

Postać twardzinopodobna porfirii skórnej późnej u 64-letniej kobiety

Sclerodermiform porphyria cutanea tarda in a 64-year-old woman

Bożena Dzikowska-Bartkowiak¹, Zbigniew Pietrzak¹, Anna Zalewska-Janowska², Zofia Gerlicz-Kowalczyk³, Anna Woźniacka¹

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Psychodermatologii Międzywydziałowej Katedry Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii w Łodzi

³Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przeł Dermatol 2015, 102, 545–549

DOI: 10.5114/dr.2015.55705

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

twardzina układowa, porfiria, twardzina ograniczona do skóry.

KEY WORDS:

systemic sclerosis, morphea, porphyria.

Wprowadzenie. Porfiria skórna późna (*porphyria cutanea tarda* – PCT) jest najczęstszym typem porfirii. Przyczyną schorzenia jest obniżenie aktywności dekarboksylazy uroporfirynogenu, co powoduje zwiększenie jego poziomu. Porfiria skórna późna charakteryzuje się występowaniem pęcherzy w miejscu urazów mechanicznych, nadwrażliwością na promieniowanie ultrafioletowe, a także łatwą urażalnością skóry, hipertrychozą skroni i policzków oraz zaburzeniami barwnikowymi. W przebiegu PCT mogą również wystąpić zmiany twardzinopodobne, które w diagnostyce różnicowej można błędnie zaklasyfikować jako twardzinę ograniczoną do skóry (*morphea*) bądź twardzinę układową (*systemic sclerosis*).

Cel pracy. Przedstawienie przypadku 64-letniej pacjentki z PCT oraz stwardnieniami skóry na dekolcie i szyi imitującymi zmiany obserwowane w *morphea*.

Opis przypadku. Kobieta, lat 64, zgłosiła się do poradni dermatologicznej z powodu stwardnień skóry barwy woskowej w okolicy dekoltu, hipertrychozy okolicy skroni oraz pojedynczych prosaków i nadżerek na grzbietach rąk. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano PCT. W leczeniu zastosowano chlorochinę oraz krwiopustę.

Wnioski. Porfiria skórna późna jest przewlekłą chorobą o bogatej symptomatologii.

ABSTRACT

Introduction. Porphyria cutanea tarda (PCT) is the most common type of porphyria caused by decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity, which results in its elevated level. Porphyria cutanea tarda is a skin disorder, present with either bullous skin fragility or nonbullous acute photosensitivity, as well as mechanical fragility, hypertrichosis, and hyper- or hypopigmentation. Sclerotic skin changes have also been described, rarely misdiagnosed as morphea or systemic sclerosis, and therefore may be challenging in differential diagnosis.

Objective. Presentation of a case of a 64-year-old patient with PCT and sclerotic skin changes on the neck and neckline, mimicking morphea.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Zbigniew Pietrzak
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
pl. J. Hallera, bud. 6
90-647 Łódź
tel.: +48 508 450 820
e-mail: zbyszczek86@op.pl

Case report. A 64-year-old woman was admitted to the outpatient clinic due to sclerotic skin changes on the neckline, hypertrichosis on the temples and milia and erosions on the hands. Porphyrria cutanea tarda was diagnosed based on clinical symptoms and laboratory tests. After treatment with chloroquine and phlebotomy, improvement was achieved.

Conclusions. Porphyrria cutanea tarda is a chronic disease with a wide range of signs and symptoms.

WPROWADZENIE

Porfirie wątrobowe to grupa chorób spowodowanych zaburzeniami enzymatycznymi prowadzącymi do nieprawidłowej przemiany kwasu δ -aminolewulinowego, co powoduje zaburzenia metabolizmu porfiryn w wątrobie, które w większości przypadków są uwarunkowane genetycznie – dziedziczone w sposób autosomalny dominujący [1–3]. Należy zaznaczyć, że nie u wszystkich nosicieli uszkodzonego genu występują objawy chorobowe. Prawdopodobnie potrzebny jest również udział czynników zewnętrznych. Do czynników środowiskowych, które mogą mieć istotne znaczenie w ujawnieniu porfirii wątrobowej, należą: leki hepatotoksyczne (barbiturany, estrogeny, sulfonamidy), nikotynizm, chlorowane policykliczne węglowodory aromatyczne, alkohol, miesiączki, nieprawidłowe odżywianie i różne choroby [4]. Znaczącą rolę przypisuje się również zaburzeniom cytochromu P 450, ponieważ takie czynniki, jak alkohol, metale oraz toksyny metabolizowane w wątrobie, powodują jego indukcję, a w następstwie zmniejszenie ilości hemu i ograniczenie hamowania syntetazy kwasu δ -aminolewulinowego – zasada sprzężenia zwrotnego [5]. Podłożem tych zaburzeń mogą być również infekcje. Wśród nich wymienia się zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C [6–9] lub zakażenie wirusem HIV [4, 10, 11].

Porfiria skórna późna (*porphyria cutanea tarda* – PCT) jest przewlekłą chorobą metaboliczną. Należy do kręgu porfirii wątrobowych. Wyróżnia się dwie postaci PCT: rodzinną (wrodzoną) oraz nabytą (sporadyczną). U podłoża opisywanego schorzenia leży defekt lub niedobór dekarboksylazy uroporfirynogenu III. Wynikiem tego zaburzenia jest zmniejszona aktywność enzymów biorących udział w przemianie hemu, co prowadzi do nagromadzenia w organizmie uroporfiryny I i III [12–14].

Porfiria skórna późna jest najczęstszą postacią porfirii wątrobowych – może dotyczyć 80–90% wszystkich chorych na porfirię [5]. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Objawy choroby zwykle występują po okre-

sie pokwitania. Porfiryny gromadzące się w tkankach wchodzą w stan pobudzenia, głównie w wyniku kontaktu z promieniowaniem ultrafioletowym, a powstałe wolne rodniki tlenu uszkadzają struktury komórkowe [12]. Braun Falco podaje, że u 20% chorych na postać nabytą PCT udaje się stwierdzić rodzinne występowanie tej choroby, a czynniki prowokujące są takie same jak w porfirii wątrobowej [5].

Pierwsze objawy choroby rozwijają się zwykle w wieku 40–70 lat. Zmiany o charakterze pęcherzy pojawiają się na skórze ekspozowanej na promieniowanie ultrafioletowe oraz w miejscach nawet niewielkich urazów mechanicznych. W tych okolicach mogą występować również przebarwienia, odbarwienia i prosaki (*milia*). Zmianom nie towarzyszą dolegliwości podmiotowe. Częstym objawem jest nadmierne owłosienie w okolicach skroni, policzków i uszu, rzadziej stwierdza się przebarwienie i obrzęk w środkowej części twarzy oraz powiek, a także zapalenie spojówek.

Poza zmianami skórnymi u chorych na PCT występuje ciemniejsze zabarwienie moczu spowodowane wydalaniem uroporfiryn.

Rozpoznanie ustala się zwykle na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych.

W porfirii skórnej późnej stwierdza się również zmiany twardzinopodobne. Najczęściej pojawiają się one na klatce piersiowej, karku i twarzy. Mają charakter stwardnień skóry z jej żółtawym zabarwieniem.

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku 64-letniej pacjentki z PCT oraz stwardnieniami skóry na dekolcie i szyi imitującymi zmiany obserwowane w *morphea*.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta, lat 64, zgłosiła się do poradni dermatologicznej z powodu pojawienia się kilka miesięcy wcześniej stwardnień skóry barwy woskowej w okolicy dekoltu (ryc. 1). Zmianom nie towarzyszyły żadne dolegliwości podmiotowe. Z podejrzeniem twar-

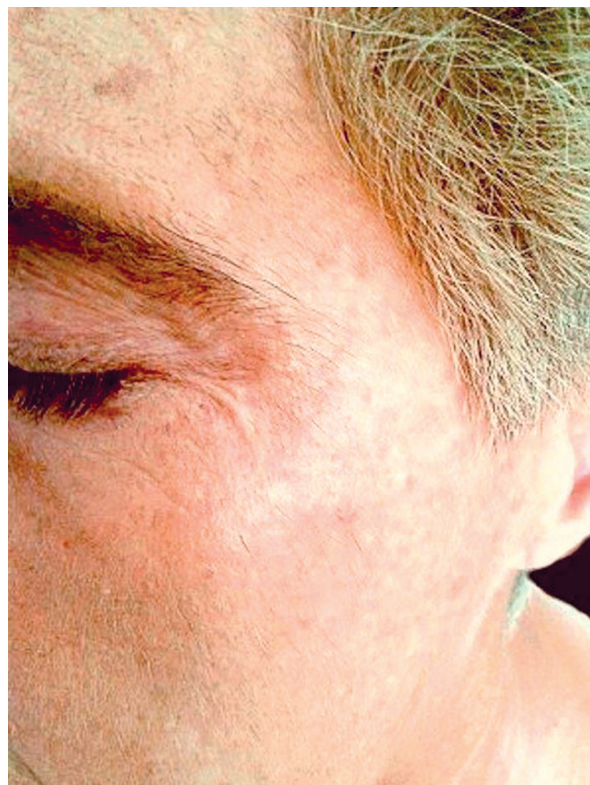


Rycina 1. Woskowe stwardnienia na skórze okolicy dekoltu
Figure 1. Waxy looking scleroderma-like skin changes on the neckline

dziny ograniczonej pacjentkę skierowano do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu diagnostyki i leczenia. W trakcie badania przedmiotowego u chorej zwrócono uwagę na wyraźną hipertrychozę w okolicach skróni (ryc. 2), a także brunatnawe zabarwienie skóry twarzy i rąk. Na grzbietowych powierzchniach rąk i palców stwierdzono pojedyncze prosaki i nadżerki (ryc. 3). Ze względu na podejrzenie PCT przeprowadzono dalszy dokładny wywiad i uzyskano informację, że od kilku miesięcy pacjentka obserwowała zwiększoną urażalność skóry rąk – łatwe tworzenie się nadżerek pokrywających się krwistymi strupami, a także fotonadwrażliwość, która poprzedziła wystąpienie zmian skórnych na szyi. Pacjentka nie zauważyła, aby zabarwienie moczu było ciemniejsze.

W trakcie hospitalizacji wykonano podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi, badanie ogólne moczu, transaminazy – AspAT i AlAT), w których nie stwierdzano odchyśleń od normy. Przeprowadzone badanie histopatologiczne wycinka ze zmian stwardnieniowych potwierdziło obecność cech typowych dla twardziny ograniczonej do skóry. W dobowej zbiórce moczu stwierdzono zwiększone wartości porfiryn – 1880 $\mu\text{m}/\text{l}$ (norma < 400 $\mu\text{m}/\text{l}$). Wyniki badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C były negatywne. Wykonano również badania immunologiczne – wynik badania na obecność przeciwciał przeciwjądrowych był ujemny, natomiast w badaniu immunopatologicznym bezpośrednim stwierdzono obecność złogów immunoglobuliny G w ścianach i wewnątrz naczyń krwionośnych skóry oraz na granicy skórno-naskórkowej (ryc. 4).

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych ustalono rozpoznanie postaci twardzinopodobnej PCT i zastosowano leczenie chlorochiną w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu oraz krwioupusty. W ciągu kilku tygodni uzyskano wyraźną poprawę stanu klinicznego. Zmniejszyło się



Rycina 2. Hipertrychoza na skórze twarzy
Figure 2. Facial hypertrichosis

brunatne zabarwienie skóry, ogniska stwardnień w okolicy dekoltu stały się mniej nacieczone, a nadżerki się wygoiły. Poziom porfiryn w dobowej zbiórce moczu uległ normalizacji.

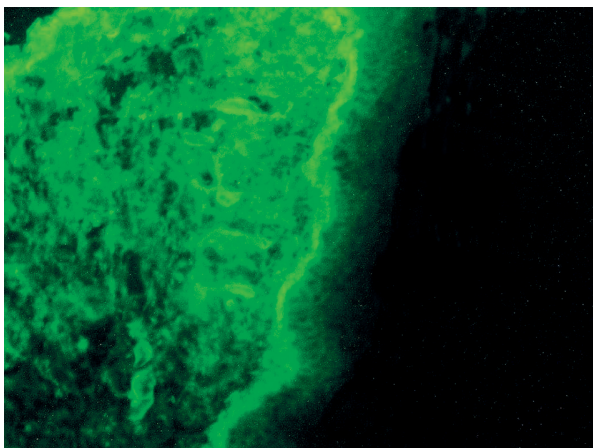
OMÓWIENIE

Zmiany przypominające twardzinę ograniczoną do skóry są opisywane w przebiegu PCT, jednak nie spotyka się ich często. Znane są opisy błędnie rozpo-



Rycina 3. Prosaki oraz blizny po zagojonych nadżerkach na powierzchni grzbietowej dłoni

Figure 3. Milia formation and scarring due to previous erosions on the dorsum of the hand



Rycina 4. Badanie immunopatologiczne bezpośrednie: złogi IgG w ścianach, wewnątrz naczyń krwionośnych oraz na granicy skórno-naskórkowej

Figure 4. Direct immunofluorescence findings of skin biopsy: deposits of IgG inside and in the walls of blood vessels and in the dermal-epidermal junction

znanej twardziny ograniczonej do skóry (*morphea*) i twardziny układowej u chorych z postacią twardzinopodobną PCT [15–17]. W przedstawianym przypadku obecność żółtawych ognisk stwardniałej skóry w okolicy obojczyków i dekoltu oraz obraz mikroskopowy odpowiadał wstępnej diagnozie *morphea*, jednak dokładne badanie dermatologiczne wykazało poza ogniskami stwardnień zaznaczoną hipertrychozę w okolicach skroni i czoła, a także pojedyncze nadżerki pokryte strupami na grzbietach rąk. W wywiadzie pacjentka podawała ponadto nadmierną urażalność skóry, zwłaszcza w obrębie rąk. W badaniach dodatkowych stwierdzono duże stężenie porfiryn w dobowej zbiórce moczu, co uznano za potwierdzenie rozpoznania postaci twardzinopodobnej PCT.

U chorych na PCT w badaniu immunofluorescencyjnym bezpośrednim można stwierdzić w skórze obecność złogów immunoglobulin oraz kompleksu w otoczeniu i w świetle naczyń krwionośnych, a także w okolicy błony podstawnej [18], co jak podają Epstein i wsp. [19], nie potwierdza autoimmunologicznego charakteru porfirii, lecz prawdopodobnie jest wynikiem odkładania się białek pochodzących z uszkodzonych naczyń. U opisywanej pacjentki wykazano obecność złogów IgG w ścianach i świetle naczyń krwionośnych skóry.

Poszerzenie diagnostyki o badania genetyczne i molekularne umożliwia wczesne rozpoznanie, ustalenie odmian PCT oraz wykrycie ewentualnych powikłań, takich jak marskość i rak wątroby [13]. Jest to ważne zarówno z punktu widzenia postępowania terapeutycznego, jak i profilaktyki. Wykrycie mutacji w genie UROD (kodującym dekarboksylazę uroporfirynogenu) w postaci rodzinnej PCT pozwala na zidentyfikowanie osób z utajonym schorzeniem. W takich przypadkach odpowiednia profilaktyka daje szansę

na uniknięcie choroby. Istnieją także dane przemawiające za wpływem genu hemochromatozy (HFE) na przebieg choroby. U przedstawionej pacjentki nie zostały przeprowadzone badania genetyczne.

Podkreśla się, że istotne znaczenie ma także poziom wysycenia wątroby żelazem. Odpowiedzialne za to mogą być różne białka biorące udział we wchłanianiu żelaza z jelit, jego transporcie oraz magazynowaniu w wątrobie. Do tych białek zalicza się: transferynę, receptor transferyny, ferrytynę, białka regulujące żelazo IRP-1 oraz IRP-2, a także hepcydynę, która reguluje wchłanianie żelaza z jelit oraz jego wyzwalanie z makrofagów [13].

W diagnostyce różnicowej PCT należy także wziąć pod uwagę pelagrę, która jest spowodowana niedoborem witaminy PP (niacyny). Jednym z jej charakterystycznych objawów są zmiany skórne pojawiające się w okresie zwiększonego nasłonecznienia, występujące w okolicach ekspozowanych na promieniowanie ultrafioletowe, które zwykle mają charakter przebarwień ze złuszczeniem. Zlokalizowane w okolicy dekoltu i szyi nazywane są objawem naszyjnika Casala, który może przypominać zmiany obserwowane u opisywanej pacjentki. Pelagra często występuje u osób nadużywających alkoholu bądź niedożywionych (np. w wyniku intensywnego odchudzania, zaburzeń metabolizmu tryptofanu) [20, 21].

W terapii porfirii zaleca się stosowanie preparatów chlorochiny lub hydroksychlorochiny oraz krwioupuasty. Hydroksychlorochina powoduje zahamowanie chemotaksji eozynofilów, migracji neutrofilów, a chlorochina poprzez efekt przeciwzapalny i supresyjny wpływ na transformację limfocytów ma również działanie fotoprotekcyjne. W leczeniu miejscowym wskazane są glikokortykosteroidy lub pimekrolimus [22].

W terapii przedstawionej chorej zastosowano krwioupuasty i chlorochinę w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu. Uzyskano poprawę – zmniejszyło się brunatne zabarwienie skóry, a także stwardnienie w okolicy obojczyków i dekoltu oraz osiągnięto normalizację stężenia porfiryn w dobowej zbiórce moczu.

WNIOSKI

Przedstawiony przypadek wskazuje na konieczność przeprowadzenia dokładnego badania podmiotowego oraz przedmiotowego, jak również diagnostyki różnicowej zmian twardzinopodobnych, które mogą współwystępować w wielu jednostkach chorobowych.

PODZIĘKOWANIA

Praca została sfinansowana ze środków statutowych Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr statutu: 503/1-152-01/503-01).

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Egger N., Goeger D., Payne D., Miskovsky E., Weinman S., Anderson K.: Porphyria cutanea tarda: multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. *Dig Dis Sci* 2002, 47, 419-426.
2. Cruz-Rojo J., Fontanellas A., Moran-Jimenez M., Navarro-Ordóñez S., Garcia-Bravo M., Mendez M. i inni: Precipitating/aggravating factors of porphyria cutanea tarda in Spanish patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002, 48, 845-852.
3. Jalil S., Grady J., Lee C., Anderson K.: Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010, 8, 297-302.
4. Quansah R., Cooper C., Said S., Bizet J., Paez D., Hernandez G.: Hepatitis C- and HIV-induced porphyria cutanea tarda. *Am J Case Rep* 2014, 15, 35-40.
5. Braun-Falco O., Plewig G., Wolf H.H., Burgdorf W.H.C.: Porfirie. [w:] *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004.
6. Stransky J., Malina L., Cieslarova B., Stritesky J., Putova I., Horak J.: Overt and hidden coinfection with hepatitis B and C viruses in chronic liver disease and porphyria cutanea tarda. *Acta Virol* 2000, 44, 23-28.
7. Oubina J., Quarleri J., Sawicki M., Mathat V.L., Ruiz V., Schroeder T. i inni: Hepatitis C virus and GBV-C/hepatitis G virus in Argentine patients with porphyria cutanea tarda. *Intervirology* 2001, 44, 215-218.
8. Hift R., Meissner P., Todd G.: Hepatoerythropoietic porphyria precipitated by viral hepatitis. *Gut* 1993, 34, 1632-1634.
9. Gisbert J., Garcia-Buey L., Pajares J., Moreno-Otero R.: Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003, 39, 620-627.
10. Blauvelt A., Harris H.R., Hogan D.J., Jimenez-Acosta F., Ponce I., Pardo R.J.: Porphyria cutanea tarda and human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1992, 31, 474-479.
11. Mansourati F.F., Stone V.E., Mayer K.H.: Porphyria cutanea tarda and HIV/AIDS: a review of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J STD AIDS* 1999, 10, 51-56.
12. Reich A., Welz K., Gamian E.: Porfiria skórna późna – analiza najczęstszych przyczyn, objawów klinicznych i odchyleń w badaniach laboratoryjnych. *Postep Derm Alergol* 2009, 26, 25-33.
13. Kowalska M., Kowalik A.: Znaczenie badań genetycznych i molekularnych w porfirii skórnej późnej. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 52-61.
14. Torzecka J.D., Ciesiecka B.: Porfirie – kryteria kliniczne i diagnostyka biochemiczna. *Mag Lek Rodzin* 2004, 10, 47-55.
15. Zemstov R., Zemstov A.: Porphyria cutanea tarda presenting as scleroderma. *Cutis* 2010, 85, 203-205.
16. Thomas C.L., Badminton M.N., Rendall J.R., Anstey A.V.: Sclerodermatous changes of face, neck and scalp associated with familial porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* 2008, 33, 422-424.
17. Olszewska Z., Woźniak L., Dudek H.: A case of porphyria cutanea tarda sclerodermiformis. *Przegl Dermatol* 1997, 58, 59-64.
18. Jorge Vieira F.M., Aoki V., Prado de Oliveira Z.N., Costa Martins J.E.: Study of direct immunofluorescence, immunofluorescence mapping and light microscopy in porphyria cutanea tarda. *An Bras Dermatol* 2010, 85, 827-837.
19. Epstein J.H., Tuffanelli D.L., Epstein W.L.: Cutaneous changes in the porphyrias. A microscopic study. *Arch Dermatol* 1973, 107, 689-698.
20. Isaac S.: The “gauntlet” of pellagra. *Int J Dermatol* 1998, 37, 599.
21. Thornton A.M., Drummond C.J.: An unexpected case of pellagra. *Med J Aust* 2014, 200, 546-548.
22. Chou T.C., Su Y.S., Wu S.M., Wang C.C., Lee C.H.: Successful treatment of refractory blisters in porphyria cutanea tarda with topical pimecrolimus combined with oral hydroxychloroquine: an alternative to phlebotomy in patients with renal insufficiency and anemia. *Eur J Dermatol* 2012, 22, 567-568.

Otrzymano: 20 VII 2015 r.

Zaakceptowano: 5 X 2015 r.