

KAZUISTIKA

PORPHYRIA CUTANEA TARDA A LUPUS ERYTHEMATOSUS SYSTEMICUS – ASOCIÁCIA ALEBO KOINCIDENCIA?

F. MÁLIŠ, J. LUKÁČ

PORPHYRIA CUTANEA TARDA AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – ASSOCIATION OR COINCIDENCE?

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
 Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Asociácia porphyria cutanea tarda a lupus erythematosus systemicus (SLE) bola prvýkrát opísaná roku 1952. Okrem podobných klinických rysov sa u časti pacientov s porfýriou zistila autoprotilátková aktivita, ktorá sa stala predmetom polemiky, či ide o SLE alebo možno autoprotilátkovú aktivitu vysvetlí samou porfýriou.

Prezentovaný pacient s klinicky a biochemicky preukázanou porphyria cutanea tarda bol počas roka 1997 opakovane vyšetrovaný vo VÚRCH s nálezom autoprotilátkovej aktivity pripomínajúcej SLE s prechodnou trombocytopenickou purpurou a leukopéniou.

Na základe dostupných údajov z literatúry zhodujúcich sa v názore, že klinické a sérologické prejavy pripomínajúce SLE ochorenie u pacientov s porfýriou sú pravdepodobne najčastejšie sekundárnou manifestáciou hepatálnej dysfunkcie, určujeme u nášho pacienta diagnostický záver syndróm „lupus-like“ pri primárnom metabolickom ochorení pacienta.

Kľúčové slová: lupus erythematosus systemicus, porphyria cutanea tarda.

Summary

In 1952, the association of porphyria cutanea tarda and systemic lupus erythematosus was described for the first time. Besides similar clinical features, in a subgroup of porphyria patients auto-antibody activity was observed. It is still disputed, whether this is due systemic lupus erythematosus or the auto-antibody activity results from porphyria itself.

Presented patient with clinically and biochemically verified porphyria cutanea tarda was repeatedly examined in RIRD. Auto-antibody activity resembling systemic lupus erythematosus together with transitional thrombocytopenic purpura and leucopenia were detected.

Available literature data concur in the opinion that, clinical and serological manifestations resembling systemic lupus erythematosus in the patients with porphyria probably most frequently manifest a hepatic dysfunction. Based on this data we diagnose „lupus-like syndrome“ accompanying primary metabolic disease in our patient.

Key words: systemic lupus erythematosus, porphyria cutanea tarda.

ÚVOD

Porphyria cutanea tarda (PCT) je prevažne získané ochorenie s dosiaľ nevyjasnenou genetickou predispozíciou. Dedičná forma sa pokladá za autozomálne dominantnú s nízkou klinickou penetranciou, obdobná je ešte zriedkavejšia homozygotná autozomálne recesívna forma (2). Oveľa častejšia je symptomatická forma porfýrie, ktorá sa manifestuje vplyvom exogénnych toxických faktorov (alkohol, estrogény) (4, 6). Za etiopatogenetickú príčinu sa považuje enzymatický defekt uro-

porfyrinogéndekarboxylázy. Dominantným biochemickým nálezom je zvýšená exkrécia uroporfyrínu močom. Najnápadnejším klinickým prejavom je bulózna dermatitída po expozícii slnečnému žiareniu. Lézie sa nachádzajú na exponovaných oblastiach, ako sú kapilícium, tvár, šija, predlaktia a ruky. V histologickom obraze z postihnutej kožnej vzorky sa zisťuje hrubý hyalínový opuch v stenách kapilár a v hornom kóriu buly (6). Pri dlhšom trvaní sa vyvíja hepatomegália menej často hepatosplenomegália s poruchami pečeneových funkcií, ktorá môže vyústiť do cirhózy pečene (4).

Asociácia systémového lupus erytematosus (SLE) a porfýrie bola prvýkrát objavená roku 1952. Odvtedy sa opísalo 25 prípadov, z toho u 18 pacientov išlo o PCT, 6 pacientom sa určila diagnóza akútnej intermitentnej porfýrie a v 1 prípade sa zistila porphyria variegata (6). Obe ochorenia majú podobné klinické prejavy, ako sú zvýšená teplota, kožné lézie, fotosenzitivita, sliznicové lézie, abnormality CNS (psychózy, neuropatie), artralgie, leukopénia a anémia (6, 8). Obe ochorenia sa môžu manifestovať po expozícii slnku, únave, alebo niektorým liekom (estrogény) (6).

KAZUISTIKA

V práci prezentujeme prípad 40-ročného pacienta s indierentnou rodinnou anamnézou k reumatickým a metabolickým ochoreniam. Z koincidujúcich ochorení u pacienta sledovali artériovú hypertenziu I-II (WHO) a chronickú simplexnú bronchitídu. Okrem toho prekonal roku 1986 polytraumu v dôsledku automobilovej nehody so zlomeninami rebier, pravej lopatky a hemotoraxom. V júli 1996 sa mu prvýkrát na dorzách rúk a predlaktiach vytvorili veľké vodnaté pluzgieri hojace sa hyperpigmentovanými jazvami. V októbri toho istého roku počas hospitalizácie na kožnom oddelení spádovej NsP sa na základe rozvinutého klinického obrazu, nálezu porfyrínov v moči a hepatopatie určila diagnóza PCT. Laboratórne sa zistila leukopénia a pacientovi odporučili kontroly krvného obrazu. Na prelome rokov 1996/1997 sa objavili teploty septického charakteru s nedostatočnou odpoveďou na obvyklú antibiotickú liečbu, preto bol pacient hospitalizovaný najskôr na internom oddelení spádovej NsP, kde mu zistili hepatosplenomegáliu. Odtiaľ ho preložili na infekčnú kliniku, kde z 2 hemokultúr vy kultivovali *Salmonella enteritidis*, a preto pacienta adekvátne preliečili antibiotikami. V rámci komplexného prešetrovania na základe opakovaného vyšetrenia kostnej drene získanej aj trepanobiopsiou a prietokovej cytometrie stav diagnosticky uzavreli ako blastický myelodysplastický syndróm (MDS) so suspektnou transformáciou do akútnej myelomonocytovnej leukémie. Liečebne zaviedli prednizón 30 mg denne (apríl 1997). U pacienta okrem toho zistili autoprotilátkovú aktivitu, preto ho konzultovali s reumatológom, ktorý pre nejednoznačnosť klinického obrazu odporučil vyšetrenie vo VÚRCH. Klinický obraz pri konzíliu vo VÚRCH, v popredí s únavovým syndrómom a subfebriliami, bol nešpecifický. Z ostatných náleзов sa zistila koxartroza I. štádia na podklade dysplastických bedrových kĺbov. Priebeh laboratórnoimunologickými výsledkami s vyšším titrom antinukleárných protilátok (ANA), pozitívnym LE-bunkovým testom, vysokou hladinou cirkulujúcich imunokomplexov (CIK), protilátok proti deoxyribonukleoproteínu (anti-DNP), hypokomplementémiou (CH50) a pozitívou antikardiopínových protilátok (ACLA) v triede IgG znázorňuje tabuľka 1 (apríl 1997). Klinický

a imunologický nález nespĺňal diagnostické kritériá SLE, preto sme stav uzatvorili ako syndróm „lupus-like“ pri primárnom hematologickom ochorení s odporúčením dôsledného sledovania a liečby hematológom.

Tab. 1. Vybrané laboratórne imunologické výsledky pacienta s PCT.

	Apríl 1997	September 1997	November 1997
FW (1 h)	44	67..23	47
Leukocyty	6,600	3,500..4,700	4,800
Trombocyty	144,000	138,000..154,000	142,000
LFT/HT	negat./negat.	640+/negat.	320/7
ANA (IFT)	3+Hm	2-3+H	2+H
LE-bunky	2+Hz	susp.	susp.
anti-DNP (j/ml)	>200	72	14
anti.dsDNA (j/ml)	3 %	1 %	negat.
anti-ENA	NI	U1RNP	RNP
ACLA (j/ml)	IgG:48,7; IgM:negat.	negat.	negat.
CIK (j)	199	61	100
IgG (g/l)	23,1	18,1	18,6
CRP (µg/ml)	4	2	2
CH50 (j/ml)	15	15	21

Legenda: NI – neidentifikovateľné anti-ENA
RNP – ribonukleoproteín

V júni 1997 bol pacient opäť hospitalizovaný na infekčnej klinike so septickými teplotami, prejavmi hemoragickej diatézy a nálezom trombocytopenie ťažkého stupňa (trombocyty pod $10 \times 10^{12}/l$). Pacienta liečili koncentrátom trombocytov a infúziami s hydrokortizónom (400 mg/denne). Na ďalšie preliečenie ho preložili na hematologickú kliniku, kde postupne došlo k normalizácii počtu trombocytov, okrem iných liečebných postupov aj po prechodne zvýšenej dávke prednizónu na 100 mg/denne. Opakovaným hematologickým vyšetrením sa nakoniec diagnóza MDS nepotvrdila a pacienta prepustili s diagnózou veľmi pravdepodobného SLE so sekundárnou idiopatickou trombocytopenickou purpurou. V septembri 1997 sme pacienta hospitalizovali vo VÚRCH. Klinický obraz podobne ako pri vyšetrení v apríli nespĺňal diagnostické kritériá SLE. Subjektívne sa pacient sťažoval väčšinou len na bolesti bedrových kĺbov. V spolupráci s OKB NsP MV SR sme v moči metódou HPLC opäť dokázali porfyríny typické pre PCT (zvýšené hodnoty uroporfyrínu I, zvýšené hodnoty karboxylového porfyrínu C7, koproporfyrínu III v hraniciach normy, frakciu porfobilinogénu sme HPLC neurčovali). Vybraný laboratórny imunologický nález je v tabuľke 1 (september 1997). Pri porovnaní s výsledkami z apríla 1997 sme pri vstupnom vyšetrení zaznamenali ľahkú prechodnú leukopéniu, klesli hladiny protilátok proti deoxyribonukleoproteínu, LE-bunkový test je len hranične pozitívny, vymizli ACLA. V apríli z neidentifikovateľných protilátok proti

extrahovateľným nukleárnym antigénom (anti-ENA) sa v septembrových výsledkoch objavili protilátky typu U1RNP. Pri poslednom konziliárnom vyšetrení v novembri roku 1997 zostal subjektívny aj objektívny klinický nález nerozvinutý. Z prierezu vybraných laboratórnoimunologických výsledkov je zrejmá normalizácia hladiny antiDNP a pomalý vzostup hladiny sérového komplementu. Nadalej pretrvávajú pozitivita ANA, hraničný LE-bunkový test, zvýšené cirkulujúce imunokomplexy a antiENA typu RNP.

DISKUSIA

Zložité vzťahy PCT a systémového lupus erythematosus riešili v priebehu minulých rokov viacerí autori. Clemmensen a Thomsen (1) študovali výskyt SLE v súbore 55 pacientov s PCT. ANA protilátky našli u 7 pacientov, len u jediného bol titer 3+. Hematologické prejavy, ktoré boli prechodne v popredí klinického nálezu u nášho pacienta, zistili u 4 pacientov. Ani v jednom prípade diagnózu SLE nepotvrdili vrátane prípadov s pozitívnymi ANA. Autori zároveň analyzujú predchádzajúce správy o koexistencii PCT a SLE u 13 pacientov a podávajú prehľad nájdených diagnostických kritérií tak, ako ich znázorňuje tabuľka 2.

Prevládajúcimi nálezmi v referovaných správach boli artralgie, leukopénia, diskoidný LE a pozitívne ANA. V uvedených správach u 5 pacientov určili diagnózu SLE. Clemmensen a Thomsen v správach nenašli presnú špecifikáciu diagnostických kritérií pre SLE a okrem citovaných 5 prípadov, u ktorých pripúšťajú splnenie diagnostických kritérií ostalo zostávajúcich 8 prípadov nejednoznačných. Roku 1985 Kostler a spol. (5) nezistili výskyt SLE u žiadneho zo súboru 76 pacientov s PCT, u ktorých vyšetrovali antinukleárne protilátky nepriamou fluorescenciou. Griso a spol. (3) počas 3 rokov vyšetrili autoprotilátky u 158 pacientov s PCT. ANA zistili u 19 pacientov, protilátky proti dvojitým vlákňom DNA a histónovým antigénom nenašli vôbec. Združenie PCT a SLE na nimi prezentovanom súbore pacientov nedokázali. Griso a spol. zároveň podporujú názor Clemmensena, Kostlera a spol. o nadhodnotení asociácie PCT a SLE v minulosti. Okrem neúplného opisu diagnostických kritérií, najčastejšie citovanú leukopéniu a artralgie dávajú Clemmensen a Thomsen do súvislosti s pečňovým poškodením.

Tab. 2. Diagnostické kritériá u 13 pacientov s opísanou koexistenciou SLE a PCT (spracované podľa (1)).

	Gordon 1966	Duperrat 1968	Vickers 1662	Marsden 1959	Lynch 1966	Harris 1966	Cram 1973					Havercamp 1978		
Diskoid	+	+	Ø	+	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	+
Raynaud	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Artritída	+	Ø	+	Ø	+	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
BWR	Ø	Ø	-	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Proteinúria	-	Ø	+	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Serozitivita	-	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
H. anémia	Ø	+	-	-	-	+	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Leukopénia	Ø	Ø	+	-	+	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Tr-pénia	Ø	Ø	-	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Motýľ	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Alopécia	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
LE bunky	+	-	+	+	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
ANA +	Ø	+	Ø	Ø	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Dg SLE	-	-	+	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Legenda: + kritérium prítomné, - kritérium neprítomné, Ø informácia chýba

ZÁVER

Laurence vychádzajúc zo záverov citovaných autorov uzatvára vzťah PCT a SLE nasledovne:

– Klinické a sérologické prejavy pripomínajúce systémové ochorenie u pacientov s PCT sú pravdepodobne najčastejšie sekundárnou manifestáciou hepatálnej dysfunkcie.

– PCT sa okrem SLE vyskytuje spoločne aj s inými závažnými chorobami spojenými s autoimunitou, ako sú progresívna systémová skleróza, AIHA alebo tymóm.

– Možnosť spoločného etiopatogenetického základu medzi SLE a porfýriami nebola dosiaľ objasnená (6).

V súhlase s názormi z uvedeného prehľadu literatúry sme uzavreli klinický priebeh ochorenia nášho pacienta s obrazom prechodnej trombocytopenickej purpury, leukopénie a autoprotilátkovej aktivity nozograficky ako „porphyria cutanea tarda s laboratórnoimunologickým nálezom charakteru syndrómu lupus-like“. Z hľadiska základnej terapie sme pacientovi odporučili postupnú detrakciu glukokortikoidov na udržiavaciu dennú dávku a zároveň mu podávame chlorochíny. Pacienta budeme naďalej pravidelne kontrolovať z klinického a laboratórnoimunologického hľadiska.

LITERATÚRA

1. **Clemmensen, O., Thomsen, K.:** Porphyria Cutanea Tarda and Systemic Lupus Erythematosus. Arch Dermatol, 118, 1982, s. 160–162.
2. **Elder, G.H.:** The cutaneous porphyrias. Semin Dermatol, 9, 1990, s. 63–69.
3. **Griso, D., Macri, A., Biolcati, G., Topi, G.:** Does an association exist between PCT and SLE? Result of a study on autoantibodies in 158 patients affected with PCT. Arch Dermatol Res, 281, 1989, s. 291–292.
4. **Kolesár, P.:** Poruchy látkovej premeny porfýrinov. S. 254–262. In: Dieška, D. a spol. (Eds.): Vnútorné lekárstvo 2. Martin, Osveta 1988.
5. **Kostler von, E., Storz, H., Seebacher, C.:** Untersuchungen zum Vorkommen von zirkulierenden Autoantikörpern bei der Porphyria cutanea tarda. Dermatol Mtschr, 171, 1985, s. 236–239.
6. **Laurence, J.:** Porphyria. S. 780. In: Lahita, R.G. (Ed.): Systemic Lupus Erythematosus. New York–Edinburgh–London–Melbourne–Tokyo, Churchill Livingstone 1992.
7. **McColl, K.E.L., Dover, S., Fitzsimons, E., Moore, M.R.:** Porphyrin metabolism and the porphyrias. Kap. 11.5. In: Oxford Textbook of Medicine on CD-ROM. Oxford University Press and Electronic Publishing B.V., 1996.
8. **Porphyria.** S. 483. In: Wallace, D.J., Bevera, H.H. (Eds.): Dubois's Lupus Erythematosus. Philadelphia–London, Lea Febiger 1993.

Do redakcie došlo 3.2.1998.

Adresa autora: MUDr. F. Máliš, CSc., A. Hlinku 63/109, 921 01 Piešťany, Slovensko.

JUBILEUM

650. VÝROČÍ ZALOŽENÍ UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Česká republika slaví letos významnou kulturní, vědeckou, historickou, politickou a společenskou událost mezinárodního významu.

7. dubna 1348 podepsal český král a německý císař Karel IV. *Zakládací listinu Univerzity Karlovy*. Vzhledem k významu tohoto vysokého učení, největší a nejstarší univerzity, mají oslavy světový rozměr. Ten se zrcadlí mimo jiné v účasti renomovaných odborníků na jednotlivých vědeckých konferencích, v návštěvě rektorů nejstarších evropských univerzit i nositelů čestných doktorátů UK z celého světa. O prvořadě pozici oslav UK svědčí rovněž složení čestného výboru. Účast v něm přijal prezident ČR, ministerský předseda vlády ČR, předseda PS Parlamentu ČR, bývalý německý spolkový prezident Richard von Weizsäcker,

bývalý portugalský prezident Mario Soares a více než čtyři desítky dalších významných osobností světové politiky, vědy a kultury.

Součástí kalendária oslav je i celá řada doprovodných společensko-kulturních akcí k počtě UK. 650. výročí své existence slaví UK jako moderní, svobodná, autonomní a samosprávná instituce. Konec oslav se plánuje na 7. dubna 1999, kdy UK vstoupí do 651. roku svého trvání. Bude to i start nejstarší české univerzity do dalšího tisíciletí.

Univerzita Karlova je vnímána jako instituce prestižní a silná nejen tradicí a minulostí, ale i současností.

Vivat crescat floreat Universitas Carolina!

J. ROVENSKÝ, M. VYKYDAL