień: .....
- leki hepatotoksyczne    barbiturany
- leki psychotropowe (jakie?): .....
- estrogeny
- sulfonamidy
- inne (jakie?): .....
- wirusy hepatotropowe    zapalenie wątroby typu B
- zapalenie wątroby typu C
- inne (jakie?): .....
- inne (jakie?): .....

8. Wywiad rodzinny: .....

9. Wywiad zawodowy: .....



10. Czas od wyst6pienia objaw6w do rozpoznania choroby: .....

11. Objawy sk6rne:

Lokalizacja	grzbiety r6k	przed- ramiona	ramiona	twarz	dekolt	łysina	inne
<input type="checkbox"/> pęcherze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> nadżerki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> przebarwienia pozapalne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> blizny	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> prosaki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> zmiany twardzinopodobne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> krzaczaste brwi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> owłosienie na czole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> nadmierna wrażliwość na s6l6nce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> nadmierna urażalność sk6ry	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> zapalenie spoj6wek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> inne (jakie?): .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Choroby wsp6tistniej6ce:

- cukrzyca  przewlekła niewydolność nerek  
 inne (jakie?): .....

13. Badania laboratoryjne:

Kolor moczu: .....  kolor moczu w lampie Wooda: .....  
Mocz: stęzenie uroporfiryn: ..... urobilinogenu: .....  
kwasu δ-aminolewulinowego ALA: .....  
Kał: stęzenie koproporfiryn: ..... uroporfiryn: .....  
Zawartość porfiryn w erytrocytach: .....  
Badanie immunopatologiczne sk6ry: .....  
.....  
Krew obwodowa: hemoglobina: ..... hematokryt: ..... erytrocyty: .....  
płytki krwi: ..... krw. białe: .....  
neutrofile: ..... eozynofile: ..... bazofile: .....  
limfocyty: ..... monocyty: .....  
Surowica: stęzenie żelaza: ..... TIBC: ..... UIBC: ..... wysycenie: .....  
Kreatynina: ..... bilirubina: ..... GOT: ..... GPT: ..... GGTP: .....  
Fosfataza alkaliczna: .....  
Glukoza: ..... profil cukru: .....  
Inne odchylenia: .....  
USG:  hepatomegalia  splenomegalia

14. Leczenie:

- upusty krwi: .....  
 arechina: .....  
 fotoprotekcja: .....  
 inne (jakie?): .....