

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen
(igazgató: Dr. Hunyadi János egyetemi tanár)

A cutan porphyriák korszerű diagnosztikája és terápiája* Recent diagnosis and therapy of cutaneous porphyrias

HORKAY IRÉN DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A referátum a cutan porphyriák korszerű diagnosztikáját, kezelését és a patomechanizmus hozzájuk kapcsolódó aktuális kérdéseit foglalja össze. Részletesen a hazánkban két leggyakrabban előforduló kórképpel, a porphyria cutanea tarda-val és az erythropoeticus protoporphyriával foglalkozik.

Kulcsszavak:

Porphyria cutanea tarda - erythropoeticus protoporphyria - korszerű diagnosztika-
terápia - patomechanizmus

SUMMARY

The recent diagnostic and therapeutic aspects together with the pathomechanism of the cutaneous porphyrias are reviewed with a special interest in PCT and EPP, the two main types of these skin disorders occurring in Hungary.

Key words:

porphyria cutanea tarda - erythropoietic protoporphyria - recent diagnosis - therapy - pathomechanism

A referátum a cutan porphyriák diagnosztikáját, terápiáját és a hozzájuk szorosan kapcsolódó patomechanizmusukat foglalja össze az újabb ismeretek birtokában.

E kórképeket a hem bioszintézis enzimeinek defektusa okozza, amely a porfirin metabolitok és prekursoraik túlermelődéséhez vezet. Modern *osztályozásuk* akut (porphyria variegata, hereditær coproporphyria) és nem-akut formákat (porphyria cutanea tarda: PCT, protoporphyria erythropoetica: EPP és congenitalis erythropoeticus porphyria: Günther-kór) különít el (30), amelyek megbízhatóan differenciálhatók a vizelet, a vvt és a széket porfirin analízisével. Screening tesztként a plazmában spektrofluorimetriás módszer használatos. A kvantitatív elemzés a korábbi extrakciós módszerek helyett ma ioncserélő kromatográfiával és HPLC-vel történik (32).

Mivel a cutan porphyriák közül hazánkban leggyakrabban a PCT és az EPP fordul elő, a referátum elsősorban ezekkel foglalkozik, kiemelve azokat a momentumokat, amelyek az elmúlt 10 évben váltak ismertté vagy kerültek az előtérbe.

A PORPHYRIA CUTANEA TARDA (PCT) rendszerint felnőttkorban kezdődő, fényérzékenységgel, hólyagképződéssel és hepatopathiával járó krónikus megbetegedés, oka az uroporfirinogén-dekarboxiláz III (UD) szerzett vagy öröklött defektusa, amelyet klinikailag hosszasan ható rizikófaktorok, ún. porfirinigének tesznek manifesztté (25). Ma is ez a leggyakrabban cutan porphyria, jellemző férfi dominanciával és országonként igen változó prevalenciával (1:5000–70 000). Pontos hazai felmérés nem is-

mert. A debreceni Bőrklinikán 1966 óta 268 beteget diagnosztizáltunk, anyagunkban a PCT aránya az EPP-hez 10:1. Az esetek 80%-a sporadikus (I típusú), 20%-a familiáris, amelyben a gyakoribb II típusban az UD aktivitás csökkenése extrahepatikusan is kimutatható, míg a III-ban az enzimdefektus csak a májra korlátozódik (8). A II-es típus homozigóta formájának tartott hepatoerythropoeticus porphyria irodalmi ritkaság, hazánkban Simon professzor és mtsai diagnosztizálták egy testvérpáron (40).

A PCT *patomechanizmusa* eltér a többi cutan porphyriától, amelyekben exogén tényezőktől függetlenül fejlődik ki a megbetegedés. Alapvető probléma ma is, hogy miért csak néhány egyén reagál hepaticus UD deficienciával, ha általános ágensek okozta májsejtkárosodása van, és hogy ezek a toxikus faktorok hogyan indukálják az UD-enzimdefektust.

Mai ismereteink szerint PCT-ben több gén koinherenciája (UD, haemochromatosis: HHC és a citochrom P450-család génje) regulálja azt a reverzibilis, vasdependens folyamatot, amelynek során a hepaticus UD toxikus ágensek hatására inaktiválódik (9). Erre valamennyi betegnek öröklött fogékonysága van. A manifesztálódást a familiáris típusban az UD enzim génjének autoszóm dominánsan öröklődő mutációja is elősegíti, amelyből eddig közel 30 különbözőt ismertek fel. Újabban ugyancsak identifikáltak HHC génmutációkat is PCT-ben, elsősorban a C282Y-t, jóval ritkábban a H63D-t (4), amelyek előfordulását a magyarországi beteganyagban a szegedi és a debreceni Bőrklinika közösen végzi. Legújabbban a PCT familiáris típusában a citokróm P4501A1 gén polimorfizmusát és a gén Mspl mutációját mutatták ki, mely az UD aktivitást sokszorosára növeli (10).

* Az MDT vándorgyűlésen elhangzott felkért referátum, Pécs, 2000. június 3.

A PCT-re való fogékonysághoz tehát több gén coinherenciája szükséges. *A mutációk öröklődése egynél több locuson a feltétele – és részben a magyarázata is – annak, hogy a PCT miért olyan ritka reakció mindennapi májkárosító ágensekre.*

A **rizikófaktorokról** experimentális és klinikai vizsgálatokból kiderült, hogy egyedüli direkt hatásuk nem elégséges a PCT manifesztálódásához (5). Identifikálásuk nem csak a diagnosztika szempontjából fontos, hanem a terápia megválasztását is nagyban befolyásolja. A korábban is ismertek (vas, alkohol, vegyszerek: pesticidok, herbicidek, gyógyszerek, társuló betegségek: syphilis, diabetes, autoimmun kórképek, tumorok, stb. 19) az utóbbi 10 évben kiegészültek *újabb gyógyszeresaládokkal* (citosztatikumok, hormonpótlók, 31), *új vírusfertőzésekkel* (HCV, HGV, HIV) és *újabb, a PCT-hez társuló betegségekkel* (hematológiai malignitások, 34, dializálással kezelt vesebetegségek, 24). Sok friss adat gyűlt össze arról is, hogy ezek hogyan precipitálják a PCT-t. A krónikus alkoholizmus, a hepatopathia és a PCT közötti klinikai kapcsolat például, amelyet még 1944-ben felismert Szodoray professzor (41), experimentálisan a szegedi Bőrclinika munkacsoportja világította meg, igazolva, hogy az alkohol a porfirinszintézis valamennyi enzimének aktivitását befolyásolja (22, 25).

Külön figyelmet érdemel a rizikófaktorok közül a HCV (33) és a jövőben hazánkban is a HIV-fertőzés (27). PCT-ben az anti-HCV pozitivitás az átlagpopulációnál 50-60-szor magasabb. A debreceni anyagban kapott felmérésünk első eredményeit 1999-ben közzétük (18), a továbbiakról Emri Gabriella számolt be 2000-ben a kecskeméti ülésen: a friss esetek között 50%-ban volt HCV fertőzöttség, a szeropozitív betegek felének pedig már kialakult a krónikus hepatitis. Kószó tanár úr személyes közléséből tudjuk, hogy nagyszámú és hasonló adat áll közlés alatt a szegedi Bőr klinikáról is.

A kórkép genetikai típusa és a rizikófaktorok bizonyos fókig meghatározzák a **klinikai jellemzőket** is, pl. az első tünetek jelentkezési idejét a gyakori HCV fertőzöttség a fiatalabb korosztály irányába tolja el, míg a nemek arányát az orális fogamzásgátlók és a hormonpótlók kiterjedt alkalmazása módosítja (23).

A jól ismert **tünettanban** a szezonális jellegű fényérzékeny **bőrjelenségekért** a napnak kitett területeken elsősorban a bőrben akumulálódó porfirinek fototoxikus hatása a felelős. A legújabb fotobiológiai kutatások felvetik különböző matrix metalloproteinázok additív szerepét is (13). A PCT-t kísérő **hepatopathia** az igen gyakori steatosisból (60-70%) a krónikus aktív hepatitisen (10-20%) át a cirrhosisig (2-10%) és a hepatocelluláris carcinomáig (2-12%) progrediálhat. Ez utóbbiak gyakoriságát jelentősen megnövelte a HCV fertőzöttség (42).

A **laboratóriumi diagnosztika összetevői** közül a **porfirin analízis** célja az uroporfirinuria igazolása. Ha ez nem lehetséges, pl. a hemodializált vesebetegek PCT-jének diagnosztizálásában a plazma és a széklet kvantitatív vizsgálata nyújt segítséget. A vvt-ek összporfirintartalmának és enzimaktivitásának mérése nem rutinszerű. Ez utóbbi a

kórkép típusának differenciálására szolgál, emellett segítséget nyújt a genetikai tanácsadásban (23). A **vas anyagcsere** mindhárom kompartmentben mérve a betegek túlnyomó többségében kóros, igazolva a vas túlterhelést (21). A **máj diszfunkciója** általában nem súlyos. Az **immunoglobulinok** változásai, a keringő immunkomplexek mennyisége a máj-mezenchima károsodás PCT-re nem specifikus laboratóriumi jelei. A különböző gyakorisággal kimutatható számos autoantitest arra utal, hogy a kórkép fenntartásához és a hepatopathia súlyosbodásához valószínűleg másodlagos immun- és autoimmun tényezők is hozzájárulnak (15). A **hemostatus** polycytaemia verára emlékeztet. Ismételten kiemelendő a **vírus szerológiai** vizsgálatok jelentősége. HCV-re ma már minden esetben elvégzendők. Ha gyanú van rá, ajánlott a szeropozitív betegek HIV-vizsgálata is.

A **differenciál diagnózisban** legfontosabb kórképek: bullosus photodermatosisek (polymorph fény-exanthema, fotoallergiás és -toxikus dermatitis, pseudoporphyria), epidermolysis bullosa, scleroderma (morphea), ritkábban az Addison-kór és a paraneoplasztikus hipertrichosis biztonságosan elkülöníthetők a PCT-től a porfirin metabolitok normális szintje alapján; a részletes porfirin analízis nyújt segítséget a differenciálásban egyéb cutan porphyriáktól is.

A PCT krónikus lefolyású megbetegedés, jelenleg nincs oki terápia. **Kezelés** nélkül spontán nem gyógyul meg, bár előfordul, hogy a **provokáló tényezők** eliminálása klinikai tünetmentességet eredményez és vice versa, adékvát terápia, legalábbis átmenetileg, remisszió érhető el enélkül is. A PCT kezelésére manapság **több eljárás** is alkalmazható (10). Az **Ippen-kúrát**, a **kelátképzőket**, a **klorokint** ma is alkalmazzák, az utóbbit leginkább a gyermekkori esetekben. Jelenleg azonban a PCT választandó terápia az ún. **kombinált kezelés**, amely az Ippen-kúra és a klorokin előnyeit egyesíti és egyúttal kivédi a flu szindrómát is, az átlagos remisszió időtartama pedig 4-5 év, de egyénileg jóval hosszabb is lehet (20). A teljesség kedvéért felsorolható **néhány ritkábban**, esetenként a beteg speciális adottságai, társuló betegségei miatt alkalmazott **terápiás eljárás**. Hemodializált vesebetegek kezelését például ajánlatos **eritropoetinnel** kiegészíteni. Az újabb gyógyszerek és eljárások között megemlítendő a H2-receptor antagonistá **cimetidin** és a **plazmaferézis**. Azonban ezek egyikének effektusa sem éri el a kombinált kezelést (37, 32).

A **hepatopathia** minden esetben adékvát **belgyógyászati kezelést** igényel, mivel a betegek sorsát a májkárosodás etiológiája, súlyossága és kezelési lehetőségei határozzák meg. HCV szeropozitivitáskor például, különösen fiatalok esetében ez életfontosságú. Az újabban alkalmazott **hosszas**, legalább egy évig tartó **interferon alfa + ribavirin kúra** aktív HCV hepatitisben jelentősen, 20-ról 40%-ra növeli azoknak a betegeknek az arányát, akiknél a hepatopathia tartós remissziója érhető el (26), amivel párhuzamosan várhatóan a PCT lefolyása is kedvezően alakul. Ez a kombinált kezelés nagyobb egészségügyi centrumokban ma már hazánkban is megvalósítható.

Ugyancsak kedvezően befolyásolja az antivirális terápia a HIV-fertőzéshez társuló PCT-t is, sőt a HCV-vel kombinált vírusfertőzés okozta PCT-ben az *aktív retrovirális terápia* átmeneti remisszióhoz is vezethet (36).

Hazánkban a második leggyakoribb cutan porphyria a **PROTOPORPHYRIA ERYTHROPOETICA (EPP)**. A gyermekkorban kezdődő, gyakran familiáris halmozódású kórképben a vvt-k kórosan magas PP-tartalmát és a következményes nagyfokú fényérzékenységet a ferrokelatáz genetikusan determinált csökkent aktivitása okozza (43).

A kórkép *patogenezisében* és diagnosztikájában az előrelépést a *molekuláris genetikai vizsgálatok* hozták. A veszületett enzimdefektus öröklődése többnyire autoszóm domináns inkomplett penetranciával és variábilis klinikai tünetekkel. A mindössze 10-30%-ra csökkent enzimaktivitás komplex genetikai mechanizmust valószínűsít, amely feltehetően egy három alléles rendszert involvál (45, 11, 44).

Az elmúlt 10 évben a ferrokelatáz génjének nagyszámú (30-nál több) mutációját identifikálták (39), köztük egyet saját anyagunkban is (17, 35), de csak néhány mutáció volt kimutatható egynél több EPP-s családban. A debreceni Bőrklinika 23 betegéből a többség, 17 eset familiáris (16). A genetikai vizsgálatok EPP-ben azért is perspektivikusak, mert alkalmasak a karrier-családtagok kiszűrésére és alapul szolgálnak a jövőbeli génterápiához is.

A patogenezis további fontos tényezője, hogy az irha kapilláris hálózatának PP-ben gazdag endotelsejtjei az UV és a látható fény indukciójára fotodinámias károsodást szenvednek, ami jórészt megmagyarázza a betegek szubjektív panaszait és objektív tüneteit.

A *klinikai diagnózis* a jellegzetes *bőrtüneteken* és a nagyfokú fényérzékenységen alapul, amelyek a legtöbb esetben már kora gyermekkorban jelentkeznek, és rendszerint az egész életen át megmaradnak. Az *akut* bőrtünetek sokfélék. A kínzó égés, viszketés után órák múlva dermatitis solarishoz hasonló perzisztáló eritéma és kisfokú ödéma, máskor Quincke-oedema, urticaria, hydroa aestivale vagy vacciniiforme jelenik meg. Ez utóbbiak atrófiás vagy varioliform hegekkel gyógyulnak. Ritkán ekzema és purpura is előfordulhat. A debreceni anyagban a hydroa typus van túlsúlyban. A *krónikus* tünetek a PCT-hez hasonlóan a bőr idő előtti megöregedésében nyilvánulnak meg, az orr bőre narancshéjra emlékeztet (43, 30).

Hepatopathia EPP-ben rendszerint nem igazolható, de esetenként már relative fiatal korban észlelhetők PP-tartalmú epekövek, portális fibrosis, cirrhosis. 30 éve rendszeresen kontrollált anyagunkban eddig egyetlen esetben sem fordult elő hepatopathia. Azonban egyik betegünk májának elektonmikroszkópos vizsgálata olyan jellegzetességeket mutatott, amelyek megerősítik, hogy a máj nemcsak a hepaticus porphyriák, hanem az EPP patogenezisében is fontos szerepet játszik (14). Ezt bizonyítja az esetek mintegy 5%-ában hirtelen fellépő fatális hepatopathia is, ami akkor következik be, ha a biliáris szekréció már nem tud megbirkózni a májban felhalmozódott PP mennyiséggel (12, 3). Az első klinikai jel az icterus, ami rendszerint csak néhány hónappal előzi meg az exitust, ha

nem történik májtranszplantáció, bár a hepatopathia, különösen korai stádiumban, reverzibilis lehet. Mái se tisztázódott, hogy milyen tényezők hajlamosítanak a fatális kimenetelű májkárosodásra. Ezért a jelenlegi intenzív genetikai kutatásokat az is motiválja, hogy az öröklésment, a ferrokelatáz gén mutációi és a hepatopathia közötti összefüggésekből következtetni lehessen a körlefolyásra.

A letális májelégtelenség megelőzése érdekében indokolt a provokáló tényezők kerülése, a májműködés és a vvt PP-szintjének rendszeres, legalább évenkénti ellenőrzése, sőt soron kívül akkor is, ha váratlanul fokozódik a beteg fényérzékenysége.

A *laboratóriumi diagnosztika* alapja EPP-ben is a porfirin analízis, amelyben a legfontosabb a perifériás vvt-ek erősen emelkedett PP-tartalmának (1000 nmol/l<) igazolása. Erre a legegyszerűbb screening teszt a vvt-ek fluoreszcenz mikroszkópos vizsgálata vérkenetben, amikor is a kóros PP mennyiséget tartalmazó fluorociták bíborvörös színben fluoreszkálnak. Arányuk 15-25%. Kóros laboratóriumi jellemző még a vvt-ek in vitro hemolízise UVA-ra Porfirinuria viszont soha nincs.

Az általános prognózis kedvező, bár a porphyria ún. kiégése meglehetősen ritka. A rapid és súlyos hepatopathia viszont esetenként fatális kimenetelűvé teheti a kórképet.

A *differentiál diagnosztikában* az EPP-t *egyéb porphyriáktól* elsősorban a porfirinanalízis eredménye különíti el. Legközelebb áll hozzá az erythroepoeticus coproporphyrin, amelyről máig sem eldöntött, hogy valóban különálló kórkép-e. A klinikailag erősen hasonlító *photodermatosiskban* (polymorph fény-exanthema, solaris uricaria, hydroa vacciniiforme, gyógyszeres photodermák) nincs porfirin-anyagcsere-zavar. *Magas vvt PP-tartalommal járó egyéb kórképek* elsősorban a fényérzékenység hiánya révén differenciálhatók. A szöveti képében igen hasonló *lipoid proteinosisban* a hialinszerű anyag depozitumai generalizáltak. Végül az intenzív szubjektív tünetekkel kísért *psychoneurosis*t a normális laboratóriumi leletek és az objektív tünetek teljes hiánya különíti el (43).

Mivel az EPP genetikusan determinált enzimopathia, jelenleg csak *szimptomatikusan kezelhető*. Nem megoldott a „kielégítő” *prevenció* sem. 1970-ben fordulatot jelentett a *béta-karotin* sikeres kipróbálása (28), bár az utánvizsgálók tapasztalatai ellentmondásosak. Ma az a felfogás, hogy csak enyhe és középsúlyos esetek bizonyos hányadában érhető el vele kielégítő profilaxis (43). Mivel azonban az auraniasison kívül nincs más mellékhatása, mindenképpen érdemes megkísérelni adagolását. Beteganyagunkban az esetek 35%-ában bizonyult sikeresnek Carotabeta kapszula formájában (16).

A néhány éve bevezetett *fotokondicionálás preventív PUVÁ*, illetve *narrow-band UVB-fototerápiával* a szaporodó számú tapasztalat szerint a betegek többségében szintén jelentősen növeli a napfény-tűrőképességét (38, 2).

A teljesség kedvéért megemlítendő, hogy *Bechtel* 1981-es beszámolója után Szegeden is többen sikerrel alkalmazták a transzfúziós kezelést, ami javasolható a májelég-

telenség veszélyének késleltetésére is (7). A 90-es években egyesek az orálisan adott *ciszteintől*, mások nagyadagú *C-vitamintól* láttak lemérhető profilaktikus hatást, feltehetően szabadgyök fogó képességük révén (43, 1).

Végleges és megnyugtató megoldást csak a *génterápia* jelent majd, amire már vannak biztató eredmények (6, 29).

Összefoglalva, a *cutan porphyriák perspektívái* a genetikai kutatásokat, a rizikófaktorok identifikálását és hatásmechanizmusuk tisztázását, a praenatalis diagnosztikát és újabb kezelési és preventív eljárások bevezetését foglalják magukban, beleértve a génterápiát is.

IRODALOM

1. Boffa M. J., Ead R. D., Reed P. et al.: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral vitamin C in erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) 12, 27-30.
2. Collins P., Bisland D., Ferguson J.: Narrowband UVB phototherapy (TL-01): an effective treatment for paediatric photodermatoses. *Proc. IV. Congr. Eur. Soc. Paed. Derm.* 1993.
3. Cox T. M., Alexander G. J. M., Sarkany R. P. E.: Protoporphyria. *Semin. Liver Dis.* (1998) 18, 85-93.
4. D'Amato M., Macri A., Griso D. et al.: Are His63Asp or Cys282Tyr HFE mutations associated with porphyria cutanea tarda? *J. Invest. Dermatol.* (1998) 111, 1241-1242.
5. De Matteis F.: Porphyria cutanea tarda of the toxic and sporadic varieties. *Clin. Dermatol.* (1998) 16, 265-275.
6. De Verneuil H., Ged C., Boulechfar S. et al.: Porphyrias: animal models and prospects for cellular and gene therapy. *J. Bioenerg. Biomemb.* (1995) 27, 239-247.
7. Dobozy A., Osato M., Siklósi C. et al.: Transfusion therapy for erythropoietic protoporphyria. *Br. J. Dermatol.* (1983) 109, 571-576.
8. Elder G. H.: Porphyria cutanea tarda. *Semin. Liver Dis.* (1998) 18, 67-75.
9. Elder G. H.: Update on enzyme and molecular defects in porphyria. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1998) 14, 66-69.
10. Fritsch C., Schmiedeberg S., Lehmann P.: Porphyria cutanea tarda. *Hautarzt* (1998) 49, 870-882.
11. Gouya L., Deybach J. C., Lamoril J. et al.: Modulation of the phenotype in dominant erythropoietic protoporphyria by a low expression of the normal ferrochelatase allele. *Am. J. Hum. Genet.* (1996) 58, 292-299.
12. Gross U., Frank M., Doss M. O.: Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1998) 14, 52-57.
13. Hermann G., Wlaschek M., Bolsen K. et al.: Photosensitisation of uroporphyrin augments the ultraviolet A-induced synthesis of matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* (1996) 107, 398-403.
14. Horkay I., Dán S., Lapis K. et al.: Damage to liver mitochondria in erythropoietic protoporphyria. *Haematologia* (1969) 3, 195-204.
15. Horkay I., Stenszky V., Nagy E. et al.: Lymphocytotoxic antibodies in lightdermatoses. *Arch. dermatol. Res.* (1977) 260, 71-75.
16. Horkay I., Kósa Á.: Erythropoietic protoporphyria. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1992) 68, 155-161.
17. Horkay I., Remenyik É., Moore M. R. et al.: A genetic study in erythropoietic protoporphyria. *J. Eur. Acad. Dermatol.-Vener.* (1997) 9, S139.
18. Horkay I.: Cutaneous porphyrias - perspectives. *Nouv. Dermatol.* (1999) 18, 434-439.
19. Ippen H.: Kausalfaktoren der Porphyria cutanea tarda. *Derm. Wschr.* (1967) 153, 1351-1356.
20. Kelemen Zs., Horkay I., Kósa Á.: A porphyria cutanea tarda kezelési módjainak összehasonlítása katamnesztikus vizsgálatok alapján. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1990) 66, 167-171.
21. Kósa Á., Altmann H., Horkay I. et al.: Determination of iron levels in cutaneous porphyria. In: *Faktoren, die den DNA-Metabolismus beeinflussen.* Hrsg.: H. Altmann, Sopron, 1986.
22. Kószó F.: Vas- és alkoholerhelés, valamint membrán tulajdonság változások porfirin anyagcserére gyakorolt hatása a krónikus hepatikus porphyria kialakulása szempontjából. *Kandidátusi értekezés*, 1982. Szeged.
23. Kószó F., Morvay M., Dobozy A. et al.: Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in 80 unrelated patients with porphyria cutanea tarda. *Br. J. Dermatol.* (1992) 126, 446-449.
24. Kószó F., Földes M., Morvay M. et al.: Krónikus hemodialízissel kapcsolatos porphyria/pseudoporphyria. *Orv. Hetil.* (1995) 135, 2131-36.
25. Kószó F., Simon M.: A porphyria cutanea tarda patogenezeise. *Orv. Hetil. Közlés alatt.*
26. Lengyel G., Bálint T., Fehér J.: Új irányelvek a krónikus vírus hepatitis kezelésében. *Folia Hepat.* (1998) 3, 50-33.
27. Lim H. W.: Role of viral infection in porphyria cutanea tarda. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1997) 13, 75-77.
28. Mathews-Roth M. M., Pathak M. A., Fitzpatrick T. B. et al.: Beta-carotene as a photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria. *New Engl. J. Med.* (1970) 282, 1231-1234.
29. Mathews-Roth M. M., Michel J. L., Wise R. J.: Amelioration of the metabolic defect in erythropoietic protoporphyria by expression of human ferrochelatase in cultured cells. *J. Invest. Dermatol.* (1995) 104, 497-499.
30. Moore M. R., McColl K. E. L., Rimington C. et al.: *Disorders of Porphyrin Metabolism.* Plenum Med. Book Comp., New York - London, 1987.
31. Mor Z., Caspi E.: Cutaneous complications of hormonal replacement therapy. *Clin. Dermatol.* (1997) 15, 147-154.
32. Murphy G. M.: The cutaneous porphyrias: a review. *Br. J. Dermatol.* (1999) 140, 571-581.
33. O'Really F. M., Darby C., Fogarty J. et al.: Porphyrin metabolism in hepatitis C infection. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) 12, 31-33.
34. Remenyik É., Ujj Gy., Kószó F., Horkay I.: Porphyria cutanea tarda and chronic lymphoid leukemia. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) 12, 180-182.
35. Remenyik É., Lanyon G. W., Horkay I. et al.: Erythropoietic protoporphyria: A new mutation responsible for exon skipping in the human ferrochelatase gene. *J. Invest. Dermatol.* (1998) 111, 540-541.
36. Rich H. D., Mylonakis E., Nossa R. et al.: Highly active antiretroviral therapy leading to resolution of porphyria cutanea tarda in a patient with AIDS and hepatitis C. *Dig. Dis. Sci.* (1999) 44, 1034-1037.
37. Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. G. J.: *Textbook of Dermatology.* Blackwell Science Ltd. 1998. III.
38. Ros A. M.: PUVA therapy for erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol.* (1988) 5, 148-149.
39. Rüfenacht U. B., Gouya L., Schneider-Yin X. et al.: Systemic analysis of molecular defects in the ferrochelatase gene from patients with erythropoietic protoporphyria. *Am. J. Hum. Genet.* (1998) 62, 1341-1352.
40. Simon N., Berkó Gy., Schneider I.: Hepato-erythropoietic porphyria presenting as scleroderma and acrosclerosis in a sibling pair. *Br. J. Dermatol.* (1977) 96, 663-668.
41. Szodoray L., Sümegi S.: Über die Nosologie der chronischen kutanen Porphyrie. *Dermatologica* (1944) 90, 224-228.
42. Tsukazaki N., Watanabe M., Irfune H.: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus infection. *Br. J. Dermatol.* (1998) 138, 1015-1017.
43. Todd D. J.: Molecular genetics of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1998) 14, 70-73.
44. Went L. N., Klasen E. C.: Genetic aspects of erythropoietic protoporphyria. *Ann. Hum. Genet.* (1984) 48, 105-117.

Érkezett: 2000. VII. 3.

Közlésre elfogadva: 2000. VIII. 17.