

Porfiria skórna późna u pacjentów leczonych hemodializami. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne

Adam DROZD

Jerzy UZAR

NZOZ Avitum Stacja Dializ w Legnicy
Główny Specjalista: Jerzy Uzar

Słowa kluczowe:

- porfiria skórna późna
- hemodializa

Key words:

- porphyria cutanea tarda
- hemodialysis

W pracy przedstawiono opis dwóch chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) leczonych hemodializami w Stacji Dializ w Legnicy z porfirią późną skórną (PCT): 33-letniej kobiety, u której PCT rozpoznano w trakcie terapii nerkozastępczej i 66-letniego mężczyzny, u którego zmiany skórne manifestowały się jeszcze przed stwierdzeniem upośledzonej filtracji kłębkowej. Omówiono patogenезę powstania PCT, przedstawiono trudności diagnostyczne i terapeutyczne w populacji chorych z PNN. (NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 83-86)

Hemodialysis patients with porphyria cutanea tarda. Diagnostic and therapeutic difficulties

In this piece of work presented was a description of two patients with end-stage renal disease (ESRD) treated with hemodialysis in the Dialysis Station in Legnica with porphyria cutanea tarda (PCT). A 33-year old women, who was recognized with PCT during renal replacement therapy and a 66-year old man, with whom the cutaneous alterations manifested themselves before statement of handicapped glomerular filtration. The pathogenesis of PCT origin was discussed, diagnostic and therapeutic difficulties in the population of patients with pnn were presented. (NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 83-86)

Porfiria skórna późna (PCT) jest najczęściej opisywaną formą zaburzeń w metabolizmie porfiryń [17,22]. U jej podłoża leży defekt aktywności czwartego z kolei enzymu na szlaku syntezy pierścienia hemowego dekarboksylazy uroporfirynogenu – przekształcającego uroporfirynogen III do koproporfirynogenu III. Defekt ten prowadzi do nadmiernego gromadzenia substancji wytwarzanych we wcześniejszych etapach i niedoboru metabolitów, które powinny powstawać w dalszym ciągu procesu.

Spośród dwóch postaci PCT zdecydowanie częściej spotykamy nabytą, w której czynnikiem inicjującym jest toksyczne uszkodzenie wątroby indukowane przez np. alkohol, zakażenia wirusami hepatotropowymi, lekami hepatotoksycznymi czy hemocyderozę [17,19]. PCT występuje najczęściej pomiędzy 40 a 60 rokiem życia i dotyczy przeważającej części mężczyzn. Zmiany chorobowe manifestują się pojawianiem pęcherzy i rumienia w miejscach poddanych nasłonecznieniu bądź urazom mechanicznym. Ich wynikiem są nadżerki i owrzodzenia przechodzące w blizny i ogniska stwardnień skóry o porcelanowej barwie, hipertrichoza. Najczęściej lokalizują się one na twarzy, rękach, stopach i goleniach, u osób łysiejących także na skórze głowy. Ogniska stwardnienia łądząco przypominają zmiany spotykane w twardzinie i są niekorzystnym zejściem procesu chorobowego. Zmianom tym z reguły towarzyszą wykładniki uszkodzenia wątroby. Podstawą rozpoznania PCT, obok zmian dermatologicznych, jest stwierdzenie nadmiernego wydalania uro- i koproporfiryń z moczem lub kałem oraz wykaza-

nie zmniejszonej aktywności dekarboksylazy uroporfirynogenu w hodowlach fibroblastów bądź w erytrocytach. Nadal do rzadkości w stacjach dializ należą chorzy z rozpoznaniem PCT poddawani leczeniu nerkozastępczemu. U osób z rozpoznaną PNN poddawanych leczeniu hemodializami PCT po raz pierwszy została opisana już w 1975 [13].

Przebieg, diagnostykę i leczenie tej jednostki chorobowej ilustrują poniższe dwa przypadki pacjentów leczonych w Stacji Dializ w Legnicy.

Opis przypadku I

Chora A.K. lat 34 z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością nerek w dzieciństwie w przebiegu odplywów pęcherzowo-moczowodowych powikłanych nawracającym odmiedniczkowym zapaleniem nerek włączona została do leczenia nerkozastępczego w roku 1990. W 1991 przeszczepiono u chorej nerkę, początkowo funkcja nerki przeszczepionej była prawidłowa, chora w 1993 urodziła zdrowe dziecko, jednak ze względu na postępującą niewydolność graftu ponownie została objęta leczeniem nerkozastępczym w 1997r. U chorej w 1997 rozpoznano przewlekłe zapalenie wątroby typu C. W badaniach biochemicznych obserwowano mierną niedokrwistość z poziomem Hb – 10g%, prawidłowe parametry gospodarki żelazowej, mierną hiperfosfatemię z poziomem fosforanów do 6 mg%, sporadycznie chora otrzymywała wodorotlenek glinu w dawce do 4g/dobę. W okresie tym także stosowała doustne leki antykoncepcyjne.

W 1998 zaobserwowano występowanie na odkrytych powierzchniach ciała zmiany początko-

Adres do korespondencji:

Adam Drozd
NZOZ Avitum Stacja Dializ w Legnicy
59-220 Legnica ul. Iwaszkiewicza 5
Tel.: 76 7215078; Fax: 76 7215077
e-mail: adam.drozd@avitum.com.pl

wo o charakterze rumienia szybko przechodzące w pęcherze, nadżerki i przebarwienia. Zmianom nie towarzyszył świąd, skóra była wybitnie podatna na urazy, którym towarzyszyło powstawanie nowych pęcherzy. Zmiany ulegały szybkim nadkażeniom bakteryjnym, stosowanie antybiotykoterapii miejscowej i ogólnoustrojowej przynosiło czasową poprawę; na dłoniach, twarzy i szyi wystąpiły liczne, dobrze odgraniczone zejściowe trwałe zmiany o charakterze porcelanowych stwardnień. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy nasileniem zmian skórnych a ekspozycją na światło słoneczne. Wstępne rozpoznanie porfirii późnej skórnej (PCT) potwierdzono oznaczeniem koproporfiryn w kale, a następnie porfiryn i porfobilinogenu w płynie dializacyjnym. Z powodu niskiej diurezy (poniżej 100 ml/dobę) nie oznaczano porfiryn w moczu.

Od 2001 roku obserwowano objawy ostydy-strofii nerkowej w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc powikłanej złamaniami patologicznymi szyjki kości udowej prawej i lewej. Poziomy PTH przekraczały 3000 pg/ml, poziom fosfatazy alkalicznej zaś 2500 U/l. W 2003 przeprowadzono parathyreoidektomię z autotransplantacją tkanki przytarczyc m. Alverdy. Od 2004 obserwowano ponownie wzrost PTH >2500 pg/ml.

Próby wątrobowe nie przekraczały norm: AIAT – 24 U/L; AspAT – 26 U/L

Średni tygodniowy kT/v- 1,5; oznaczone antygeny układu HLA: A-25(10),29; B-18,44(12);Dr-4,7(53)

Opis przypadku II:

Chory S.M. lat 67 z rozpoznaną i potwierdzoną PCT od 7 lat, leczony w Klinice Dermatologii. PCT ustalono na podstawie oznaczeń uroporfiryn i koproporfiryn. W momencie rozpoznania choroby występowały liczne zmiany pęcherzowe i nadżerkowe na grzbietowych powierzchniach rąk, skórze twarzy i szyi. W leczeniu stosowano krwioupusty, środki p/świądowe i miejscową antybiotykoterapię. Stwierdzono mierną nadwrażliwość na promienie UV. Nie znaleziono czynnika uszkadzającego mięsz wątrobowy, chory zaprzeczał nadużywaniu alkoholu czy leków potencjalnie hepatotoksycznych. Rozpoznane nadciśnienie tętnicze leczono iACE – enarenalem w dawce 40mg/d – z miernym skutkiem. W 2002 rozpoznano przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Od 2003 obserwowano pogarszanie się funkcji nerek z klirensiem kreatyniny – 30 ml/min. Konsultujący nefrolog przyjął, iż przyczyną przewlekłej niewydolności nerek jest skojarzenie nefropatii nadciśnieniowej i przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Chorego przygotowano do leczenia nerkozastępczego – w sierpniu 2003 wytworzono przetokę a-v, we wrześniu rozpoczęto dializoterapię. W terapii nadciśnienia zastosowano czterolekowy schemat leczenia: beta-blokera (metoprolol), alfa-blokera (doksazosyna), dihidropirynowego Ca-blokera (amlodypiny) i inhibitora konwertazy (enarenal) oraz redukcję suchej wagi ciała uzyskując zadowalającą kontrolę nadciśnienia tętniczego. Od początku wdrożono leczenie erytropoetyną w dawce 50 j/kg pomimo niskich parametrów gospodarki żelazowej (TSAT<20%; ferrytyna – 80 ng/ml) i uzyskano szybki wzrost Hb>11g%. Nie obserwowano cech wtórnej nadczynności przytarczyc (PTH – <150pg/ml).

Od początku terapii nerkozastępczej nie obserwowano nasilenia się zmian skórnych ani pogorszenia funkcji wątroby – próby wątrobowe nie przekraczały norm: AIAT – 15 U/L; AspAT – 13 U/L.

Średni tygodniowy kT/v – 1,2; nie oznaczano antygenów układu HLA.

Dyskusja

Rzadkość koincydencji PCT i PNN szczególnie w fazie wymagającej terapii nerkozastępczej stanowi główną trudność w rozpoznawaniu PCT. W różnicowaniu najczęstsze pomyłki dotyczą różnicowania z porfirią rzekomą, w której również obserwujemy pojawianie się pęcherzy i podatność na urazy. Jednak zejściem tych zmian nie jest hypertrichoza i ogniskowe bliznowacenie ze stwardnieniami, a w badaniach nie stwierdza się zaburzeń w metabolizmie porfiryn. Rozpoznanie PCT zawsze powinno opierać się na wykazaniu nadmiernego wydalania uro- i koproporfiryn. Niektórzy autorzy wykazują dodatnią korelację pomiędzy nasileniem objawów skórnych a stężeniem porfiryn w osoczu [12,34]. Innymi pewnymi markerami PCT są: aktywność dekarboksylazy uroporfirynogenu w erytrocytach oraz wydalanie w kale izokoproporfiryn. U pacjentów objętych leczeniem nerkozastępczym badamy najczęściej kał i surowicę, gdyż badanie moczu, płynu dializacyjnego czy płynu z jamy otrzewnej okazały się mało wiarygodne.

Wśród licznych zmian skórnych, jakie najczęściej obserwujemy u chorych z PNN leczonych nerkozastępczo są: świąd, zmiany nacyniowe, skórne manifestacje chorób układowych, kalcyfilaksje, łysienie plackowate czy też zważywszy na coraz starszą populację osób dializowanych częstsze występowanie pierwotnych nowotworów skóry. Wiele z nich uznano za typowe pod względem symptomatologii i opcji terapeutycznych dla chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [31,38,39]. Jednak od momentu kiedy w 1975 r. opisano pierwszych chorych podawanych dializoterapii, u których rozpoznano przewlekłą porfirię skórną do powyższego wykazu powinniśmy dołączyć i zmiany skórne w przebiegu tego schorzenia [13].

Właściwie największym problemem diagnostycznym jest fakt wzięcia pod uwagę możliwości występowania porfirii, nie stanowi ona bowiem częstego schorzenia i najczęściej spotykają się z nim lekarze dermatolodzy. Drugim z kolei jest panel diagnostyczny. Rozpoznanie biochemiczne opiera się zazwyczaj na pomiarze poziomu uroporfiryny w moczu, aczkolwiek w populacji chorych dializowanych, u których z powodu oligurii czy anurii oznaczenie to może być niemiarodajne. U chorych z PNN wykorzystuje się pomiar porfiryn w surowicy i/lub w kale. Niektórzy autorzy wykazują dodatnią korelację pomiędzy nasileniem objawów PCT a stężeniem porfiryn w osoczu (uroporfiryna i porfiryne 7-karboksylanu) [12]. Wykorzystuje się również pomiar aktywności dekarboksylazy uroporfirynogenu w erytrocytach, gdzie jej poziom także może być obniżony ale nie jest to marker na tyle swoisty, aby na nim można było oprzeć rozpoznanie. Do oceny wydalania porfiryn w kale służy ocena stężenia izokoproporfiryn, cza-

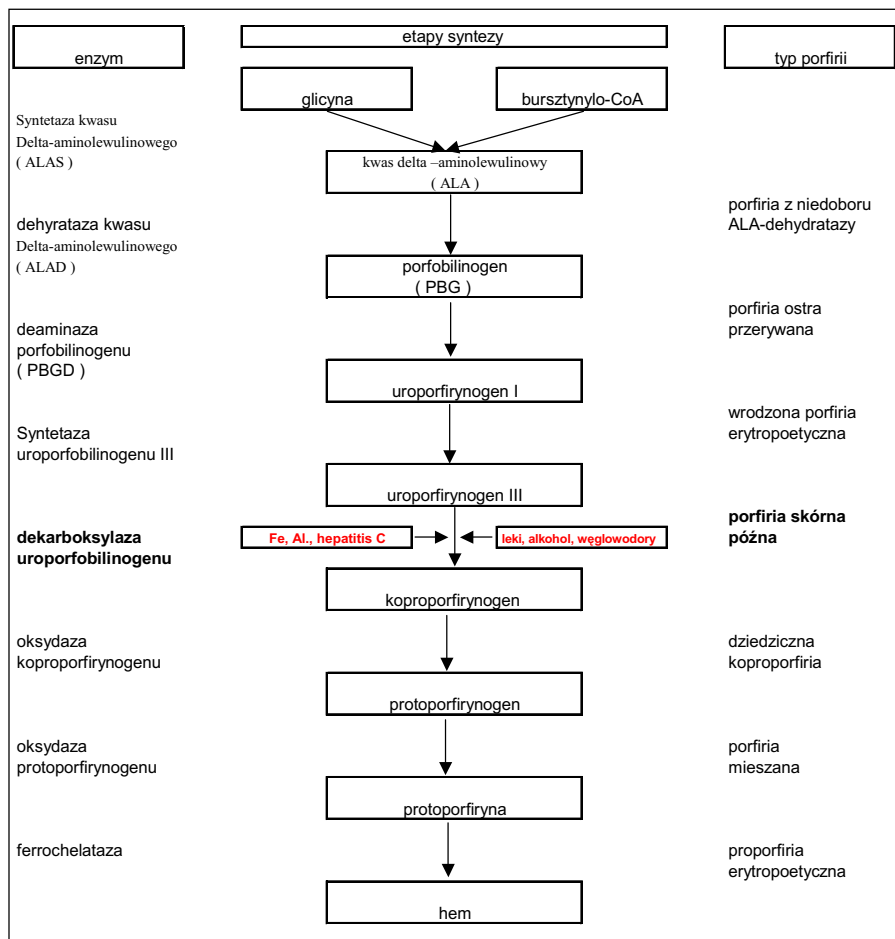
sami także uroporfiryny i porfiryny 7-karboksylanu. Pomiarzy w płynie dializacyjnym bądź w płynie otrzewnowym rzadko służą pomocą w diagnostyce z powodu niskiej czułości – porfiryny są substancjami słabo podlegającymi dializie [19,40]. Pomocne może być badanie immunofluorescencyjne skóry odsłoniętej (grzbietu ręki), które wykazuje złogi immunoglobulin w obrębie zgrubiałych ścian naczyń [17].

Związek przyczynowy pomiędzy występowaniem porfirii skórnej późnej a wirusowym zapaleniem wątroby t. C znany jest od dawna. PCT może być jedną z form pozawątrobowej manifestacji infekcji HCV nie tylko w populacji osób dializowanych [6]. Donoszono o wysokiej (76-95%) częstości współwystępowania sporadycznej formy PCT u osób z rozpoznaniem zakażeniem wirusem HCV. Opisane przypadki właśnie odnoszą się do takiej sytuacji. Niektóre obserwacje wprost wiążą wystąpienie PCT z reaktywacją zakażenia HCV po leczeniu interferonem [1]. Pod uwagę należy wziąć również fakt, że o ile zakażenie HCV jest niestety dość częste u chorych dializowanych (wyższe niż w populacji osób bez PNN) to sama zachorowalność na PCT w tej grupie pozostaje niska [1].

Przeładowanie ustroju żelazem u chorych leczonych dializami jest powodowane nadmierną podażą Fe. Jego wyrazem jest proste spichrzanie w narządach wewnętrznych – głównie w wątrobie, sercu i płucach ale także niewydolność śródbłonna. Przy manifestacji uszkodzenia i niewydolności narządowej mówimy o hemochromatozie. Szczególne predyspozycje do ujawnienia się zaburzeń w obrębie żelaza stwierdza się u osób z allelami HLA A-3, B-7 i B-14 [9,35]. Bezpośrednią przyczyną gromadzenia się porfiryn – a przez to wystąpienia objawów PCT jest inhibicja aktywności dekarboksylazy uroporfirynogenu w obecności dużych stężeń żelaza, z tym, że pojęcie „duże” dla każdego ustroju jest indywidualne [20]. Przyjęto uważać, że stężenia ferrytyny przekraczające 500 ng/ml może świadczyć o kumulowaniu Fe, jakkolwiek w przypadku niewyrównanej moczniczy i rozpoznanej hepatopatii (np. o podłożu wirusowym) pomiar jedynie poziomu ferrytyny może prowadzić do błędnych wniosków. Ostatecznymi metodami rozpoznania hemochromatozy jako przyczyny PCT mogą być biopsja wątroby, gdzie bezpośrednio wykazać można spichrzanie żelaza czy też zastosowanie nieinwazyjnego rezonansu magnetycznego. Problem nadmiernej podaży Fe jest o tyle poważny, że u większości pacjentów leczonych HD substytucja Fe jest postępowaniem rutynowym przy korekcji niedokrwistości, przetoczenie 1 jednostki masy erytrocytarnej dostarcza do organizmu ok. 200mg żelaza podwyższając przy tym poziom ferrytyny o ok. 60 ng/ml [9].

Uznany czynnikiem powodującym wystąpienie PCT jest kumulacja glinu [12,36].

Jest on metalem zaburzającym syntezę hemu a jednocześnie indukującym aktywność syntetazy kwasu delta-aminolewulinowego, przez co pośrednio zwiększa ilość produkowanych porfiryn [4,12]. Sole glinu w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku były powszechnie stosowane w celu



Rycina 1
Szlak biosyntezy hemu. Patogeneza powstawania poszczególnych typów porfirii (zmodyfikowane na podstawie rysunku z The European Porphyria Initiative.
Heme biosynthesis. Pathogenesis of specific types of porphyria (modified on the basis of the diagram of the European Porphyria Initiative).

zwalczania hiperpotasemii. Jednak kolejne publikacje opisujące skutki uboczne kumulacji glinu w organizmie spowodowały niemal całkowite wycofanie się ze stosowania tych preparatów pomimo ich niskiej ceny.

Związek pomiędzy stosowaniem terapii estrogenowej (zarówno w formie doustnej antykoncepcji jak i hormonalnej terapii zastępczej a także w leczeniu osteoporozy) a wystąpieniem i przebiegiem porfirii późnej skórnej jest od dawna znany [17, 18, 22]. Jest ona ewidentnie przeciwskazana w każdym z typów porfirii. Aktualnie w ulotkach informacyjnych dołączonych do leków tej grupy jest umieszczone odnośne ostrzeżenie. Być może właśnie antykoncepcja doustna była głównym czynnikiem inicjującym manifestację zmian skórnych w przypadku 1.

Opisywano również występowanie PCT po leczeniu furosemidem, kwasem nalidyk-sowym, tetracyklinami [34].

Terapię PCT u chorych objętych leczeniem nerkozastępczym możemy podzielić na trzy kategorie. Pierwsza – leczenie miejscowe, którego zadaniem jest zminimalizowanie powikłań związanych ze zmianami skórnymi, a więc unikanie promieniowania UV, stosowania okresowo sterydów miejscowo czy też antybiotykoterapia w przypadku nadkażenia bakteryjnego i leczenie wspomagające – przeciwbólowe. Druga to pomoc psychologiczna dla chorych, którzy pomimo już uprzednio rozpoznanej choroby przewlekłej jaką jest PNN nie potrafią zaakcepto-

wać swojego stanu zdrowia a tym bardziej trwałych zmian skórnych, które mogą wiązać się nawet z oszpecceniem. I trzecia to próba leczenia przyczynowego. Eliminacja czynnika/ów powodujących wystąpienie PCT jest skuteczna, jeżeli jesteśmy w stanie udowodnić rzeczywisty związek przyczynowy pomiędzy wystąpieniem objawów klinicznych a domniemanym sprawcą. Usunięcie u osób predysponowanych środków potencjalnie hepatotoksycznych jak alkohol, barbiturany czy estrogeny może zaowocować poprawą stanu ogólnego, ale dopiero w dłuższej perspektywie. Unikanie długiego nasłoneczniania stanowi jedyną formę prewencji przed nasileniem się zmian skórnych.

W typowej PCT u osób bez PNN zasadniczo leczenie ogólnoustrojowe opiera się na stosowaniu chlorochiny bądź przeprowadzaniu krwioupuśców. Niestety te sposoby wykazują ograniczoną przydatność w przypadku osób dializowanych [19]. Zapewne dlatego, że usuwane z wątroby przez chlorochinę porfiryny są w niewielkim stopniu eliminowane podczas zabiegu hemodializy, dodatkowo lek ten sam może okazać się toksyczny dla wątroby, a początkowe leczenie paradoksalnie może nasilić objawy PCT. Krwioupuści natomiast pomimo ewidentnego związku z przeładowaniem organizmu żelazem trudno zastosować jako jedynej formy terapii u osób z reguły znaczną niedokrwistością – a o takiej populacji właśnie mówimy [30]. W przypadku 2 początkowo

krwioupuści pozwoliły na szybkie zminimalizowanie objawów chorobowych, w momencie jednak kiedy Hb spadła poniżej 9 g% niezwłocznie się z nich wycofano.

Zastosowanie ciągłych bądź przerywanych technik pozaustrojowej eliminacji porfiryn charakteryzuje się niską skutecznością. Ogólnie wiadomo, że porfiryny są substancjami słabo ulegającymi procesowi dializy, ponieważ wykazują znaczny (ok. 87% stopień związania z białkami osocza). Przedstawione w literaturze prace opierające się na pomiarze poziomu porfiryn przed i po zabiegu HD przynoszą rozbieżne wyniki. Zastosowanie bardziej biologicznych aniżeli klasyczne kuprofanowe błon dializacyjnych może wiązać się z większą, ale nie dostatecznie wysoką efektywnością tego leczenia.

Dodatkowymi przesłankami potwierdzającymi te obserwacje są wyniki stosowania klasycznej hemodializy u pacjentów z ostrą porfirią wątrobową, gdzie gwałtownie działający czynnik inaktywujący syntezę uroporfirinogenu doprowadza do nagromadzenia prekursorów porfiryn i wtórnie z tym związanych zaburzeń neurologicznych, psychicznych i powikłań narządowych. Ignacy W. i wsp. zastosowali w „akcie rozpaczny” hemodializę w leczeniu ostrej przerywanej porfirii wątrobowej z pozytywnym efektem (5 zabiegów w odstępach dwudniowych) jednak w konkluzji nie rekomendują tej metody [16].

Podobne wnioski nasuwają się po zastosowaniu ciągłej hemodiafiltracji [21].

Również dializa otrzewnowa nie wydaje się być efektywna w obniżaniu poziomu porfiryn w osoczu i nie zapobiega ani nie zmniejsza objawów chorobowych [15].

Donoszono o skuteczności stosowania plazmaferezy u tych chorych, ale jest to ciężka metoda mało dostępna [10].

U chorych, u których istnieje związek przyczynowy pomiędzy objawami PCT i infekcją WZW typu C pewną opcję terapeutyczną stanowi leczenie przyczynowe interferonem [31], aczkolwiek obserwacji na ten temat jest niewiele i dotyczą głównie IFN-alfa. W przypadkach wirerii z towarzyszącą PCT podstawowe kryteria włączenia chorych do leczenia opierają się na obrazie histopatologicznym wątroby, genotypie wirusa i stanie ogólnym chorego. Nawet początkowo skuteczny efekt leczenia nie chroni również przed nawrotami związanymi z nowym lub reaktywowanym zakażeniem HCV.

Kolejne opcje terapeutyczne opierają się na przyspieszeniu eliminacji żelaza z ustroju. Pierwszą metodą obok wcześniej opisywanych krwioupuśców było zastosowanie deferoksaminy (DFO) posiadającej zdolność chelatowania żelaza jak i w mniejszym stopniu także glinu [25, 29, 35]. Lek ten od dawna jest stosowany w leczeniu hemosyderozy i hemochromatozy. Zasadniczy efekt działania czyli redystrybucja jonów Fe z kompartmentu tkankowego do łatwo wymiennej (także łatwo eliminowanej) puli osoczowej doprowadza do poprawy stanu ogólnego chorych.

Dodatkowo podawanie DFO wielokrotnie było opisywane jako skuteczne u chorych z PCT, u których wykazano nadmierne stężenia glinu. Bezpośredni pomiar w surowicy – jak w przypadku Fe – może okazać się niewystarczający ze względu na dużą

zdolność deponowania Al. w kościach, szpiku, wątrobie OUN, dlatego wzrost jego stężenia w surowicy po podaniu DFO jest bardziej adekwatny [9]. W trakcie terapii deferoxaminą należy pamiętać o potencjalnych powikłaniach takich jak zdecydowany wzrost podatności na infekcje (mukormykoza), hipotonia czy uszkodzenie wzroku i słuchu.

Wydaje się, że najbardziej pożądaną opcją terapeutyczną pozostaje stosowanie czynników stymulujących erytropoezę- ESA (epoetyna alfa i beta, darbpoetyna). Towarzysząca przewlekłej niewydolności nerek niedokrwistość w głównej mierze jest powodowana niedoborem ESA. Pomijając wszystkie inne pozytywne efekty leczenia ESA chorych z PNN u pacjentów z PCT w wielu przypadkach stanowi ona najskuteczniejszą terapię przyczynową [3,23,24,36]. Już pierwsze doświadczenia kliniczne w leczeniu niedokrwistości w PNN pokazały, iż dla optymalnego działania ESA wymagane jest m.in. uzupełnienie niedoborów żelaza (wg aktualnych standardów min. TSAT >20%, poziom ferrytyny pomiędzy 100 a 800 ng/ml, pośrednio ilość erytrocytów hipochromicznych <10%) [37] i ew. jego substytucja. Próby zastosowania tego leku w PCT, gdzie wyjściowo zakłada się przeładowanie organizmu żelazem, były prostą konsekwencją tych spostrzeżeń.

Najważniejszym punktem uchwytu dla ESA jest mobilizowanie zapasów żelaza z wątroby, przyspieszenie utylizacji Fe w procesie syntezy hemu na zasadzie stymulacji ferrocchelatazy, co pośrednio doprowadza do spadku poziomu porfiryn w surowicy. Jest przy tym zdecydowanie bezpieczniejsza od DFO i nie stanowi ona osobnej procedury leczniczej u chorego poddanego leczeniu nerkozastępczemu. Wcześniej zastosowana zazwyczaj daje kompletną remisję objawów u chorych, redukuje poziom porfiryn w osoczu i przede wszystkim doprowadza do korekty niedokrwistości. Istnieją jednak doniesienia mówiące o braku efektu takiego postępowania nawet przy podaży znacznych (200 U/kg m.c.) dawek EPO dodatkowo przy obserwowanej znacznej niedokrwistości.

Połączenie dwóch metod – przeprowadzania niewielkich krwioupuśców (50-100 ml krwi/ raz na dwa tygodnie) i podawania ESA w adekwatnych dawkach zapewniających korekcję anemii opisywano jako korzystne w takich sytuacjach [28]. Stosunkowo niedawno opisano – także z dobrym efektem połączoną terapię epo z DFO [25]. Należy jednak pamiętać, że na końcowy efekt działania EPO w postaci wzrostu poziomu Hb (i ew. remisji objawów PCT) wpływa znaczna ilość czynników pośrednich takich jak potencjalne niedożywienie, przewlekły stan zapalny z jego szczególną formą zespołem MIA, niedoborem kwasu foliowego i witaminy B₁₂ czy wreszcie nadczynność przytarczyc (tak jak w przypadku 1).

Opisano także ustąpienie objawów PCT dopiero po przeszczepieniu nerki [11,33]. Ta forma leczenia nerkozastępczego – o ile jest osiągalna dla naszych chorych może być najlepszym rozwiązaniem, ponieważ jest ona optymalną, najbardziej efektywną i najmniej obciążającą dla chorego i jego bliskich terapią. Wiąże się ona przede wszystkim z korekcją większości zaburzeń metabolicz-

nych obserwowanych w PNN potencjalnie interferujących z metabolizmem porfiryn, ale nie bez wpływu pozostaje sam fakt powrotu adekwatnej syntezy i wydzielania endogennej EPO przez graft.

W chwili obecnej jesteśmy w stanie wyeliminować większość czynników ryzyka wystąpienia PCT poprzez adekwatne leczenie niedokrwistości nerkopochodnej za pomocą czynników stymulujących erytropoezę, racjonalną suplementację żelaza, zaniechanie stosowania preparatów opartych na glinie czy zmniejszeniu zachorowalności na zapalenie wątroby typu C u chorych hemodializowanych dzięki surowemu przestrzeganiu standardów epidemiologicznych na Stacjach Dializ.

Diagnostyka wybiega zdecydowanie poza możliwości laboratoriów przyszpitalnych a leczenie prowadzone powinno być przez lekarza Stacji Dializ przy czynnym udziale dermatologa, czasami także hematologa i psychologa.

Piśmiennictwo

1. **Albalade M., Farinas M., Octavio J. et al.:** Development of porphyria cutanea tarda in a hemodialysis patient after reactivation of hepatitis C virus infection. *Nephron* 2001, 88, 170.
2. **Albitar S., Bourgeon B., Chuet C.:** Porphyria cutanea tarda, hepatitis C infection, and iron overload in a patient on hemodialysis. *Am. J. Med.* 1999, 106, 266.
3. **Anderson K., Goeger D., Carson R. al.:** Erythropoietin for the treatment of porphyria cutanea tarda in a patient on long-term hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322, 315.
4. **Buchet J., Lauwerys R., Hassoun A. et al.:** Effect of aluminum on porphyrin metabolism in hemodialyzed patients. *Nephron* 1987, 46, 360.
5. **Canavese C., Gabrielli D., Guida C. et al.:** Nephrologists and porphyrias. *G. Ital. Nefrol.* 2002, 19, 393.
6. **Canavese C., Hollo Z., Ciccone G. et al.:** Extrahepatic immunological manifestations of hepatitis C virus in dialysis patients. *J. Nephrol.* 2000, 13, 352.
7. **Choi H., Thome F., Orlandini T. et al.:** Increased skin pigmentation in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis infected with the hepatitis C virus. (Abstract). *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2003, 49, 24.
8. **Day R., Eales L., Disler P.:** Porphyrias and the kidney. *Nephron* 1981, 28, 261
9. **Myśliwiec M.:** Zaburzenia hematologiczne. [W:] Rutkowski B.: Dializoterapia w praktyce lekarskiej. Wyd. Med. Mak Media, Gdańsk, 2004, 385
10. **Disler P., Day R., Burman N.:** Treatment of hemodialysis related porphyria cutanea tarda with plasma exchange. *Am. J. Med.* 1982, 72, 989.
11. **Ewing S., Crosby D.:** Renal transplantation for porphyria cutanea tarda. *N. Engl. J. Med.* 1997, 13, 811.
12. **Gafter U., Mamet R., Korzets A. et al.:** Bullous dermatosis of end-stage renal disease: a possible association between abnormal porphyrin metabolism and aluminium. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, 1787.
13. **Gilchrist B., Rowe J., Mihm M.:** Bullous dermatosis of hemodialysis. *Ann. Intern. Med.* 1975, 83, 480
14. **Hannoud S., Senouci K., Sbati M. et al.:** Porphyria cutanea tarda in a hemodialysed patient with hepatitis C virus infection: efficacy treatment by small repeated phlebotomies. *Rev. Med. Interne* 2004, 25, 306.
15. **Hebert A., Farmer K., Poh-Fitzpatrick M.:** Peritoneal Dialysis does not reduce serum porphyrin levels in porphyria cutanea tarda. *Nephron* 1992, 60, 240.
16. **Ignacy W., Więcek A., Kokot F.:** Hemodializa- czy jest metodą leczenia ostrej przerywanej porfirii wątrobowej? Opis przypadku. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999, 101, 55.
17. **Interna Harrisona.** Wyd. Czelej; Lublin 2004.
18. **Jabłońska S., Chorzeński T.:** Choroby skóry. Wyd.

PZWL, Warszawa, 1994, 209.

19. **Kostler E., Wollina U.:** Therapy of porphyria cutanea tarda. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2005, 6, 377.
20. **Mamet R., Gafter U., Korzets A., et al.:** Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Nephron* 1995, 70, 202.
21. **McKane W., Green C., Farrington K.:** Porphyria cutanea tarda precipitated by intravenous iron in a haemodialysis patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 1936.
22. **MSD Manual.** Podręcznik diagnostyki i terapii. Wyd. Urban & Partner, Wrocław, 1995, 1192.
23. **Peces R., Enriquez de Salamanca R., Fontanellas A. et al.:** Successful treatment of haemodialysis-related porphyria cutanea tarda with erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9, 433.
24. **Piazza V., Villa G., Galli F. et al.:** Erythropoietin as treatment of haemodialysis-related porphyria cutanea tarda. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992, 7, 438.
25. **Pitche P., Corrin E., Wolkenstein P. et al.:** Successful treatment of haemodialysis-related porphyria cutanea tarda with deferoxamine. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2003, 130, 37.
26. **Poh-Fitzpatrick M., Bellet N., DeLeo V. et al.:** Porphyria cutanea tarda in two patients treated with hemodialysis for chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1978, 10, 299.
27. **Poh-Fitzpatrick M., Masullo A., Grossman M.:** Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal disease and hemodialysis. *Arch. Dermatol.* 1980, 116, 191.
28. **Poux J., Demontis R., Cadranel J. et al.:** Porphyria cutanea tarda in a dialyzed patient with hepatitis C virus infection: dramatic efficacy of small repeated phlebotomies. *Am. J. Med.* 1997, 103, 163.
29. **Praga M., Enriquez de Salamanca R., Andres A. et al.:** Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with deferoxamine. *N. Engl. J. Med.* 1987, 26, 316.
30. **Riccioni N., Donati G., Soldani S. et al.:** Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with small repeated phlebotomies. *Nephron* 1987, 46, 125.
31. **Senger E., Bernd A., Kachel H. et al.:** Porphyria cutanea uremica: an obligate systemic disease in chronic kidney insufficiency? *Hautarzt* 1991, 42, 764.
32. **Sheikh M., Wright R., Burrus J.:** Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon alpha-therapy in a case of chronic hepatitis. *C. Dig. Dis. Sci.* 1998, 43, 529.
33. **Shieh S., Cohen J., Lim H.:** Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000, 42, 645.
34. **Stevens B., Fleischer A., Piering F. et al.:** Porphyria cutanea tarda in the setting of renal failure. Response to renal transplantation. *Arch. Dermatol.* 1993, 129, 337.
35. **Stockenhuber F., Kurz R., Grimm G. et al.:** Successful treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with deferoxamine. *Nephron* 1990, 55, 321.
36. **Yaqoob M., Smyth J., Ahmad R. et al.:** Haemodialysis-related porphyria cutanea tarda and treatment by recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1992, 60, 428.
37. **Uaktualnione europejskie zalecenia zgodne z najlepszą praktyką kliniczną dotyczące postępowania w niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.** *Nefr. Dial. Pol.* 2003, 8, Supl. 1.
38. **Wanic-Kossowska M., Furmanowska A., Pawliczak E. i wsp.:** Porfirią skórą późną u chorej na przewlekłą niewydolność nerek leczoną zabiegami hemodializ- opis przypadku. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002, 108, 671.
39. **Wanic-Kossowska M., Furmanowska A.:** Zmiany skórne występujące u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999, 6, 1105.
40. **Wimmershoff F., Gardlo K., Bolsen K. et al.:** High-dose vitamin therapy as prophylaxis against porphyria cutanea uremica. *Hautarzt* 2006, 57, 228.