

Patricija Tomše<sup>1</sup>, Valerija Balkovec<sup>2</sup>

## Porfirija kutanea tarda: analiza bolnikov, zdravljenih v Splošni bolnišnici Novo Mesto v letih 1992–2022

*Porphyria Cutanea Tarda: An Analysis of Patients Treated at the Novo Mesto General Hospital in the 1992–2022 Period*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: porfirija kutanea tarda, sprožilni dejavniki, spremljanje bolnikov, hemokromatoza, klorokin, flebotomija

Porfirije so redke bolezni, ki so posledica zmanjšane aktivnosti posameznih encimov v verigi izgradnje hema. Najpogostejša med njimi je porfirija kutanea tarda. Gre za kronično jetrno porfirijo, pri kateri je okvarjen encim uroporfirinogen dekarboksilaza, kar povzroči kopičenje porfirinov v različnih organih, zlasti v jetrih in koži. Na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, opazimo v začetku poteka bolezni mehurje, kasneje hiperpigmentacije in včasih tudi brazgotine. Prizadetost jeter se kaže na različne načine, lahko asimptomatska le s povišanimi jetrnimi testi, sega pa vse do jetroceličnega karcinoma. Povprečna starost ob nastopu simptomov je 50 let. Bolezen je nekoliko pogostejša pri moških. Za pojav kliničnih simptomov so poleg delnega pomanjkanja uroporfirinogen dekarboksilaze potrebni dodatni sprožilni dejavniki. Najpomembnejši dejavnik je izpostavitve ultravijoličnim žarkom. Ostali dejavniki vključujejo zvišano raven železa v serumu, zlorabo alkohola in nikotina, okužbo z virusom hepatitisa C, mutacije v genu za hemokromatozo, uživanje hormonske kontracepcije, zastrupitev in okužbo s HIV. Zdravljenje vključuje zaščito pred soncem, preprečevanje dejavnikov tveganja, flebotomijo in sistemsko zdravljenje z nizkimi odmerki antimalarikov. Po doseženi remisiji ostaja možnost ponovitve, zlasti če dejavniki tveganja niso ustrezno nadzorovani.

### ABSTRACT

KEY WORDS: porphyria cutanea tarda, triggering factors, patient monitoring, hemochromatosis, chloroquine, phlebotomy

Porphyrias are rare diseases resulting from the reduced activity of individual enzymes in the heme synthesis chain. The most common one is porphyria cutanea tarda. It is a chronic hepatic porphyria in which the enzyme uroporphyrinogen decarboxylase is defective, which causes the accumulation of porphyrins in various organs, especially in the liver

<sup>1</sup> Patricija Tomše, dr. med., Oddelek za dermatovenerologijo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; patricija.tomse@gmail.com

<sup>2</sup> Prim. mag. Valerija Balkovec, dr. med., Oddelek za dermatovenerologijo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

and skin. Blisters, later hyperpigmentation, and sometimes scars are observed on areas of the skin that are exposed to the sun. Liver involvement can be manifested in different ways, from asymptomatic only presenting with elevated liver tests to hepatocellular carcinoma. The average age at the onset of symptoms is 50 years; it occurs slightly more often in men. For clinical symptoms to appear, triggering factors are required, in addition to a partial deficiency of the uroporphyrinogen decarboxylase. The most important factor is exposure to ultraviolet rays. Other factors include elevated serum iron levels, alcohol and nicotine abuse, hepatitis C virus infection, mutations in the hemochromatosis gene, the use of hormonal contraception, poisoning, and HIV infection. Therapy includes sun protection, the prevention of risk factors, phlebotomy, and systemic treatment with low-dose antimalarials. After achieving remission, the possibility of recurrence remains, especially if risk factors are not adequately controlled.

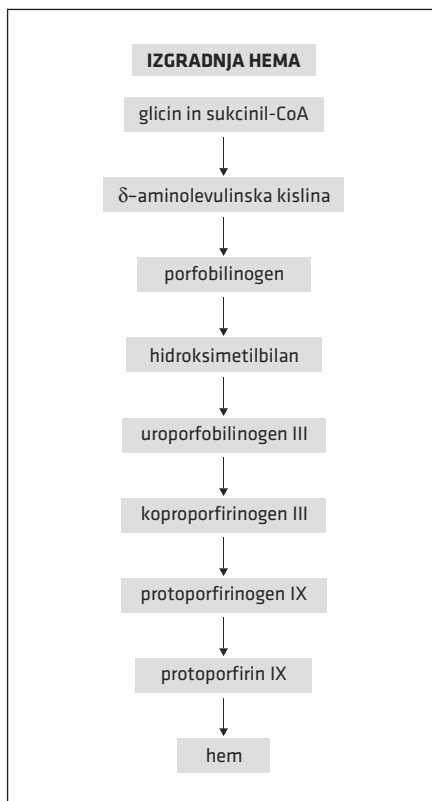
## UVOD

Porfirije so raznovrstna skupina prirojenih ali pridobljenih bolezni, za katere je značilno bolezensko kopičenje različnih porfirinov in njihovih predstopenj v tkivih in telesnih tekočinah. Prizadeti so predvsem koža in jetra, lahko pa tudi kri, živčevje ter drugi organi (1). Do porfirije pride zaradi nepravilnosti v izgradnji hema, kjer so porfirini pomembni gradniki, hem pa je poglobitna sestavina hemoglobina, mioglobina, citokromov dihalne verige in citokroma P450 (slika 1) (2, 3).

Podedovane ali pridobljene napake v delovanju encimov, ki sodelujejo pri izgradnji hema, povzročajo njihovo neučinkovitost ter kopičenje porfirinov in njihovih predstopenj. Zaradi zmanjšane encimske aktivnosti uroporfirinogen dekarboksilaze (UROD) se kopičijo uroporfirini, predvsem nefiziološki izomer I (1).

Porfirija kutanea tarda (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT) je najpogostejša porfirija. Znana je pod različnimi imeni, npr. simptomatska porfirija, idiosinkratična porfirija, kemična porfirija ali pridobljena jetrna porfirija. PCT je leta 1937 poimenoval Waldenström, da bi poudaril prevladujočo kožno simptomatiko in razmeroma pozen pojav bolezni. Predhodno ime za PCT je bilo kronična hematoporfirija. Tako jo je poimenoval Günther leta 1911 (4).

PCT je kronična jetrna porfirija, pri kateri okvarjen encim UROD povzroči kopičenje uroporfirinov v jetrih in v koži, kar



**Slika 1.** Stopenjski prikaz izgradnje hema. CoA - koencim A (angl. *coenzyme A*).

se klinično kaže z njuno prizadetostjo. Pri 20 % bolnikov je dedna (tipa 2) in se deduje avtosomno dominantno. V večini se pojavlja sporadično (tipa 1) (1, 5).

## EPIDEMIOLOGIJA

Bolezen se pokaže praviloma le pri odraslih ljudeh. Povprečna starost ob izbruhu je 50 let. Pri nekaterih bolnikih z mutacijami UROD ali dednimi mutacijami gena *HFE* (angl. *human homeostatic iron regulator protein*), ki povzročajo hemokromatozo, opazimo zgodnejši pojav. Nekoliko pogosteje se pojavi pri moških. V Sloveniji nimamo sistematične ocene stanja bolezni.

O boleznih sicer poročajo po vsem svetu. Prevalenca v ZDA je 1 na 25.000 (7). Na Češkem in Slovaškem je bila prevalenca simptomatske bolezni ocenjena na 1 na 5.000 (4). Norveški center za porfirijo (The Norwegian Porphyria Centre, NAPOS) je v Evropi ocenil prevalenco PCT na 1 na 10.000 (7, 8). PCT ima torej kot najpogostejša vrsta porfirije po vsem svetu incidenco približno 40 novih diagnoz na milijon ljudi na leto (9).

## ETIOLOGIJA

PCT se pojavi pri bolnikih z zmanjšano ali odsotno encimsko aktivnostjo UROD, kar vodi do kopičenja karboksiliranih porfirinogenov, kot je uroporfirinogen. Slednji se oksidirajo v ustrezne porfirine, uroporfirin in heptakarboksil porfirine. Kopičenje teh strupenih spojin v različnih organih, zlasti v jetrih in koži, vodi do kliničnih znakov, ki jih opazimo pri bolnikih, ko je aktivnost UROD nižja od 20 % (6, 8).

Pri PCT tipa 1 so ravni encima UROD normalne z zmanjšano aktivnostjo, omejeno na jetra, verjetno zaradi zaviralca UROD in dejavnikov občutljivosti. Pri tipu 2 gre za zmanjšanje encimske aktivnosti v vseh celicah za 50 %. Ker le 20-% aktivnost encima UROD zadostuje za vzdrževanje fiziološkega delovanja, je za izražanje simptomov potrebna prisotnost okoljskih dejavnikov ali

zaviralec UROD. To pojasnjuje, zakaj je večina nosilcev genov za mutacijo UROD asimptomatskih (6, 8).

Bolezen običajno sprožijo t. i. porfirinogene snovi (npr. alkohol, estrogeni), zastrupitve s polikloriranimi ciklični ogljikovodiki (npr. heksaklorobenzen), ultravijolično (UV) sevanje in drugo, kar sproži zmanjšano delovanje encima UROD (1, 7, 9, 10).

## Alkohol

Približno 80 do 90 % bolnikov s PCT ima zgodovino prekomernega uživanja alkohola. Uživanje alkohola poslabša PCT z zaviranjem porfobilinogen sintaze, UROD, koproporfirinogen oksidaze in ferokelataze. Hkrati pa poveča aktivnost  $\delta$ -aminolevulininske kisline sintaze in porfobilinogen deaminaze, ki so glavni encimi, katerih aktivnost določa hitrost celotne presnovne poti hema. To vodi v kopičenje fotoaktivnih spojin porfirinov, ki povzročijo, da koža postane fotosenzitivna. Kronični uživalci alkohola imajo zavrto eritropoezo in povečano vsrkavanje železa, kar še poslabša že tako visoke vrednosti železa v telesu, ki so posledica PCT (8, 10).

## Železo

Bolniki s PCT imajo povišane vrednosti železa (ter posledično povišane vrednosti feritina) v serumu zaradi okvare hepcidina ali zaradi dedne hemokromatoze, povzročene z mutacijo gena *HFE*. Skoraj vsi imajo višek jetrnega železa, višek železa v serumu pa ima približno 50 % bolnikov (10).

## Hemokromatoza

Hemokromatoza je avtosomno recesivna dedna motnja v presnovi železa, pri kateri gre za povečano vsrkavanje s kopičenjem železa v tkivih ob sicer normalni prehrani. Železo se zaradi mutacije gena *HFE* prekomerno vsrkava iz črevesja in kopiči v parenhimskih organih, vključujoč jetra. Bolnike s PCT bi morali pregledati za mutacije gena *HFE*, saj je dedna hemokromatoza lahko osnovni vzrok bolezni (10).

## Estrogeni

Povečana uporaba estrogenov v kontraceptivih, pri hormonskem nadomeščanju pri pomenopavzalnih ženskah in pri hormonskem zdravljenju za moške s karcinomom prostate je bila povezana z izražanjem PCT. Mehanizem, s katerim estrogeni povečajo dovzetnost za PCT, ni jasen (4, 10).

## Heksaklorobenzen

Vpliv heksaklorobenzena na nastanek PCT je bil odkrit leta 1950, ko so ga v Turčiji uporabili za konzerviranje pšeničnih semen. Po uživanju semen so ljudje dobili kožne simptome, značilne za PCT (od tod ime kemična porfirija). Kasneje so ugotovili, da heksaklorobenzen zavira UROD, kar povzroči kopičenje uroporfirinov v jetrih (8, 10).

## Virus hepatitis C

Bolniki z virusom hepatitis C (angl. *hepatitis C virus*, HCV) hitreje razvijejo PCT kot tisti brez. Povezava je preko mutacije gena *HFE*. Okužba s HCV lahko povzroči klinične značilnosti PCT tudi z ustvarjanjem reaktivnih kisikovih spojin, ki znižajo vrednosti hepcidina, kar povzroči višek železa. HCV je povezan z obema tipoma PCT. V Južni Evropi je prevalenca HCV-pozitivnih bolnikov s PCT 70 do 90 %, v Severni Evropi, Avstraliji in Angliji pa le 20 %. Najboljša izbira zdravljenja za takšne bolnike je flebotomija, ki tudi zmanjša tveganje za nastanek jetrnoceličnega karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) (10).

## Sladkorna bolezen

Dolgotrajno povišane ravni feritina so samostojen dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni pri bolnikih s PCT. Pri bolnikih, zdravljenih s klorokinom, so opažali znižanje nivoja serumske glukoze (10).

## Virus humane imunske pomanjkljivosti

13 % bolnikov s PCT poroča o okužbi s HIV. Učinek HIV na PCT naj bi bil posledica večje

incidence sočasne okužbe s HCV pri teh bolnikih. HIV je mogoče odkriti v tekočini v mehurjih bolnikov s HIV in PCT (8).

Na nastanek PCT vplivata tudi kajenje in Sjögrenov sindrom. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z drugimi jetrnimi boleznimi (4, 10).

## KLINIČNA SLIKA

Značilna je preobčutljivost kože na UV-žarke in vidno svetlobo. Na predelih, ki so izpostavljeni sončnim žarkom (obraz, tilnik, hrbtišče rok in podlakti), je koža hiperpigmentirana in krhka ter zelo občutljiva na mehanične poškodbe (slika 2). Kožne spremembe nastanejo že ob manjših poškodbah in včasih se lahko okužijo, kar povzroči močno bolečino ter vnetje. Opazimo vodene ali krvave mehurčke (vezikule), erozije, kraste ter depigmentirane ali hiperpigmentirane brazgotine, včasih tudi milije (bunčice, ki nastanejo zaradi zapore izvodila žlez znojnic) na soncu izpostavljenih predelih. Koža je aktinično poškodovana z izraženo aktinično elastoza obraza. Na licih, sencih, prsih in drugje opazimo prekomerno poraščenost (hipertrichoza), ki se pojavi pri več kot 80 % bolnikov (slika 3). Značilne bule se naj-pogosteje pojavijo na hrbtišču rok, lahko pa tudi po obrazu, nogah in stopalih kot zapoznena fotosenzitivnost, zato jih večina bolnikov ne povezuje z izpostavljenostjo soncu. Pojavijo se pri okoli 80 % žensk in 50 % moških s PCT. Ko počijo, za njimi ostanejo atrofični predeli z brazgotino (1, 5, 8-10).

Redko lahko pride do sklerodermičnih sprememb, tj. voščenenih rumeno belih plakov, ki spominjajo na morfeo. Predvsem v področju okoli oči se lahko razvijejo vijolično rdeče sufuzije. Brazgotinska alopecija je tudi eden izmed znakov PCT, in sicer se pojavijo belo rumeni sklerotični plaki z ugreznjeno brazgotino, kar lahko povzroči razpršeno izpadanje las. Pri 27 % žensk je simptom PCT še srbečica na delih telesa, izpostavljenih soncu. Pri ženskah je



**Slika 2.** Kožne spremembe, značilne za porfirijo kutaneo tardo (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT), na sončni svetlobi izpostavljenih predelih kože (hrbtišče rok).



**Slika 3.** Prekomerna poraščenost (hipertrichoza) na bradi bolnice s porfirijo kutaneo tardo (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT).

mogoče opaziti nevirilizirajočo vrsto prekomerne poraščenosti okoli lic, senc in podlakti. V nekaterih primerih je to edina fizična izraženost bolezni (8, 10).

V večini primerov PCT opazimo na UZ nenormalnosti jeter, verjetno zaradi izrazitega kopičenja porfirina v jetrnih celicah. Jetra so praviloma nekoliko povečana. Napredovala jetrna bolezen ob pojavu bolezni je neobičajna, vendar jo lahko opazimo pri starejših bolnikih s ponavljajočo se boleznijo. Bolniki s PCT imajo povečano dolgoročno tveganje za cirozo in HCC. To tveganje lahko ostane tudi po zdravljenju (1, 4).

## DIAGNOSTIKA

Za bolezen je značilna klinična slika pojavnosti sprememb na koži v poletnem času. Diagnozo potrdimo z zvišanimi vrednostmi uroporfirinov v urinu. Vzorec urina bolnikov s PCT se pri osvetlitvi z Woodovo svetilko obarva fluorescentno rožnato. Na naravni svetlobi pa po nekaj urah spremeni barvo v rdeče rjavo (1, 10).

Približno 10 % bolnikov ima sladkorno bolezen, njihovo splošno zdravstveno sta-

nje pa ni posebej spremenjeno. V urinu so velike količine uroporfirinov in manj povečane količine koproporfirinov. Urin je rožnato rjave barve. V krvnem serumu so povišane količine železa s posledično povišanimi vrednostmi feritina, zmanjšanimi albumini in zvečane količine globulinov. Encimski jetrni testi so praviloma patološki. Aktivnost UROD je znižana v eritrocitih in jetrnih celicah (1, 5).

Bolnikova osebna in družinska anamneza sta pomembni predvsem za prepoznavanje sprožilcev bolezni ter izključitev dednih vzrokov (4).

Porfirine lahko določamo tudi v eritrocitih in blatu, kar je lahko predvsem koristno pri bolnikih na hemodializi, saj le-ti izločajo skoraj nič ali minimalno količino urina. V tabeli 1 je predstavljen vzorec kopičenja porfirinov, značilen za PCT (8).

Biopsija kože za diagnozo PCT ni potrebna. Pomaga lahko le pri izključitvi nekaterih drugih kožnih bolezni oz. drugih vrst kožnih porfirij (4, 8).

Histopatološke spremembe, prikazane v tabeli 2, so predvsem v pomoč za izključi-

**Tabela 1.** Vzorec kopičenja porfirinov, značilen za porfirijo kutaneo tardo (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT) (8). ↑ – zvišana vrednost.

Urin	↑ uroporfirin, ↑ koproporfirin, normalen porfobilinogen, normalna δ-aminolevulinska kislina
Blato	↑ uroporfirin, ↑ izokoproporfirin, ↑ protoporfirin
Rdeče krvne celice	normalni uroporfirin, koproporfirin in porfobilinogen
Plazma	↑ uroporfirin

**Tabela 2.** Histopatološke spremembe kože in jeter pri porfiriji kutanei tardi (angl. *porphyria cutanea tarda*, PCT) (8). PAS – histokemijska reakcija z uporabo periodove kisline in Schiffovega reagenta (angl. *periodic acid Schiff reaction*), UV – ultravijolično.

Histopatološki izvid kože	Vidne so subepidermalne bule in debele hialinizirane krvne žile v zgornjem dermisu. Gosenična telesca (angl. <i>caterpillar bodies</i> ) so linearne kroglice, ki se obarvajo PAS-pozitivno, in so prisotna na vrhu mehurjev ter predstavljajo razpadajoče keratinocite in sestavine bazalne membrane. Možna je tudi prisotnost dermalne skleroze, ki je lahko histološko enaka sklerodermiji.
Biopsija jeter	Skupaj s portalnim vnetjem in periportalno siderozo je mogoče opaziti žariščno steatozo in lobularno nekrozo z makrofagi, polnimi pigmenta. Kopičenje porfirinov lahko dokažemo z rdečo avtofluorescenco ob izpostavitvi UV-svetlobi. Acikularni oz. dvolomni igličasti citoplazemski vključki so značilni za porfirijo kutaneo tardo in predstavljajo kopičenje uroporfirina.

tev drugih buloznih dermatoz in za samo diagnozo niso nujne (8).

Ob sumu na PCT je potrebna razširjena laboratorijska diagnostika (11):

- celotna krvna slika,
- raven feritina v serumu, železo, sečnina in kreatinin v serumu (za oceno delovanja ledvic),
- proteinogram,
- hepatogram s koagulogramom, vključno s serumskim bilirubinom, alkalno fosfatazo, transaminazami, albuminom in protrombinskim časom,
- določitev vrednosti porfirinov (v urinu, plazmi ali blatu),
- testiranje na HCV ter HIV,
- genetsko testiranje ob sumu na družinsko obliko PCT,
- radiološke preiskave jeter (UZ trebuha),
- presejanje za HCC po 50. letu starosti ali pri vseh bolnikih z napredovalo jetrno fibrozo ali cirozo (UZ jeter, določitev vrednosti  $\alpha$ -fetoproteina v serumu ipd.) in
- po postavitvi diagnoze se priporoča dvakrat letno spremljanje laboratorijskih testov (celotna krvna slika, feritin, železo, sečnina, kreatinin, hepatogram z določitvijo vrednosti uroporfirinov) ter nadaljevanje z letnimi nadzornimi UZ-pregledi trebuha.

### Diferencialna diagnoza, druge vrste porfirij

V diferencialni diagnozi moramo pomisliti na avtoimunske bulozne dermatoze, bulozno epidermolizo, bulozne oblike impetiga, bulozno obliko fotosenzitivne reakcije na rastline ali druge snovi, fotosenzitivne reakcije na zdravila in na psevdoporfirijo. Naštete bolezni, čeprav so klinično podobne PCT, ne bodo povzročile zvišanja porfirinov in jih je zato mogoče razlikovati od PCT z laboratorijskimi preiskavami (1, 8, 12).

PCT moramo ločiti od ostalih vrst porfirij. Porfirije lahko delimo glede na prevladujoče simptome na akutne in kronične. Prve se kažejo kot ponavljajoči se napadi

bolečin v trebuhu, nevrološki in psihični simptomi. Mednje spadajo akutna ponavljajoča se porfirija, variegatna porfirija in dedna koproporfirija (1, 3). Za kronične porfirije je značilna predvsem kožna prizadetost zaradi preobčutljivosti na UV-svetlobo. Mednje spadata PCT in eritropoetična protoporfirija. Glede na mesto kopičenja porfirinov jih lahko delimo tudi na eritropoetične in jetrne. Motnje v presnovi porfirinov pa lahko sprožijo tudi zastrupitve s svincem ali heksaklorobenzenom (1).

Včasih podobne kožne spremembe vidimo pri dializnih bolnikih in osebah, ki redno uživajo diuretik furosemid, nesteroidna protivnetna zdravila ali tetracikline, vendar porfirini pri njih niso povišani (5).

Zvišanje porfirinov (tako v urinu kot v eritrocitih ali blatu) opazimo tudi pri boleznih jeter in napredovali ledvični bolezni, vendar pri slednjih ne bo značilnih kožnih izražnosti, ki jih opazimo pri bolnikih s PCT (8, 13).

### ZDRAVLJENJE

Bolniku je treba pojasniti vpliv UV-žarkov na potek bolezni. Porfirini se aktivirajo z absorpcijo UV-A in vidnih žarkov, kar v končnem procesu privede do fotoposkodbe medceličnih struktur in posledičnega nastanka mehurjev. Zato je zelo pomembna ustrežna zaščita pred sončno svetlobo. Ta vključuje oblačila, ki pokrivajo roke in noge, ter klobuke s širokimi kraji, neprepustne za svetlobo. Za lokalno zaščito so primerne le mineralne kreme za sončenje. Bolniki se morajo izogibati alkoholu in nikotinu, vsako medicinsko uporabo hormonov pa je treba kritično pregledati (12). Svetuje se jetrna dieta, pri kateri je odsvetovana mastna, pikantna, začinjena hrana, zelo sladke sladice, večje količine svežega sadja, ocvrte jedi, mleko in mlečni izdelki (5). Priporočljiva je zgodnja vključitev gastroenterologa v zdravljenje bolezni, saj je PCT tudi bolezen jeter in številni dejavniki tveganja vplivajo na jetra (11).

Vsi bolniki s PCT, ki imajo aktivne kožne spremembe, morajo poleg zmanjšanja dejavnikov tveganja prejeti primarno zdravljenje za PCT. Na izbiro imamo dve glavni možnosti, in sicer ponavljajočo flebotomijo in/ali nizek odmerek anti-malarika (npr. hidroksiklorokina), ki veljata za učinkovito primarno zdravljenje PCT ter skoraj vedno povzročita popolno remisijo. Obe zdravljenji sta enako učinkoviti in varni. Izkazalo se je, da katero koli izmed teh zdravljenj povzroči hitrejšo izboljšanje kot samo odstranitev dejavnikov tveganja. Če ima bolnik poleg PCT še HCV, je lahko neposredno delujoče protivirusno zdravljenje povezane okužbe učinkovito primarno zdravljenje PCT kot alternativa flebotomiji ali nizkim odmerkom hidroksiklorokina (5, 6, 10, 11, 14).

Izbira med flebotomijo in nizkim odmerkom hidroksiklorokina temelji na klinični sliki, vključno z dejavniki tveganja in stopnjo preobremenitve z železom, skupaj z bolnikovimi željami. Flebotomija je očitno prednostna za posameznike z znaki preobremenitve z železom (npr. znatno povišan serumski feritin ali odkritje dedne hemokromatoze). Hidroksiklorokin je lahko kontraindiciran pri napredovali bolezni jeter, rednem uživanju alkohola ali zdravilih s toksičnim delovanjem na jetra, pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (angl. *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD), luskavici, bolezni mrežnice (razen če jo oftalmolog odobri) in končni stopnji bolezni ledvic (11).

Pri posameznikih z mutacijo UROD in osamljenim zvišanjem porfirina brez aktivnih kožnih sprememb zmanjšamo dejavnike tveganja brez drugih posegov. Raziskave, ki bi ugotovile, koliko od teh posameznikov bo razvilo očitno PCT brez zdravljenja, so pomanjkljive (11). Kozmetično motečo prekomerno poraščenost zdravimo lasersko, saj je lasersko odstranjevanje dlak trenutno najučinkovitejša metoda dolgotrajnega odstranjevanja dlak (12).

## **ANALIZA BOLNIKOV, ZDRAVLJENIH V SPLOŠNI BOLNIŠNICI NOVO MESTO**

Med letoma 1992 in 2022 je bilo v Splošni bolnišnici Novo Mesto z diagnozo PCT (šifra diagnoze E80.1 po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) in sorodnih zdravstvenih problemov (MKB-10)) zdravljenih 43 bolnikov. Po pregledu podatkov se je izkazalo, da sta dva bolnika pravzaprav imela dedno eritropoetično protoporfirijo, pri šestih bolnikih zaradi različnih razlogov (neodzivnost na nadzorne preglede, druga diagnoza, izboljšanje stanja, smrt) dokončna diagnoza PCT ni bila postavljena, pri šestih je šlo za psevdoporfirijo ob kronični hemodializi. Tako smo pri pregledu podatkov upoštevali 29 bolnikov.

Bolnike smo razdelili po spolu, starosti (v kateri se je prvič pojavila PCT), primerjali smo sprožilne dejavnike, čas trajanja simptomov pred postavitvijo diagnoze, ugotavljali, kakšna je bila celotna vrednost uroporfirinov, kakšno je bilo zdravljenje (lokalno in sistemsko), čas trajanja zdravljenja, pri kolikšnem odstotku bolnikov in v kakšnem času je prišlo do morebitne ponovitve bolezni ter ali so bolniki imeli HCV, virus hepatitisa B ali HCC.

Vsi bolniki so prvič prišli na pregled v poletnem času. Po spolu je bilo več obolelih moškega spola, in sicer v razmerju približno 2 : 1 za moške (18 oseb oz. 62,1 %), kar je skladno z literaturo, kjer je navedeno, da za PCT zbolijo več moških kot žensk (1, 5, 6). PCT je običajno kronična ali kronično ponavljajoča se bolezen in se v večini primerov pojavi pri odraslih v srednjih letih od petega desetletja življenja dalje (5, 13). Povprečna starost bolnikov ob postavitvi diagnoze je bila 54,3 leta. Najstarejši bolnik je bil star 75 let, najmlajši pa 25 let. Večina bolnikov je bila starih med 45 in 61 let, kar je skladno s podatki iz literature. Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v raziskavi iz leta 2019, ko je bila mediana starosti ob diagnozi 49 let (razpon od 18 do 71



let) (15). Za sprožitev bolezni je več možnih vzrokov, in sicer bolezen običajno sprožijo t. i. porfirinogene snovi – alkohol, estrogeni, zastrupitve (heksaklorbenzen), UV-sevanje, kajenje itd. (1, 7, 9, 10, 13). Pri naših bolnikih je bil najpogostejši vzrok alkohol – 20 bolnikov oz. 60,6 %. Zaradi pojava bolezni pri sorodnikih (brat in sestra) smo pri dveh bolnicah z genetskim testiranjem dokazali, da je šlo pri njiju za dedno različico PCT (tipa 2). Vzrok za sprožitev je bilo jemanje estrogenskih kontracepcijskih tablet. Pri dveh bolnicah smo na osnovi klinične slike in laboratorijskih izvidov dodatno opravili še biopsijo jeter, ki je pokazala hemokromatozo. Pri ostalih bolnikih pa osnovni sprožilec bolezni ni znan. Diagnoza PCT je bila postavljena s pomočjo anamneze, klinične slike in dokaza zvišanih vrednosti uroporfirinov v urinu (1). Bolniki so zbirali 24-urni urin, v katerem smo nato pregledali vrednosti porfirinov. Povprečna vrednost celotnih uroporfirinov ob postavitvi diagnoze iz 24-urnega urina je bila 5774 nmol (referenčna vrednost 0–300 nmol), pri čemer so vrednosti nihale med 366 in 15.868 nmol. Povprečen čas do postavitve diagnoze je bil 5,9 meseca, kar kaže na hitro postavitve diagnoze ob pojavu prvih kliničnih znakov. Pri tej številki pa je treba imeti v mislih še dejavnike čakalnih dob in samo pozornost bolnikov na pojav simptomov.

Pri vseh bolnikih je bil prvi ukrep zdravljenja intenzivna zaščita pred sončno svetlobo, predvsem z zaščitnimi oblačili, pokrivali ter rokavicami. Potrebna je tudi zaščita pred mehanskimi poškodbami, saj je koža bolnikov s PCT bolj izpostavljena nastankom sprememb, kar posledično poveča možnost okužb. Kožne spremembe so bile zdravljene glede na stopnjo z lokalnimi antibiotičnimi mazili in drugimi pripravki za nego poškodovane kože, občasno pa tudi s kortikosteroidi z dodatkom antibiotika. Pri 24 osebah (72,7 %) je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje z nizkimi odmerki antima-

larikov (klorokin v obliki RESOCHIN® 250-mg filmsko obloženih tablet, in sicer 0,5 tablete dvakrat tedensko). Predlagani odmerki v literaturi je 100 mg hidroksiklorokina dvakrat na teden ali 125 mg klorokina dvakrat na teden (6, 11, 14). Pred vsako uvedbo klorokina so bolniki opravili pregled pri oftalmologu. Povprečen čas zdravljenja je znašal 12,6 meseca, bolnike smo zdravili do prenehanja nastajanja mehurčkov in do klinične ter laboratorijske remisije. Seveda pa je čas zdravljenja odvisen od začetne vrednosti uroporfirinov ter odziva vsakega posameznika na zdravljenje. Vse bolnike smo v času zdravljenja redno nadzorovali (laboratorij in klinični pregled), v povprečju na dva do tri mesece. Tudi po podatkih iz literature je povprečno trajanje zdravljenja 9 do 12 mesecev (13, 16). Pri 11 (33,3 %) bolnikih je bila opravljena flebotomija, ki smo jo izvajali v večini primerov ponavljajoče na dva tedna z odvzemom 300 ml krvi z vbodom z iglo v veno. Ob tem smo redno spremljali vrednosti hemo-globina in železa v serumu. Pri treh osebah je bila zaradi prevelikega znižanja hemoglobina potrebna predčasna ukinitve flebotomije. Čeprav obstajajo različni režimi zdravljenja, je v novejši literaturi na splošno priporočljiv odvzem približno 400 do 500 ml krvi vsaka dva tedna, dokler se mehurčki ne prenehajo pojavljati ter se začne klinična remisija. Upoštevati je treba tudi, da kožni simptomi običajno izzvenijo veliko prej, preden se laboratorijske vrednosti porfirinov normalizirajo (11, 13). PCT se lahko po uspešnem zdravljenju ponovi, zlasti pri bolnikih, ki ponovno začnejo čezmerno uživati alkohol, vendar pogostost ponovitev in povezava z drugimi dejavniki tveganja nista jasni (11). V metaanalizi 12 raziskav iz leta 2018, ki so vključevale 525 bolnikov s PCT, so bile stopnje ponovitev po zdravljenju s flebotomijo ali antimalariki približno med 20 do 35 % v medianem obdobju spremljanja 1 do 11 let (11, 17). Pri nas je do ponovitve

bolezni prišlo pri 14 bolnikih (42,4%), povprečno 2,8 let po zdravljenju. Ponovitev bolezni lahko predvsem predpišemo neizogibanju dejavnikom tveganja (alkohol, kajenje, neuporaba krem za zaščito pred soncem). 15 bolnikov (45,5%) s PCT je bilo zdravljenih bolnišnično, v večini zaradi dodatne diagnostike in ne zaradi težjega kliničnega stanja. Pri vseh bolnikih so bili opravljeni testi na virus hepatitisa B, HCV in virus hepatitisa A. Trije bolniki so preboleli okužbo z virusom hepatitisa A, eden je imel HCV, pri ostalih pa so bili rezultati nereaktivni. En bolnik je imel HCC, ki pa je bil dokazan šele na obdukciji. Vsi bolniki so redno enkrat letno opravili tudi UZ trebuha, sedem izmed teh (21,2%) je imelo steatozo jeter.

## POTEK BOLEZNI

Pričakovana življenjska doba bolnikov s PCT naj bi bila normalna, razen če obstajajo komorbidna stanja, npr. če so nosilci okužbe s HCV ali HIV. Pri teh bolnikih je namreč večja verjetnost za napredovanje v jetrno cirozo ali HCC (8, 11).

Popolna remisija je možna, vendar je možna tudi ponovitev (8). V obdobju spremljanja do 11 let je prišlo pri 35% bolnikov do ponovitve bolezni (11, 17). Bolniki s povišano koncentracijo železa in posledično povišano vrednostjo feritina bodo morda potrebovali občasno flebotomijo. Bolniki, ki so še naprej izpostavljeni dejavnikom tveganja, kot sta čezmerno uživanje alkohola in kajenje, imajo večjo verjetnost ponovitve bolezni. Ob remisiji bolezni je priporočljivo letno spremljanje ravni uroporfirinov (v urinu, plazmi ali blatu), da bi odkrili biokemične ponovitve, preden se bolezen klinično izrazi (6, 8, 11).

## ZAKLJUČEK

PCT je redka fotosenzibilna bolezen, najpogostejša med porfirijami, za katero so

značilni krhkost kože in mehurji na soncu izpostavljenih delih (17, 18). Osebe s PCT imajo povečano tveganje za dolgotrajnejšo bolniško odsotnost, kar kaže na pomembnost čimprejšnjega prepoznavanja in zdravljenja bolezni. Priporočljivo je ustrezno dolgoročno spremljanje bolnikov in morebitnih ponovitev ter možnosti pojava sočasnih bolezni (19). Bolnikom se svetuje, naj se izogibajo dejavnikom tveganja, ki jih lahko nadzorujejo, tako da prenehajo z uživanjem alkohola in estrogena ter s kajenjem (11).

Z raziskavo smo želeli oceniti prevalenco bolezni na danih področjih. Zaradi potrebe po zahtevnejši diagnostiki vse te bolnike spremljajo na rednih nadzornih pregledih v dermatološki ambulanti Splošne bolnišnice Novo mesto.

Dokazali smo, da je incidenca 2 na 10.000, kar je primerljivo z ostalimi evropskimi državami, je pa višja od povprečja v nordijskih državah. To bi lahko povezali z navadami prebivalcev tega področja glede uživanja alkohola. Po ostalih primerjalnih kriterijih pa podatki sovpadajo z ostalimi primerjalnimi raziskavami. Primerljivih podatkov o incidenci bolezni v Sloveniji ni.

Pri bolnikih s PCT je pomembno presejanje za mutacije gena *HFE*, saj je dedna hemokromatoza lahko osnovni vzrok bolezni. Zgodnja zaznava omogoča zgodnjo flebotomijo in zmanjšanje vrednosti železa, kar zmanjša možnosti za razvoj jetrne ciroze ali sladkorne bolezni ter vodi v zmanjšanje smrtnosti. Pomembno je tudi redno spremljanje jetrnega delovanja, saj je pri bolnikih s PCT incidenca HCC 3,5-krat višja v primerjavi z bolniki z ostalimi kroničnimi boleznimi jeter (10). Za izboljšanje oskrbe bolnikov in zagotavljanje najboljše obravnave je zelo priporočljivo sodelovanje med različnimi specialisti (8).

## LITERATURA

1. Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. Kožne in spolne bolezni (3., dopolnjena izd.). Maribor: Medicinska fakulteta; Ljubljana: Medicinska fakulteta: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017. p. 299–302.
2. Mugerli S, Lučovnik M, Novak-Antolič Ž. Akutna intermitentna porfirija v nosečnosti: Prikaz primera. Med Razgl. 2015; 54 (1): 127–33.
3. Lainščak M, Kocijančič B. Akutna jetrna porfirija pri sladkornem bolniku. Med Razgl. 2003; 42: 413–7.
4. Singal AK, Anderson KE. Porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate Inc. [internet]; 2021 [citirano 2022 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/porphyria-cutanea-tarda-and-hepatoerythropoietic-porphyr-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
5. Lisjak M. Dermatologija v praksi. Ljubljana: Chiara; 2013.
6. Singal AK. Porphyria cutanea tarda: Recent update. Mol Genet Metab. 2019; 128 (3): 271–81.
7. Ramanujam VS, Anderson KE. Porphyria diagnostics – Part 1: A brief overview of the porphyrias. Curr Protoc Hum Genet. 2015; 86: 17.20.1–26.
8. Shah A, Bhatt H. Cutanea tarda porphyria [internet]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2022. [citirano 2022 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563209/>
9. Merk HF. Porphyria cutanea tarda. Hautarzt. 2016; 67 (3): 207–10.
10. Handler NS, Handler MZ, Stephany MP, et al. Porphyria cutanea tarda: An intriguing genetic disease and marker. Int J Dermatol. 2017; 56 (6): e106–17.
11. Singal AK, Anderson KE, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria: Management and prognosis [internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2021 [citirano 2022 Sep 27]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/porphyria-cutanea-tarda-and-hepatoerythropoietic-porphyr-management-and-prognosis>
12. Trüeb RM. Causes and management of hypertrichosis. Am J Clin Dermatol. 2002; 3 (9): 617–27.
13. Muschalek W, Hermasch MA, Poblete-Gutiérrez P, et al. The Porphyrias. J Dtsch Dermatol Ges. 2022; 20 (3): 316–31.
14. Usta Atmaca H, Akbas F. Porphyria cutanea tarda: A case report. J Med Case Rep. 2019; 13 (1): 17.
15. Cabezas Arteaga JE, Vieira FMJ, Silva Dos Reis VM. Experience in management of porphyria cutanea tarda in a tertiary referral Brazilian hospital from 2002 to 2017. Int J Dermatol. 2019; 58 (8): 925–32.
16. Albert AA, Frank J. 58-year-old male with blistering on the back of the hands and dark urine: Preparation for the specialist examination: Part 37. Hautarzt 2019; 70 (Suppl 1): 41–4.
17. Salameh H, Sarairah H, Rizwan M, et al. Relapse of porphyria cutanea tarda after treatment with phlebotomy or 4-aminoquinoline antimalarials: A meta-analysis. Br J Dermatol. 2018; 179 (6): 1351–7.
18. Andersen J, Thomsen J, Enes ÅR, et al. Health-related quality of life in porphyria cutanea tarda: A cross-sectional registry based study. Health Qual Life Outcomes. 2020; 18 (1): 84.
19. Baravelli CM, Aarsand AK, Sandberg S, et al. Porphyria cutanea tarda and patterns of long-term sick leave and disability pension: A 24-year nationwide matched-cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2022; 17 (1): 72.

Prispelo 17. 10. 2022