

Porphyria cutanea tarda

MUDr. Hana Mičaníková

Kožní oddělení Fakultní nemocnice v Ostravě

Porphyria cutanea tarda je i přes svůj častý výskyt v rámci diferenciální diagnózy mnohdy opomíjena. Neléčená může vést k rozvoji závažných komplikací v podobě jaterního poškození až hepatocelulárního karcinomu. Cílem článku je proto připomenout problematiku této jednotky, zejména její diagnostický algoritmus a terapii s popisem typického případu.

Klíčová slova: porphyria cutanea tarda, porfyriny, hydroxychlorochin.

Porphyria cutanea tarda

Porphyria cutanea tarda is often neglected in the differential diagnosis despite of its frequent occurrence. Untreated porphyria cutanea tarda can lead to serious complications in form of a hepatic lesion up to the hepatocellular carcinoma. Purpose of this article is to remind of the issue of this pathological unit, especially its diagnostic algorithm and therapy with a description of the typical case.

Key words: porphyria cutanea tarda, porphyrins, hydroxychloroquine.

Dermatol. praxi 2015; 9(3): 134–136

Úvod

Porphyria cutanea tarda je metabolické onemocnění způsobené vrozenou nebo získanou poruchou funkce enzymu uroporfyrogen-dekarboxylázy, katalyzující biosyntézu hemu. Nejčastější forma porfyrie typicky postihuje muže středního věku. Klinické projevy jsou způsobeny hromaděním uroporfyrinů v kůži, játrech, séru, stolici a moči, čehož se využívá v diagnostice. Cílem léčby je snížení množství porfyrinů v organizmu.

Popis případu

Pacient, 39letý muž, byl přijat na kožní oddělení k diagnostice a terapii puchýřnatých projevů na dorzech rukou, předloktích a obličeji.

Byl zdrav, trvale neužíval žádné léky, pouze potravinové doplňky (ostropestřec). Neudával žádnou alergii, nekuřák, pracoval jako mostař.

První obtíže se objevily na podzim roku 2013, jednalo se o drobné, ostře ohraničené vezikuly vyplněné serózní tekutinou na dorzech rukou a předloktích. Po týdenním přetrvávání obtíží došlo ke spontánní regresí a vyhojení atrofickou jizvou. Obtíže exacerbaly v červnu 2014 po alkoholovém excessu, nově se projevy tvořily i v obličeji, zejména na čele, sliznice postiženy nebyly. Krátkodobou regresí projevů navodila aplikace kortikosteroidních extern s obsahem antibiotik.

K zjištění diagnózy byla provedena série vyšetření: laboratorní screening s nálezem elevací hladin jaterních enzymů (ALT, AST, ALP, GMT) a zvýšené sérové hladiny železa. Ultrazvukové vyšetření břicha nepotvrdilo zjevné patomorfologické změny jater. V probatorní kožní excizi byla zachycena subepidermální, buněčně chudá bula se zachovalou dermální hranicí

a tvarem dermálních papil. Diagnózu porfyrie cutanea tarda jednoznačně potvrdily zvýšené celkové porfyriny ze sběru moče za 24 hodin, 1 648 µg/l (norma 1–200 µg/l) a ve vzorku stolice 572 µmol/kg (norma 0–200 µmol/kg) zasláné do hepatologické laboratoře Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Dále bylo v moči procentuálně zvýšené zastoupení uroporfyrinu, pentakarboxyporfyriu a heptakarboxyporfyriu, ve stolici pak elevace koproporfyriu, pentakarboxyporfyriu, hexakarboxyporfyriu a heptakarboxyporfyriu.

Po komplexním očním vyšetření s nálezem odpovídajícím věku byla nasazena celková terapie Plaquenilem (hydroxychlorochin-sulfát) v dávce 100 mg/den. Bylo prováděno ošetřování externy s ředěnými kortikosteroidy s obsahem antibiotik. Od nasazení celkové terapie a při dodržování režimových opatření (jaterní dieta, striktní fotoprotekce, abstinence od alkoholu) se nové projevy netvořily. Při kontrole stavu po dvou týdnech od propuštění se na dorzech rukou a čele objevil nový výsev vezikul. Pacient přiznal, že si ordinovanou léčbu doma sám vysadil. Při dodržování terapie, fotoprotekce a životosprávy již k nové erupci u pacienta nedošlo.

Diskuze

Při popsání klinických projevech připadají v rámci diferenciální diagnózy v úvahu jiné formy porfyrií – hereditární koproporfyrie, porphyria variegata a také mírné formy hepatoerythropoetické a kongenitální erythropoetické porfyrie. Dále také pseudoporfyrie vznikající při renální nedostatečnosti nebo vyvolané medikamentózně (nesteroidní antirevmatika, tetracykly). Je také třeba vyloučit sklerodermii a puchýřnatá

Obrázek 1. Eroze s krustami, vezikula na dorzu ruky



Obrázek 2. Eroze s krustami, atrofické jizvy, hypopigmentace na předloktí



autoimunitní onemocnění pemfigus, pemfigoid a epidermolysis bullosa acquisita (1, 2).

Porphyria cutanea tarda (PCT) patří mezi chronické hepatální porfyrie s kožní manifestací. Výskyt se v České republice odhaduje na 1 případ na 5 000 obyvatel. Tedy podstatně více než v jiných zemích, což je dáno častým abúzem alkoholu. Vyšší incidenci lze taktéž nalézt v oblastech s vysokým výskytem infekce hepatitidy C, například v rámci Evropy ve Středomoří (6, 4).

Podkladem tohoto onemocnění je inaktivace nebo deficit uroporfyrogen-dekarboxylázy (UROD), polypeptidu kódovaného jedním genem lokalizovaným na chromozomu 1p34.

Rozlišujeme 3 typy PCT, v některých literárních pramenech se zvlášť klasifikuje 4. typ, toxická neboli symptomatická PCT (1, 3, 4).

Typ I (sporadická PCT, 75 % případů) – enzymový deficit je získaný, dochází k inhibici dosud normálně funkčního UROD enzymu v jaterní tkáni.

Typ II (familiární PCT, 25 % případů) – autozomálně dominantně dědičný enzymový defekt spojený s mutací genu kodujícího UROD enzym ve všech buňkách. Homozygotní forma je příčinou duální, hepatoerytropoetické porfyrie. K manifestaci porfyrie dochází pouze při poklesu aktivity enzymu pod 75 %, proto je penetrance této formy v rámci rodinné anamnézy nižší než 7%.

Typ III – vzácný, dědičný enzymový defekt lokalizovaný pouze v hepatocytech.

Typ IV (toxická, symptomatická PCT) – UROD enzym inhibují halogenované aromatické uhlovodíky, typicky u pracovníků s herbicidy (3, 4).

Při deficitu UROD enzymu se v plazmě akumulují hydrosolubilní uroporfyriny, které difundují do dermis. Fialové světlo s maximem vlnové délky 408 nm dokáže molekulu uroporfyriu excitovat. Takto excitovaná molekula porfyriu pak může interagovat s molekulárním kyslíkem za vzniku hydroxylového radikálu. Ten poškozuje tkáň jak přímo, tak nepřímo aktivací komplementu, aktivací degranulace žírných buněk a metaloproteináz v dermální matrix. Tato fototoxická reakce vyvolává lýzu buněk v superficiální dermis vedoucí k tvorbě puchýřů (1, 3).

Mezi rizikové faktory rozvoje PCT obecně řadíme stavy predisponující k inhibici UROD enzymu, mezi které patří alkohol, hepatitida C, léčba estrogeny, hemochromatóza. Méně časté rizikové faktory jsou hemodialýza, HIV infekce, non-insulin dependentní diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, dermatomyozitida, hepatitida A a B, sideroblastická anémie, thalasémie, hematologické malignity (2, 3, 4).

Klinické kožní příznaky PCT se většinou omezují na fotopredilekční lokality, zejména dorza rukou a předloktí, obličej a šíji. Po insolaci se zde vytváří puchýře a buly, pozorujeme také zvýšenou vulnerabilitu kůže. V průběhu hojení erozí vznikají atrofické jizvy, ve křtici s projevy jizvící alopecie, posuny pigmentu ve smyslu hypo- a hyperpigmentací, někdy imitující chloazma. V okolí jizev se objevují milia. Hojení zpravidla trvá několik týdnů, v insolačních lokalitách můžeme dále zastihnout hypertrichózu, akceleraci solární elastózy, vzácně vidáme onycholýzu nehtových plotének.

U menšiny osob můžeme pozorovat atypické projevy PCT s břidlicovou difúzní pigmentací bez vezikul a bul (melanodermická forma PCT), nebo se vznikem rozsáhlých sklerodermiformních ploch (sklerodermiformní forma PCT), (1, 2, 3, 7). Sklerodermiformní forma (pseudosklerodermie, morphea-like forma), imituje změny při systémové sklerodermii, kožní projevy mohou i kalcifikovat, vzácně způsobit sklerodaktýlii a jizvící konjunktivitidu (1, 3).

Typickým doprovodným příznakem PCT je tmavé zbarvení moče. Někdy kožní projevy doprovází chronická konjunktivitida, různý stupeň jaterního postižení až hepatocelulární karcinom, vzácněji polyneuritida (1, 3, 6).

Histopatologicky nacházíme typicky subepidermálně lokalizovanou bulu s girlandovitými dermálními papilami a chudým zánětlivým infiltrátem. Okolo cév nalézáme PAS pozitivní depozita fibrilárního glykoproteinu a reduplikaci bazální membrány. V imunofluorescenční mikroskopii pozorujeme depozita IgG (vzácněji IgM protilátek), depozita fibrinogenu a komplementu. U sklerodermiformní PCT je histologický obraz nerozpoznatelný od jiných forem sklerodermií (1, 2, 3).

Mezi základní vyšetřovací metody u PCT patří vyšetření porfyrinů v ranní moči a ve sběru moči za 24 hodin, včetně stanovení hladiny jaterních enzymů (5). Jaterní enzymy, zejména transaminázy, jsou zvýšené. Pro PCT je typický vysoký odpad celkových porfyrinů ve sběru moči za 24 hodin, při normálních hladinách kyseliny delta-aminolevulové a porfobilinogenu v čerstvé ranní moči. Frakcionací porfyrinů vysoce účinnou kapalinovou chromatografií zjistíme zvýšené hladiny uroporfyrinů a vyšší hladiny karboxylových kyselin porfyrinů (hepta-, někdy hexa- a pentakarboxylové kyseliny porfyrinů) (3, 5, 6).

Mezi doplňující metody řadíme vyšetření porfyrinů ve stolici, ve které se akumulují isokoprofyriny. Stěžejní je toto vyšetření u renálně selhávajících pacientů. Dále můžeme stanovit emisní maxima plazmatických porfyrinů spektrofotometrií, pro PCT je patognomická vlnová délka 615–620 nm (3, 5).

V rámci terapie se snažíme eliminovat rizikové faktory. Estrogenovou terapii ukončujeme na více než 2 roky, popřípadě přecházíme z perorální na transdermální formu podání. Nutná je přísná abstinence od alkoholu, jaterní dieta a terapie hepatitidy C, pokud je prokázána. Taktéž je nezbytná důsledná fotoprotekce sunscreensy s oxidem zinku, dioxidem titania, oxidem železa, použitím ochranných oděvů, folií s vhodným filtrem do oken (1, 3, 5).

Celková terapie v současné době nabízí tři možnosti:

- I. Venepunkce – pravidelné odpuštění 200 až 500 ml, na začátku léčby ve dvoutýdenních, později ve čtyřtýdenních intervalech. Tato nejstarší léčebná metoda navodí remisi prakticky u všech pacientů (4, 6).
- II. Nízké dávky antimalarik – působí zvýšenou exkreci uroporfyriu do žluče, tento mechanismus není dosud zcela objasněn. Optimální dávkování je 125 až 250 mg chlorochinu 2x týdně. Klinická remise nastává během 6 měsíců, biochemická po 6–15 měsících léčby. Při užívání hydroxychlorochinu 200 mg 2x týdně nebo 50–100 mg denně lze remisi navodit rychleji. Vyšší dávky antimalarik jsou potenciálně nebezpečné a mohou vést k rozvoji akutní hepatitidy a retinopatie (3, 5, 7).
- III. Desferoxamin – mechanismem účinku je chelační vyvázání porfyrinů s desferoxaminem. Chelát je schopen nejrychleji navodit remisi, nevýhodou je vyšší cena. Využívá se zejména u pacientů s renálním selháváním pro jejich anémii (3, 5).

Závěr

Porfyria cutanea tarda je onemocnění metabolismu hemu, které může působit diagnostické rozpaky a terapeutické obtíže. Anamnestická data a klinický obraz obvykle vedou ke stanovení správné diagnózy, kterou podpoříme laboratorními a histologickými vyšetřeními.

Námi popsáný případ demonstruje typický sporadický typ PCT, který byl u pacienta vyvolán nadměrnou konzumací alkoholu. Nadbytek alkoholu zvyšuje porfyrii v rámci stimulace syntázy kyseliny δ -aminolevulové. V léčbě jsme využili nízké dávkovaný hydroxychlorochin v kombinaci s režimovými opatřeními (přísná alkoholová abstinence, jaterní dieta a fotoprotekce).

Při diagnostice porfyrií je důležité dodržet preanalytická omezení, neboť porfyriny jsou molekuly velmi nestabilní, citlivé na světlo, okolní teplotu i čas odběru. Z tohoto důvodu by vzorky měly být odebírány do nádob a zkumavek zabalených do alobalu a zpracovány co nejrychleji (4).

Jako marker aktivity onemocnění slouží stanovení celkové koncentrace porfyrinů v moči. Při diagnostice je důležité vždy pátrat po jiných systémových chorobách predisponujících k PCT a po závažných jaterních onemocněních. Pravidelně kontrolujeme jaterní funkce, metabolismus železa, krevní obraz a s odstupem času opakujeme vyšetření na hepatitidy. U pacientů s vysokým rizikem jaterní malignity v pravidel-

ných intervalech provádíme sonografické vyšetření jater a odběr alfa-fetoproteinu.

U hemodialyzovaných pacientů se můžeme setkat se zvýšenými hodnotami porfyrinů v séru, mluvíme o pseudoporfyrii. K odlišení od pravé porfyrie poslouží právě pozitivní nález isokoproporfyriu ve stolici (4, 3).

Velmi brzkého a uspokojivého léčebného efektu lze dosáhnout při kombinaci léčby antimalariky s venepunkcí. V praxi bývá většinou upřednostňována monoterapie antimalariky, venepunkci preferujeme u pacientů neodpovídajících na léčbu antimalariky, s vysokou hladinou

sérového feritinu, u pacientů s hemochromatózou a aktivní hepatitidou C.

Literatura

1. Goldsmith LA, Kat SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, eighth edition, The McGraw-Hill Companies, 2012; 132: 1538–1556.
2. Bologna L, Jorizzo J, Schaffer JV. Dermatology, third edition, Elsevier Saunders, 2012; 49: 717–722.
3. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. Rook's dermatology, eighth edition, Blackwell Publishing Ltd., 2010; 59: 59.1–59. 15.
4. Vítek L. Diagnostika porfyrické nemoci – část 1, FNOS, 2008; 18(1): 52–55.
5. Vítek L. Diagnostika porfyrické nemoci – část 2, FNOS, 2008; 18(2): 23–28.

6. Matásek P. Porfyrická choroba, PM, Novinky v hematologii 2001; 8: 878.

7. Novotný F, a kol. Vybrané kapitoly z dermatovenerologie, 1. vydání, Praha, 1985, SPN.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 3. 4. 2015

MUDr. Hana Mičániková

Kožní odd. FN v Ostravě

17. listopadu 1 790,

708 52 Ostrava-Poruba

hana.micanikova@fno.cz
