

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár)*

## A hepatopathia etiológiája porphyria cutanea tardában Aetiology of hepatopathy in porphyria cutanea tarda

HORKAY IRÉN DR., EMRI GABRIELLA DR., VARGA VIKTÓRIA DR., SIMICS ENIKŐ DR.,  
REMENYIK ÉVA DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A poligénes öröklődésű porphyria cutanea tarda patogenezisében kulcsfontosságú az uroporfirinogén-dekarboxiláz aktivitáscsökkenése, amelynek manifesztálódásáért és a kórképre jellemző hepatopathiáért számos exogén faktor és megbetegedés tehető felelőssé. A közlemény irodalmi adatok és saját tapasztalatok alapján ezekről a tényezőkről ad áttekintést.

**Kulcsszavak:**  
porphyria cutanea tarda - hepatopathia -  
rizikófaktorok

### SUMMARY

The decreased activity of uroporphyrinogen decarboxylase plays an important role in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda (PCT) of polygenic inheritance. Based on the literature and our own experience, the main exogenous risk factors and disorders responsible for the manifestation of the enzymatic defect and the hepatic damage characteristic of PCT are reviewed.

**Key words:**  
porphyria cutanea tarda - hepatopathy -  
risk factors

A porphyria cutanea tarda (PCT) poligénes öröklődésű és multifaktoriális megbetegedés, amelynek patogenezisében kulcsfontosságú a hepatikus uroporfirinogén-dekarboxiláz (UD) öröklött vagy szerzett aktivitáscsökkenése. A fenotípus expressziójához exogén májkárosító és porfirinogén tényezők is szükségesek, amelyek kórtani összefüggése és hatásmechanizmusa az enzim-inaktivációban meglehetősen bonyolult (21), feltehetően gének ko-inherenciája által meghatározott. Klinikai és experimentális adatok egyaránt amellel szólnak, hogy a rizikófaktorok önmagukban csak kóros porfirinürítést okoznak, a PCT manifesztálódásához genetikai adottságok is szükségesek. Újabban egy vas-dependens állatkísérletes modellen olyan májspecifikus, alacsony molekulásúlyú, hőstabil non-kompetitív UD inhibitorot sikerült identifikálni, amely valószínűleg az emberi PCT-ben is involválódik, de humán adatok még nem állnak rendelkezésünkre (22).

A különböző súlyosságú *krónikus májkárosodás* és a PCT kapcsolatára elméletileg három lehetőség adódik: a porfirin anyagcserezavart primer májbetegség előzi meg, a kóros porfirin metabolizmus specifikus májkárosodást hoz létre, vagy pedig ugyanazon toxikus ágensek hatásának a következménye a nem-specifikus hepatopathia, amelyek a porphyriát is provokálták. Egyesek szerint a PCT-ben észlelt májváltozás nem jellegzetes és nem lehet elkülöníteni az egyéb, cirrhoticus eredetű krónikus májbetegségektől. Mások (1) azzal a felfogással értenek egyet, hogy a PCT-s hepatopathia specifikus, mivel öröklött és szerzett faktorok komplex együttha-

tására alakul ki. Saját, 1973-ban közölt adataink (10), amelyeket azóta megerősítettek, azt a nézetet támogatják, hogy a májkárosodásra utaló laboratóriumi paraméterek valamelyest jellemzőek a toxikus ágensre, többnyire követik a kórlefeletést és jelzik az eredményes terápiát. A szegedi munkacsoport (21) hasonlóképpen sokkal inkább a toxikus ágensre és nem a PCT-re tartja karakterisztikusnak a májváltozást. Adatok szólnak amellel is, hogy a hepatotoxikus UP-felhalmozódás hozzájárul a májbetegség iniciálásához, progressziójához (4) és kóros szöveti képek kialakulásához.

A veleszületett, illetve szerzett UD aktivitáscsökkenés manifesztálódásáért és/vagy a kórképre jellemző hepatopathiáért *számos exogén faktor és megbetegedés* tehető felelőssé (30): 1. kóros vasanyagcsere, 2. alkohol, 3. gyógyszerek, 4. vegyszerek, 5. vírusfertőzések, 6. a májat érintő egyéb betegségek: syphilis, diabetes, autoimmun kórképek, daganatos betegségek stb. (15). Közülük a krónikus alkoholizmus és a syphilis patogenetikai szerepére a hepatopathia indukálásában *Szodoray Lajos professzor* (31,32) hívta fel elsőként a figyelmet az irodalomban már a 40-es években. Adatait azóta is minden kézikönyv idézi.

1. A vas szerepét *Ippen* (16) vetette fel 1960-ban annak kapcsán, hogy a kóros vastarólassal járó haemochromatosis (HC) kezelésére használt sorozatos vérvételeket PCT-ben is sikerrel alkalmazta. Az időközben róla elnevezett Ippen-kúrára a porfirin-túlprodukción és a klinikai tünetek egyaránt visszafejlődnek (9), ezzel párhuzamosan mérséklődik a szervezet vastúlterhelése (overload) is, amelyet

egyértelműen jelez, hogy a betegek vas-anyagcseréjének mutatói mindhárom kompartmentben kórosak (13). A későbbiekben igazolódott, hogy a vérlebocsátásokat követően nemcsak a kóros porfirinürítés normalizálódik, hanem a hepaticus UD aktivitás is (4), ami arra utal, hogy a vas az enzimaktivitás befolyásolása révén fejt ki hatását. A folyamatban, amelynek tisztázásához magyar szerzők (20, 21) experimentális vizsgálatai is jelentősen hozzájárultak, fontos szerepe van reaktív oxigén-gyökök képződésének. – A májban a tartós vasfelhalmozódás elsősorban a periportal hepatocitákban kimutatható siderosis és ferritin-szerű vas-depozitumok formájában jelentkezik, aminek fibrosis és cirrhosis lehet a patológiai következménye. A siderosis egyik lehetséges magyarázata az alkoholos italok magas vastartalma (4), de feltételeznek öröklött faktorokat is, mint amilyen például a HC HLA-hoz kötött alléljeinek jelenléte némely PCT-s betegben. Ez évben megjelent tanulmányunkban (27) a vizsgált 50 debreceni és szegedi porphyriás beteg között 8 esetben tudunk kimutatni C282Y mutációt a HC génben (HFE).

2. A hepatotoxikus **alkoholról** már 1935 óta ismert, hogy megnőtt koproporfirin-ürítést okoz a vizeletben (25). *Szodoray és Sümegi* (32) voltak az elsők, akik már a 40-es évek elején feltételezték, hogy szoros kapcsolat van a krónikus alkoholizmus, a hepatopathia és a PCT között. Ezt azóta nagyszámú klinikai és experimentális adat erősítette meg (4, 19). A sporadikus típusú PCT-ben szenvedő betegek nagy többségének kórelőzményében meghatározó a rendszeres alkoholfogyasztás; az absztinencia viszont sok esetben minden specifikus kezelés nélkül klinikai és biokémiai remisszióhoz vezet. A debreceni Bőrklinika 40 év alatt gyűjtött 285-ös létszámú anyagában 221 beteg anamnézisében áll krónikus alkoholizmus a hepatopathia hátterében. Experimentális vizsgálatok tisztázták, hogy a porfirinszintézis valamennyi enzimének aktivitását már az egyszerű alkohol bevitel is befolyásolja, míg a rendszeres alkoholbevitel kifejezett ALA-szintetáz indukciót és permanens ferrokelatáz gátlást okoz (25). Mivel az alkohol okozta változások a redox folyamatokban egyben a májsejtek membránkárosodásához is vezetnek, a porfirin-transzport könnyebbé válik a plazmamembránon keresztül, amint azt a szegedi Bőrklinika *Simon professzor*, majd *dr. Kószó* vezette munkacsoportja állatkísérletes modellen (HCB-porphyrin) igazolta (19).

3. Bizonyos **gyógyszerek** PCT-t triggerelő hatása a 40-es évek óta ismert. Az első részletes összefoglalót Ippen 1967-ben (17) adta róluk (salvarsan, INH, resochin, klorokin, szulfanilamidok, egyes szedatívumok, altatószerek és analgetikumok, stílbösztról). Azóta a PCT-t indukáló gyógyszerek sora újabakkal is kiegészült (citosztatikumok, orális fogamzásgátlók (3), menopauzában alkalmazott hormonkészítmények stb.). A debreceni beteganyagban például antikoncepciens által indukált első hazai eseteink száma (11, 12) 30 év alatt 19-re szaporodott. Az ösztrogének porfirinogén hatásában nemcsak az UD és az ALA aktivitásra kifejtett direkt effektusuk, hanem hepatotoxicitásuk is szerepet játszik (12). Feltehető, hogy egy olyan gént aktiválnak, amely specifikus májenzimek kép-

ződését szabályozza. Ezt látszanak megerősíteni Kószó (20) enzimológiai vizsgálatai, amelyek arra utalnak, hogy a familiáris PCT-re hajlamosító gén öröklődése predisponálhat ösztrogén-precipitálta PCT-re. Az adatok egyben magyarázatul szolgálhatnak arra is, hogy relatíve miért nagyobb a II típusú PCT prevalenciája a nők között.

4. A **vegyszerek** porfirinogén képességére az ún. „török porphyria” hívta fel a figyelmet, amelyben 5 év alatt több ezer emberen észleltek krónikus mérgezést PCT-nek megfelelő klinikai tünetekkel és laboratóriumi jellemzőkkel (25). Az endémia kiváltója egy hexaklorbenzol (HCB)-tartalmú fungicid gabonacsávázó volt. Ez a toxikus PCT-nek nevezett típus gyakran foglalkozási ártalomként jelentkezik, számos egyéb vegyület is indukálhatja (polihalogénezett szénhidrogének, herbicidek, pesticidek (2). Saját anyagunkban vegyszerártalom (peszticid) a hepatopathia hátterében 7 mezőgazdaságban dolgozó férfibetegünk kórelőzményében volt kideríthető.

5. A **vírusfertőzéseket** a HBV okozta krónikus hepatitis és a PCT kapcsolatának felismerése óta sorolják a rizikófaktorok közé (8). Az első sporadikus közléseket követően a 90-es években a HBV markerek prevalenciájának jelentős emelkedése volt megfigyelhető. Beteganyagunkban mindössze 3 esetben igazolódott előzőleg lezajlott HBV fertőzés, ebből eredő cirrhosis és hepatocellularis carcinoma azonban egyben sem.

A leggyakoribb vírusfertőzést, amely triggereli a PCT-t, ma kétségtelenül az 1989-ben identifikált HCV okozza. Fargion és munkatársai (6) 1992-ben közölték az első olyan eseteket, amelyek alapján szoros kapcsolatot tételnek fel a HCV fertőzés okozta májbetegség és a PCT között. Az anti-HCV pozitívitas előfordulása a körképben az átlagpopulációnál 50-60-szor magasabb, amire jelenleg még nincs egyértelmű magyarázat. A prevalencia igen széles skálán mozog (Európában 8–91%, az Egyesült Államokban közel 100% (24). Sporadikus formában nagyobb, mint a familiárisban, ami valószínűleg a vírus különböző genotípusainak eltérő prevalenciájával magyarázható. Magyarországon a lakosság 0,3–0,5%-a fertőzött HCV-vel, hasonlóan más európai országokhoz. Első hazai adataink szerint (5, 14) a debreceni PCT-s beteganyagban az 1990 és 1999 között diagnosztizált friss esetek 60%-ában volt igazolható az anti-HCV pozitívitas, a szeropozitív betegek felének pedig már kialakult a krónikus hepatitis. Az idősebb kor, a krónikus alkoholizmus és egyéb faktorok siettetik a HCV fertőzés következményeinek progresszióját. Egy 1998-as japán statisztika szerint 6-8 éve HCV-pozitív PCT-s betegek 26-30%-ában, elsősorban aktív hepatitis vagy cirrhosis talaján, hepatocellularis carcinoma fejlődött ki.

Ma még nem tisztázott, hogy hogyan vesz részt a HCV a PCT patogenezisében. Az egyik feltevés az (26), hogy a hepaticus UD aktivitás csökkenése a HCV okozta májsejtkárosodás vagy a májban lejátszódó fokozott autoimmun reakció eredménye. Mások szerint a HCV a kóros változást a porfirin-anyagcserében a citokróm P450-függő oxidáz rendszeren keresztül vagy a májban a szabadgyök-képző „szabad vas” mennyiségének növelése révén való-

sítja meg. Kushner (22) úgy véli, hogy szoros kapcsolatnak kell lennie a máj vasterhelése és legalább még egy rizikó faktor, mint a HCV-fertőzés, alkoholizmus, ösztrogén kezelés vagy HC gén mutáció között ahhoz, hogy a PCT fenotípus megjelenjen a fogékony betegeken.

A HCV-n kívül valószínűleg a HGV, HDV és a CMV okozta hepatitis is esetenként rizikófaktora lehet a PCT-nek. Jelentőségük ma még nem ismert, bár a HGV prevalenciájáról már jelentek meg adatok. Lehetséges, hogy jelenleg még nem indentifikált hepatitis vírusokra is számítanunk kell majd a jövőben. A HIV fertőzés és a PCT kapcsolódására 1987 óta vannak adatok (36).

**6. Egyéb, a májat is érintő betegségek** szerepére a PCT patogenezisében, illetve társulására elsőként Szodora mutatott rá 1943-ban (31). Kezeletlen syphilises betegekben észlelt PCT-re típusos bőrtünetek kíséretében kóros porfirin-anyagcserét, amelyet a (korai) syphilises fertőzés okozta májártalomnak tulajdonított. Ezt követően kezelt, elsősorban salvarsan-kúrát kapó betegekben is diagnosztizáltak PCT-t, ilyenkor azonban a syphilisen kívül a gyógyszer is hozzájárult a porphyria indukálásához (17).

A diabetes mellitushoz társult PCT-ben feltehetően számolni kell az orális antidiabeticumok addicionáló porfirinogén hatásával is, hasonlóan a kezelt tbc-hez vagy a maláriához kapcsolódó PCT esetekben. A peptikus ulcus átlagosnál nagyobb incidenciája PCT-ben (19) ugyancsak részben hepatopathiával magyarázható.

Az autoimmun betegségek közül a PCT leggyakrabban LE-vel (főként SLE-vel és DLE-vel, ritkábban SCLE-vel) társul (7), jóval ritkábban egyéb kórképekkel, mint rheumatoid arthritis, szisztémás sclerosis, hemolitikus anaemia stb. vagy saját esetünkben polymyositis (35). Az együttes előfordulás magyarázatára az experimentális és genetikai vizsgálatok leginkább a közös patogenezist, közös precipitáló faktorokat (gyógyszerek, alkohol) valószínűsítik.

Daganatos betegségekben PCT elsősorban májtumorokban (33, 34) és különböző típusú myelo- és lymphoproliferatív kórképekben jelenhet meg. A májat érintő tumorkok, főként a hepatocelluláris carcinoma, egyrészt hosszasan fennálló, leginkább cirrhosisal járó PCT-ben fejlődnek ki. Másrészt, jóval ritkábban előfordulnak porfirint termelő és PCT klinikai képében jelentkező benignus vagy malignus májdaganatok és májmetasztázisok is, amelyekben azonban a porfirinürítés nem mindig típusos a kórképre. Ezek némelyike mint paraneoplasticus szindróma fogható fel, a bőrtünetek a tumorról szimultán lépnek fel, amelynek sikeres eltávolítása után a PCT gyógyul (1). A hepatocelluláris carcinoma a PCT-hez társuló májkárosodás végstádiuma, gyakorisága a 70-es, 80-as években általában 2,4 és 7,2% között mozgott (34), kivéve Kordac (18) extrém magas, autopsziás anyagból származó statisztikai adatát (47%). Várható, hogy a HCV fertőzés okozta növekvő számú krónikus hepatitis, illetve cirrhosis következtében ez a %-os arány a jövőben jelentősen megváltozik. A májtumorkok és a PCT patogenetikai összefüggését illetően több kérdés megválaszolatlan: van-e direkt

karcinogén hatása a porfirineknek emberben, maga a PCT vagy az alkoholos, illetve a vírusos hepatitis okozta cirrhosis felelős-e elsősorban a tumorképződésért, és végül a primer májrák manifesztte teheti-e az UD-deficienciát, és ha igen, milyen módon.

Malignus hematológiai kórképekben a PCT precipitálása több okra vezethető vissza. Provokálhatja maga a malignus folyamat részben direkt hatása révén a porfirin anyagcserére, részben a máj involválása révén, de rizikófaktor lehet az alapbetegség kezelésében alkalmazott gyógyszerek jó része is (citosztatikumok, immunmodulánsok), mivel hepatotoxikusak (23), illetve indukálják az UD inaktiválásában is részt vevő citokróm P450 rendszert. Emellett a gyakran szükséges ismételt transzfúziók vasterheléshez vezetve segítik elő a PCT kifejlődését, míg az alapbetegségtől függetlenül egyéb faktorok, mint például a leukaemiában gyakoribb vírus hepatitisek a májártalom révén indukálják. 1996-ban közölt krónikus lymphoid leukaemiás esetünkben (28) a porphyriát a familiáris háttérén kívül szinte valamennyi szóba jöhető tényező (gyógyszerek, transzfúziók, CMV fertőzés) együttesen provokálhatta.

Összegezve mai ismereteinket elmondható, hogy a PCT klinikai tüneteit tartósan ható hepatotoxikus/porfirinogén rizikófaktorok teszik manifesztte, ehhez azonban genetikai fogékonyság is szükséges, direkt effektusuk nem elégséges. A szerzett és örökletes tényezők között a patogenetikai összefüggés sokrétű és komplex.

## IRODALOM

1. Bruguera M.: Liver involvement in porphyria. *Semin. Dermatol.* (1986) 5, 178-185.
2. Collins A. G., Nichol A. W., Elsbury S.: Porphyria cutanea tarda and agricultural pesticides. *Australas. J. Dermatol.* (1982) 23, 70-75.
3. Degos R., Touraine R., Kalis B. et al.: Porphyrie cutanée tardive après prise prolongée de Contraceptifs Oraux. *Ann. Derm. Syph. (Paris)* (1969) 96, 5-14.
4. Elder G. H.: Porphyria cutanea tarda. *Semin. Liver Dis.* (1998) 18, 67-75.
5. Emri G., Tornai I., Horkay I. et al.: Porphyria cutanea tarda és hepatitis C-vírus. *Orv. Hetil.* (2001) 142, 2635-2639.
6. Fargion S., Piperno A., Cappellini M. D. et al.: Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: Evidence of a strong association. *Hepatology* (1992) 16, 1322-1326.
7. Gibson G. E., McEvoy M. T.: Coexistence of lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda in fifteen patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1998) 38, 569-573.
8. Goerz G., Uthemann H., Lissner R.: Häufigkeit von HBs-Antigen und Anti-HBs bei Porphyria cutanea tarda. *Z. Gastroenterol.* (1979) 17, 296-300.
9. Horkay I.: A porphyria cutanea tarda kezelése Ippen szerint. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1970) 46, 159-163.
10. Horkay I., Prékopa Á., Dalmy L. et al.: A study on the relationship of porphyria cutanea tarda and liver damage. *Arch. Derm. Forsch.* (1973) 247, 235-243.
11. Horkay I., Tamási P., Prékopa Á. et al.: Orális anticoncipiens által provokált porphyria cutanea tarda. *Orv. Hetil.* (1973) 114, 3026-3028.
12. Horkay I., Tamási P., Prékopa Á. et al.: Photodermatoses induced by oral contraceptives. *Arch. Dermatol. Res.* (1975) 253, 53-61.
13. Horkay I., Altmann H., Teherani D. K. et al.: Trace elements and iron metabolism in cutaneous porphyrias. *Molec. Asp. Med.* (1990) 11, 76.

14. *Horkay I.*: Cutaneous porphyria. *Nouv. Dermatol.* (1999) *18*, 434-439.
15. *Horkay I.*: A cutan porphyriák korszerű diagnosztikája és terápiája. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2000) *76*, 193-196.
16. *Ippen H.*: Beobachtungen bei der Aderlassbehandlung der Porphyria cutanea tarda. *Arch. klin. exp. Derm.* (1961) *213*, 863-866.
17. *Ippen H.*: Kausalfaktoren der Porphyria cutanea tarda. *Derm. Wschr.* (1967) *153*, 1351-1356.
18. *Kordac V.*: Frequency of occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria cutanea tarda in long term follow-up. *Neoplasma* (1972) *19*, 135-139.
19. *Kószó F., Siklósi Cs., Simon N.*: Effects of iron-loading and ethanol treatment on rat porphyrin metabolism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1980) *13*, 135-139.
20. *Kószó F., Morvay M., Dobozy A. et al.*: Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in 80 unrelated patients with porphyria cutanea tarda. *Br. J. Derm.* (1992) *126*, 446-449.
21. *Kószó F., Simon M.*: A porphyria cutanea tarda patogenezise. *Orv. Hetil.* (2000) *141*, 709-713.
22. *Kushner J. P.*: Hemochromatosis genes and other risk factors in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* (1998) *92*, suppl: 69.
23. *Kyle R. A., Dameshek W.*: Porphyria cutanea tarda associated with chronic granulocytic leukaemia treated with busulphan (myleran). *Blood* (1964) *23*, 776-785.
24. *Lim H. W.*: Role of viral infection in porphyria cutanea tarda. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1977) *13*, 75-77.
25. *Moore M. R., McColl K. L. E., Rimington C. et al.*: Disorders of porphyrin metabolism. Plenum publ. Corp., New York - London, 1987.
26. *Moran M. J., Fontanellas A., Brudieux E. et al.*: Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection. *Hepatology* (1998) *27*, 584-589.
27. *Nagy Z., Kószó F., Pár A., Emri G., Horkay I. et al.*: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus (HCV) infection as risk factors for porphyria cutanea tarda in Hungarian patients. *Liver Internat.* (2004) *24*, 16-20.
28. *Remenyik É., Ujj G., Horkay I. et al.*: Porphyria cutanea tarda and chronic lymphoid leukemia. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) *12*, 180-182.
29. *Salamanca R. E., Vidal I., Diego A. et al.*: High incidence of peptic ulcer in porphyria cutanea tarda. *Med. Chir. Dig.* (1982) *11*, 119-121.
30. *Simon M.*: A porphyria cutanea tarda pathogenesis. *Orv. Hetil.* (1982) *123*, 1837-1842.
31. *Szodoray L.*: A syphilises betegek porphyrin anyagcseréjéről. *Orvosképzés. Dermatológiai füzet* (1943) 140-143.
32. *Szodoray L., Sümegi S.*: Über die Nosologie der chronischen kutanen Porphyrie. *Dermatologica* (1944) *90*, 224-228.
33. *Tio T. H., Laijnse B., Jarret A. et al.*: Acquired porphyria from a liver tumor. *Clin. Sci.* (1957) *16*, 517-527.
34. *Török L.*: Innere Tumore (Porphyria cutanea tarda). *Z. Hautkr.* (1976) *51*, 397-403.
35. *Varga V., Remenyik É., Emri G., Horkay I. et al.*: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C vírus infekció és polymyositis előfordulása. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2001) *77*, 119-122.
36. *Wissel P. S., Sordillo P., Anderson K. E. et al.*: Porphyria cutanea tarda associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Hematol.* (1987) *25*, 107-113.