

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár),
*III. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr., egyetemi tanár), és
**Patológiai Intézet (igazgató: Nemes Zoltán dr., egyetemi tanár) közleménye*

Porphyria cutanea tarda, hepatitis C vírus infekció és polymyositis együttes előfordulása

Porphyria cutanea tarda, hepatitis C virus infection and polymyositis

VARGA VIKTÓRIA DR., REMENYIK ÉVA DR.,
EMRI GABRIELLA DR., DANKÓ KATALIN DR.*, NAGY ANDRÁS DR.**,
HUNYADI JÁNOS DR., HORKAY IRÉN DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A HCV fertőzés a porphyria cutanea tarda (PCT) egyik triggerelő faktora. A debreceni Bőrklinika beteganyagában a fertőzöttség 55%-os. A szerzők egy olyan szerológiailag HCV pozitív PCT esetet ismertettek, amelyben időközben letális kimenetelű polymyositis fejlődött ki. A máj post mortem végzett hisztológiai vizsgálata HCV-fertőzés talaján kialakult krónikus aktív hepatitist igazolt. Hasonló tünetegyüttesről nem található közlés az irodalomban. Nem zárható ki, hogy a társulás közös patomechanizmus alapján jött létre, és nem csak a három kórkép véletlenszerű egybeeséséről van szó.

Kulcsszavak:
**porphyria cutanea tarda - HCV -
polymyositis**

SUMMARY

Infection with hepatitis C virus (HCV) is one of the triggering factors in porphyria cutanea tarda (PCT). The prevalence of positive HCV antibody among PCT patients is 55% in the Eastern part of Hungary (Debrecen). A case of PCT with HCV infection is presented in which a polymyositis of lethal outcome developed. Postmortal histology detected a HCV induced chronic active hepatitis. Literary data on similar association of these three disorders were not available. It cannot be excluded that the development of this unique association is not only a simple coincidence but may be explained with a common pathomechanism.

Key words:
**porphyria cutanea tarda - HCV -
polymyositis**

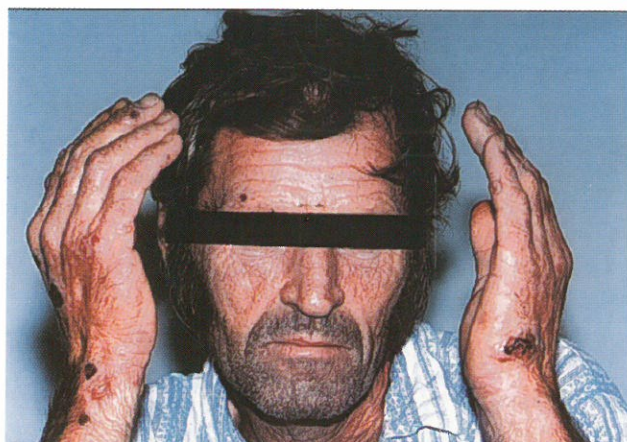
A hazánkban leggyakoribb cutan porphyria, a porphyria cutanea tarda (PCT) kialakulásában genetikai és exogén tényezők egyaránt szerepet játszanak, mint például antikoncipiensek szedése, analgetikum-abusus, krónikus alkoholizmus, krónikus hepatitis. Ez utóbbi etiológiájában újabban a hepatitis C vírusfertőzés került előtérbe (5, 22), de patogenetikai szerepet tulajdonítanak egyéb vírusfertőzéseknek is (HBV, HGV, CMV, HIV, 14). A triggerelő faktorok között megemlíthetők továbbá az autoimmun betegségek, közöttük is első helyen a lupus erythematosus (SLE, SCLE, DLE, 8). A többi autoimmun betegség társulása sokkal ritkább (cryoglobulinaemia, Sjögren-szindróma, vasculitis, polymyositis: PM stb.).

Ismertetett esetünkben a PCT HCV-fertőzöttséggel és időközben kialakult PM-szel társult. Hasonló tünetegyüttesről nem találtunk közlést az irodalomban.

Esetismertetés

50 éves férfibeteg 1999 júliusában jelentkezett a Bőrgyógyászati klinika photodermatológiai szakrendelésén a fénynek kitett területeken, elsősorban az arcon, alkarokon és kézhatákon kialakult fájdalom, serosus vesiculákkal és erosiókkal, melyek három héttel korábban jelentek meg először (1. ábra). Az anamnesisből ezenkívül krónikus alkoholizmus és évek óta ismert, de eddig gyógyszeresen nem kezelt hypertonia érdemel említést. A klinikai kép és a kórelőzmény alapján felvetődő PCT diagnózisát a laboratóriumi vizsgálatok megerősítették (1. táblázat). Kiemelendők a kóros vizelet-porfirin és májenzim aktivitás értékek, valamint az anti-HCV antitest és a CK érték pozitivitása. A beteg kezelésére Ippen-kúrát kezdtünk. 4 alkalommal történt 320 ml vér lebocsátása, emellett a hepatológus javaslatára napi 2x140 mg Legalont állítottunk be és szigorú alkoholtilalmat rendeltünk el. A szokásos helyi kezelésre (dezinficiens ecsetelő és kenőcs) az erosiók hámosodása megindult.

Az ambulanter végzett 3-4. vérlebocsátás során fokozatosan kialakuló nyelészavart és proximális túlsúlyú végtagizom-gyengeséget észleltünk, melyhez nyomásérzékenységet, majd fájdalom társult.



1. ábra

Pörkös eróziók és savós hólyagok az arcon és a kézháton

Transzferrin	2,77 g/l	LDH	295 U/l
Transzferrin szat.	38,16%	GOT	158 U/l
Htc	0,43	GPT	129 U/l
Hb	141 g/l	γ GT	281 U/l
Fvs	5,76 G/l	AP	240 U/l
Thr	226 G/l	CK	2300 U/l
Se vas	27,1 μ Mol/l	Anti HCV antitest	poz.
Ferritin	683,5 μ g/l	Vizelet Uroporfirin	812 gamma/l

1. táblázat

Laboratóriumi vizsgálatok (Bőrgyógyászati Klinika) 1999. július

LDH	2135 U/l	CK	8770 U/l
GOT	725 U/l	CKMB	420 U/l
GPT	124 U/l	IgA	6,13 g/l
γ GT	174 U/l	IgG	21,52 g/l
AP	197 U/l	IgM	1,63 g/l

2. táblázat

Laboratóriumi vizsgálatok (Bőrgyógyászati Klinika) 1999. szeptember

LDH	2045 U/l	LKM ell. antitest	neg.	Krioglobulin	neg.
GOT	590 U/l	Parietális sejt antitest	neg.	CD 3	66%
GPT	124 U/l	Mitokondr. ell. antitest	neg.	CD 4	56%
γ GT	111 U/l	Retikulin ell. antitest	enyhén poz.	CD 8	8%
AP	201 U/l	ENA	neg.	CD 19	23%
CK	12 350 U/l	Jo-1 antitest	neg.	CD 56	3%
Simaizom ell. antitest	neg.	ANCA	neg.		

3. táblázat

Laboratóriumi vizsgálatok (III. Bőrgyógyászati Klinika) 1999. szeptember

Klinikailag kissé ptotikus szemhéjak, ödéma, fájdalmas kinézeti arc, elesettség és mozgási nehezítettség voltak észlelhetők. Mindez súlyos beteg benyomását keltette. Az akkor elvégzett laboratóriumi vizsgálatok eredményét a 2. táblázatban foglaltuk össze. Ezek és a klinikai tünetek alapján polymyositis gyanúja vetődött fel, ezért további vizsgálatok és kezelés céljából a III. sz. Belklinikára helyeztük át a beteget.

Az ott történt laboratóriumi vizsgálatok megerősítették a polymyositis (PM) gyanúját (3. táblázat). Az ENA és az anti-Jo1 antitest ugyan negatív volt, a CD8 pozitív citotoxikus T-sejtek %-os aránya azonban csökkent, ami a PM diagnózis mellett szólt. A Neurológiai klinikán végzett EMG-vizsgálat spontán izomaktivitást írt le, ami ugyancsak az akut myositis mellett szólt, míg a jobb oldali combból végzett próba-biopsziából készült szövettani és immunhisztokémiai vizsgálat nem támasztotta alá a PM diagnózisát. Ezt követően tumorkutatás történt, amely negatív eredménnyel zárult (rtg., UH- és CT-vizsgálat).

A kezdetben mért 12 500 U/l CK érték napi 125 mg Solu-Medrol, nagy dózissal (20 g) iv. immunglobulin, háromszori plazmaferezis és 2x100 mg Sandimmun terápia hatására normalizálódott (13 U/l), úgyszintén a végtagok mozgása is, a nyelészavar azonban nem szűnt meg. A légzőizmok érintettsége, valamint pneumonia miatt akut pulmonalis oedema alakult ki, ezért intenzív osztályra helyezték át a beteget, ahol intubálás és a hörgőváladék folyamatos leszívása történt, célzott antibiotikus (i. v., majd p. o. Ciprobay) és antifungális (Diflucan) terápia mellett. Ennek ellenére a beteg állapota fokozatosan romlott, paraplegia, mindkét kar oedemátus duzzanata és nyelésképtelenség alakult ki, végül légzési és keringési elégtelenség következtében 1999. nov. 15-én exitált.

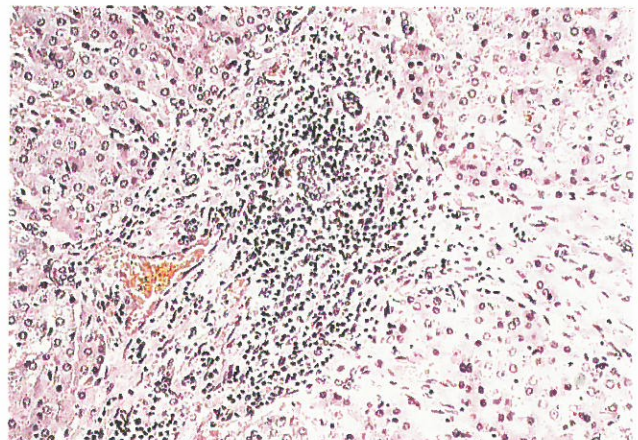
A végtagok proximális izomcsoportjaiból végzett post mortem hisztológia endomysealisan limfociták jelenlétét igazolta (2. ábra). A CD8 pozitív T-sejtek elleni monoklonális antitesttel készült immunhisztokémiai reakció CD8 pozitív limfociták jelenlétét mutatta az izomban, ami a PM-re jellemző gyulladást bizonyította. A máj szövettani képe (3. ábra) kis limfociták, főként a portális traktusra lokalizált idült lobot mutatott, mely helyenként beterjedt a lobulusokba.

Megfigyelhető volt ezen kívül a kis epeutak destrukciója is. A máj-parenchymában góckban enyhe zsíros degeneráció, valamint kezdődő aktív cirrhotikus átépülés jelei voltak észlelhetők. Szövettani diagnózis (dr. Nagy A.): Polymyositis. HCV fertőzés talaján kialakult krónikus aktív hepatitis.



2. ábra

Izom-biopszia post mortem szövettani képe



3. ábra

Máj-biopszia post mortem szövettani képe

Megbeszélés

A PCT és a HCV fertőzöttség együttes megjelenése 1992 óta ismert (5). A fertőzöttség azóta világszerte észlelt fel-tűnően nagy gyakorisága PCT-ben felvetette a HCV pato-genetikai szerepét a kórképben. Ma már a HCV infekciót a PCT egyik triggerelő faktorának tartják (5, 22). A DEO-EC Bőrgyógyászati Klinikájának PCT-s beteganyagában a HCV fertőzöttség 55%-os (9), ami a magyar átlaglakosság 0,7–0,8%-nyi fertőzöttségi gyakoriságát tekintve igen ma-gas arány (21).

Kezdetben feltételezték, hogy a vírusnak elsődlegesen a cytopathiás hatása károsítja közvetlenül a hepatocytákat. Ma már ismert, hogy immunreakció révén is károsítja a sejteket (4), melyben a vírus core fehérjéje kereszt-antige-nitása által indukált autoantitestek, mint például az LKM-1 – mely esetünkben negatív volt –, vagy immunkomple-xek (18) és autoreaktív CD8 pozitív T-sejtek vesznek részt (12). O'Really és munkatársai (18) szerint a HCV infek-ció önmagában nem elégséges a PCT precipitálásához. Ehhez egyéb rizikófaktorok társulása is szükséges. Bete-günknel két olyan tényező is fennállt, amely a PCT kiala-kulásában szerepet játszhatott: a krónikus alkoholizmus és a HCV fertőzés.

Ismert, hogy HCV infekcióban a PCT-n kívül kiala-kulhatnak más, a bőrt érintő kórképek (erythema nodo-sum és multiforme, lichen planus, urticaria stb., 7, 13, 14, 17, 20), illetve szisztémásan megjelenő vagy egyes szerveket érintő autoimmun betegségek: SLE, PM, cry-oglobulinaemia, Sjögren-szindróma, autoimmun thyreo-iditis, rheumatoid arthritis, thrombocytopenia (2, 11). Ez utóbbi folyamatok aktiválódása elősegíti a krónikus HCV hepatitis egyéb autoimmun betegségekkel való társulását is.

A HCV infekcióval társult PM-re jellemző az RF, ANA, IgG és IgM típusú antikardiolipin antitest szérumszintjé-nek emelkedése (16) és musculosceletalis elváltozások megjelenése (pl. arthritis, myalgia, arthralgia, 1); egy esetben pedig a PM-szel társult HCV infekció interstitialis tüdőfibrosissal egészült ki (24).

A PCT és egyéb autoimmun betegségek együttes előfor-dulásában feltehetően szerepet játszanak a krónikus hepa-topathia következtében kialakult antitestek, a genetikai defektus, valamint természetesen a PCT-t is triggerelő faktorok (8). HCV okozta krónikus hepatitisben szintén egyértelmű az autoantitestek patogenetikai szerepe (15, 23). Így mindhárom betegség: a PCT, a PM és a krónikus HCV hepatitis kialakulásában egyik közös tényező az au-toantitestek megjelenése. Másrészről a HCV fertőzés egyaránt triggerelő faktora a PCT-nek és a PM-nek.

Az irodalomból már ismert a PCT és a HCV (3, 10, 18), a PM és a HCV (16), valamint a HCV és a dermatomyosi-tis (6) társulása. A PCT, a PM és a HCV együttes előfordu-lására azonban, mint itt ismertetett esetünkben, nem talál-tunk eddig példát. Lehetséges, hogy csak a három kórkép véletlenszerű egybeeséséről van szó, de nem zárható ki a közös patomechanizmus alapján létrejött társulás sem.

IRODALOM

1. Ayabe M., Kawamoto M., Ijima H. és mtsai: Clinical character-istics and muscle histopathology in polymyositis positive anti-he-patitis with C. virus antibody. *Rhinso-Shinkeigaku* (1997) 37 (3), 208-211.
2. Buskila D., Shaiger A., Neumann L. és mtsai: Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin. Arthritis Rheum.* (1998) 28 (2), 107-113.
3. Chuang T. Y., Brashear R., Lewis C.: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1999) 41 (1), 31-36.
4. Conry-Cantilena C., Vilamidon L., Melpolder J. C. és mtsai: Porphyria cutanea tarda in hepatitis C virus-infected blood do-nors. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1995) 32 (3), 512-514.
5. Fargion S., Piperno A., Capellini M. D. és mtsai: Hepatitis C vi-rus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong associati-on. *Hepatology* (1992) 16, 1322-1326.
6. Fiore G., Giacobazzi F., Giacobazzi M.: HCV and dermatomy-osis: report of 5 cases of dermatomyositis in patients with HCV infection. *Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol* (1996) 18 (5-6), 197-201.
7. Hadziyannis S. J.: Skin diseases with Hepatitis C virus infection. *J. Eur. Acad. Dermatol.-Venereol.* (1998) 10 (1), 12-21.
8. Harris M. Y., Mills G. C., Levin W. C.: Coexistent systemic lu-pus erythematosus and porphyria. *Arch. Intern. Med.* (1996) 117, 425.

9. Horkay L.: Cutaneous porphyrias – perspectives. *Nouv. Dermatol.* (1999) 18, 434-439.
10. Hussain I., Hepburn N. C., Jones A. és mtsai: The association of hepatitis C viral infection with porphyria cutanea tarda in the lothian region of Scotland. *Clin Exp. Dermatol.* (1996) 21 (4), 283-285.
11. Ignatova T. M., Aprošina Z. G., Seroy V. V. és mtsai: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Ter. Arkh.* (1998) 70 (11), 9-16.
12. Kammer A. R., Van der Burg S., Grabscheid B. és mtsai: Molecular mimicry of human cytochrome P450 by HCV at the level of cytotoxic T cell recognition. *J. Exp. Med.* (1999) 190, 169-176.
13. Krenzel S., Tebbe B., Goerdts S. és mtsai: Hepatitis C virus-associated dermatoses: a review. *Hautarzt* (1999) 50 (9), 629-636.
14. Lim H. W.: Role of viral infection. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1997) 13, 75-77.
15. Manus M. P., Obermayer S. P.: Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology. *J. Viral. Hepat.* (1997) 4, 42-47.
16. McMurray R. W., Elbourne K.: Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin. Arthritis Rheum.* (1997) 26 (4), 698-701.
17. Podányi B., Lengyel G., Hársing J. és mtsai: Krónikus C hepatitishez társult bőrbetegségek. *Orv. Hetil.* (1998) 139, 2633-2638.
18. O'Reilly F. M., Darby C., Fogarty J. és mtsai: Porphyrin metabolism in hepatitis C infection. *Photoderm. Photoimmunol. Photomed.* (1996) 12, 31-33.
19. Rivanera D., Lilli D., Griso D. és mtsai: Hepatitis C virus in patients with porphyria cutanea tarda: relationship to HCV-genotypes. *New-Microbiol.* (1998) 21 (4), 329-334.
20. Schwaber M. J., Zlotogorski A.: Dermatologic manifestations of hepatitis C infection. *Int. J. Dermatol.* (1997) 36, 251-254.
21. Tóth A.: Szóbeli tájékoztatás alapján.
22. Tsukazaki N., Watanabe M., Isifune H.: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus infection. *Br. J. Dermatol.* (1998) 138, 1015-1017.
23. Tzang B. S., Chen T. Y., Hsu T. C. és mtsai: Presentation of autoantibody to proliferating cell nuclear antigen in patients with chronic hepatitis B and C virus infection. *Ann. Rheum. Dis.* (1999) 58 (10), 630-634.
24. Weidensaul D., Imam T., Holyst M. M. és mtsai: Polymyositis, pulmonary fibrosis, and hepatitis C. *Arthritis-Rheum.* (1995) 28 (3), 437-439.

Érkezett: 2000. XII. 11.

Közlésre elfogadva: 2001. V. 9.



ÚJ TÁRS A CSALÁDI HÁZIPATIKÁBAN

Dermin[®] kenőcs

*hűsítő, fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő,
hámosító gyógyhatású készítmény*

Életünk során számos esetben kerülünk olyan helyzetbe, hogy azonnali segítségre lenne szükségünk a legkülönbözőbb eredetű hámsérülések megbízható ellátására. A **Dermin[®] kenőcs** összetételénél fogva rendkívül sokoldalú felhasználást tesz lehetővé, ugyanis nagy mennyiségben tartalmaz kamillaolajat és cinkoxidot. A kamillaolaj gyulladáscsökkentő, sebgyógyulást segítő, a cinkoxid szárító, fertőtlenítő hatása régóta ismert.

A **Dermin[®] kenőcs** nyugtatja, hűsíti a bőrt, csillapítja a fájdalmat és hámosító hatása révén hamar rendbe hozza a gyulladt, kipirosodott bőrt.

A **Dermin[®] kenőcs** kiválóan alkalmas első- és másodfokú égések és napégés otthoni gyógyítására.

Egyéb bőrgyulladások, fagyás, felfekvés, felületi visszérgyulladás, valamint a lábszárfejkely körül oly gyakran kialakuló fájdalmas gyulladás kezelésére is ajánlott. Tapasztalatok bizonyítják, hogy alkalmazható enyhe és közepes súlyos pelenka dermatitiszben, a szoptatós anyák berepedezett mellbimbóinak ápolására. Kisebb sebek, horzsolások, náthától kivörösödött orrcimpa, viszkető rovarcsípés esetén is bátran használható. Kosmetikai kezelést, gyantázást követő bőrirritációnál gyorsan megszünteti a fájdalmat és a bőrpírt. Hatékonyan csökkenti a zúzódások, rándulások okozta panaszokat.

Ellenjavallat: kamilla iránti túlérzékenység esetén.



Forgalmazó:
Fáhrvitex-B Kft.
Tel.: (06-1) 269-1121
Fax: (06-1) 269-3391

Gyártó:
Pharmax Kft.
Tel.: (06-1) 250-6893



**A kockázatokról és mellékhatásokról olvassa el a (beteg)tájékoztatót
vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét.**