

ILONA DZIEMIANKO, PAWEŁ PISZKO, KRZYSZTOF SIMON, ANDRZEJ GŁADYSZ

Patologie wątroby w przebiegu porfirii skórnej późnej

Liver Pathology in Porphyria Cutanea Tarda

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu

Streszczenie

Porfirie są zróżnicowaną grupą zaburzeń metabolicznych biosyntezy hemu. Najczęściej spotykana porfiria skórna późna (PCT) wynika ze zmniejszonej aktywności dekarboksylazy uroporfirynogenu (UROD). U wszystkich pacjentów chorych na PCT obserwuje się zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z rozpoznaniem PCT częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się w surowicy krwi obecność przeciwciał anti-HCV. Do najważniejszych czynników etiologicznych uszkadzających wątrobę w PCT należą ponadto: alkohol, estrogeny, inne wirusy hepatotropowe. U większości pacjentów chorych na PCT obserwuje się zaburzenia metabolizmu żelaza o podłożu genetycznym, będące także czynnikiem rozwoju patologii wątroby (**Adv Clin Exp Med 2004, 13, 5, 833–838**).

Słowa kluczowe: porfiria skórna późna, HCV, metabolizm żelaza, wątroba.

Abstract

Porphyrias are variable group of metabolic disorders. The most popular porphyria cutanea tarda (PCT) – is the consequence of decreased uroporphyrinogen decarboxylase (UROD) activity. In all patients porphyria cutanea tarda is connected with liver dysfunction. There are examined anti-HCV antibodies in serum of patients with PCT more often than in general population. Liver pathology is caused by alcohol, estrogene, hepatotropic viruses too. In the most patients with PCT iron metabolism disorders are seen (**Adv Clin Exp Med 2004, 13, 5, 833–838**).

Key words: porphyria cutanea tarda, HCV, iron metabolism, liver.

Porfirie są zróżnicowaną grupą zaburzeń metabolicznych biosyntezy hemu, w których dochodzi do zwiększonej kumulacji w tkankach oraz wzmożonej sekrecji z moczem i kałem porfiryn i ich prekursorów. Podział porfirii jest oparty na stwierdzanych zaburzeniach poszczególnych etapów biosyntezy hemu, spowodowanych blokami i niedoborami enzymatycznymi.

Wśród porfirii można wyróżnić porfirie erytropoetyczne (wrodzona porfiria erytropoetyczna, protoporfiria erytropoetyczna), w których zaburzenia aktywności enzymów dotyczą przede wszystkim erytrocytów oraz porfirie wątrobowe (ostra porfiria przerywana, koproporfiria dziedziczna, porfiria mieszana, porfiria skórna późna) z zaburzeniami enzymatycznymi odnoszącymi się głównie do hepatocytów.

Najczęściej spotykanym zaburzeniem metabolicznym biosyntezy hemu, zaliczanym do przewlekłych porfirii wątrobowych, jest porfiria skórna

późna (PCT – *porphyria cutanea tarda*). Stwierdza się ją u 1,4–3,5 na 100 000 osób na świecie, prawdopodobnie jednak odsetek ten jest jeszcze większy, gdyż zaburzenie często pozostaje nierozpoznane [1]. W populacji europejskiej PCT występuje z częstością 1 : 25 000 osób [1, 2]. W porfirii skórnej późnej obserwuje się zmniejszoną aktywność dekarboksylazy uroporfirynogenu (UROD) – jednego z głównych enzymów uczestniczących w biosyntezie hemu, która doprowadza do kumulacji porfiryn na wcześniejszych etapach biosyntezy.

Porfiria skórna późna nie jest chorobą homogeną etiologicznie. Zaburzenia biosyntezy hemu można podzielić na cztery typy. Typy I i IV występują sporadycznie, a zmniejszona aktywność UROD jest ograniczona do wątroby. Typ I – najczęściej spotykany (do 80% przypadków) – objawia się u osób dorosłych predysponowanych genetycznie, typ IV – porfiria toksyczna – jest następstwem ekspozycji na chlorowcopochodne węgło-

wodorów, np. heksachlorobenzen, dioksyny. Typy II i III również są zdeterminowane genetycznie.

Typ II, stanowiący 10–20% przypadków porfirii, dziedziczy się autosomalnie dominująco (mutacje mogą dotyczyć różnych genów) z niekompletną penetracją, ujawniając się tylko u 10% nosicieli. Zmniejszoną aktywność UROD stwierdza się i w wątrobie, i w erytrocytach. Zidentyfikowano 11 mutacji genu *UROD*, pacjenci mogą być pod tym względem homozygotami lub heterozygotami. Wrodzoną porfirię erytropoetyczną (HEP) uważa się za homozygotyczną formę typu II PCT, jednak tylko 1 z 10 mutacji charakterystycznych dla HEP jest związana z PCT.

Typ III jest szczególnie rzadki, a obniżona aktywność UROD dotyczy wyłącznie wątroby. Na podkreślenie zasługuje, iż w każdym typie porfirii znaczącą rolę odgrywają nie tylko predyspozycje genetyczne, ale i czynniki środowiskowe. U 92% pacjentów stwierdza się przynajmniej dwa współdziałające czynniki [2].

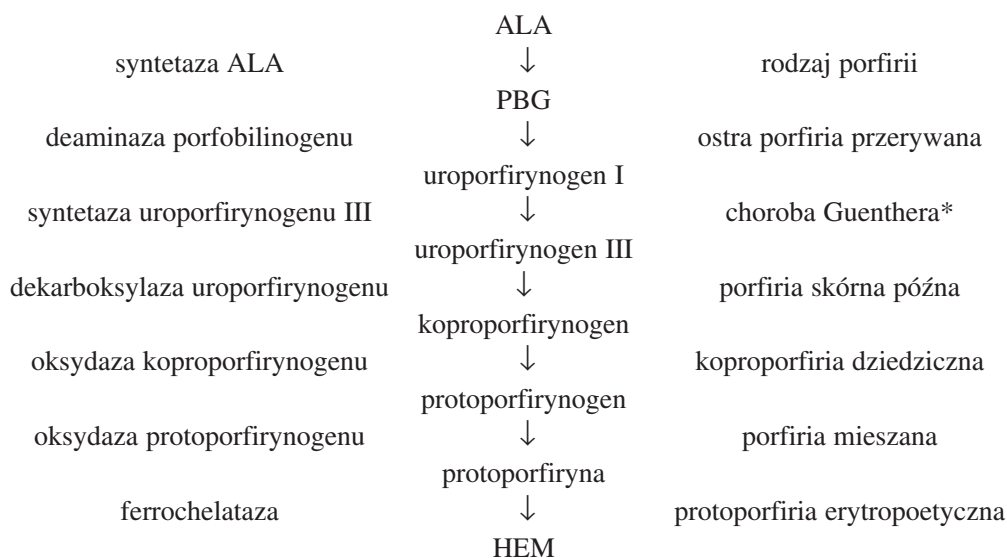
Diagnostyka porfirii opiera się na stwierdzeniu zwiększonego wydalania porfiryn z moczem i kałem oraz na badaniach enzymatycznych. Stężenie porfiryn rzadko bywa podwyższone w surowicy, a ich oznaczanie jest przydatne jedynie w rozpoznawaniu porfirii u osób dializowanych. Z remisją kliniczną wiąże się zmniejszenie stężenia porfiryn w moczu, kale i surowicy. Istotną rolę w diagnostyce porfirii przypisuje się także objawom klinicznym i badaniu fizykalnemu pacjenta oraz innym badaniom dodatkowym.

Do najbardziej charakterystycznych cech porfirii skórnej późnej zalicza się objawy uszkodzenia

wątroby, których odzwierciedleniem są nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wskazujące na zaburzenia jej funkcji. Ponadto obserwuje się: zmianę zabarwienia moczu (czerwono-brunatny kolor), typowe zmiany skórne związane z ekspozycją na światło słoneczne, zlokalizowane głównie na twarzy, szyi, karku oraz grzbietowych powierzchniach dłoni (pęcherze z płynem, nadżerki, zgrubienia, blizny i przebarwienia), hipertrichozę okolicy skroni i policzków. Rzadkimi objawami PCT są: sklerodermia, łysienie plackowate pozostawiające blizny, liza paznokci i uszkodzenie spojówek. Fotouczulenie i związane z nim uszkodzenie skóry wynika z kumulacji porfiryn, jako następstwa nadmiernego ich wytwarzania. Wolne porfiryny w obecności tlenu przy ekspozycji na światło o długości fali około 400 nm indukują powstanie tlenu atomowego działającego destrukcyjnie na tkanki.

W diagnostyce różnicowej PCT uwzględnia się guz wątroby wytwarzający porfiryny oraz pseudoporfirię indukowaną lekami oraz zmiany skórne u pacjentów przewlekłe hemodializowanych. Fotouczulenie mogą powodować również duże dawki chlorochiny (stosowane w leczeniu malarii). W PCT nie obserwuje się objawów neurologicznych.

U wszystkich pacjentów z rozpoznaną PCT stwierdza się zaburzenia czynności wątroby, a w niektórych przypadkach – oznaki aktywnego procesu zapalnego. U 5–47% osób chorych na PCT może rozwinąć się pierwotny rak wątroby [1]. Jak dotąd, nieznana pozostaje zasadnicza przyczyna uszkodzenia wątroby w przebiegu por-



* choroba Guenthera – wrodzona porfiria erytropoetyczna

Ryc. 1. Biosynteza hemu

Fig. 1. Heme biosynthesis

firii skórnej późnej. Rolę w etiopatogenezie zmian wątrobowych przypisuje się czynnikom, takim jak: alkohol (minimum 40 g etanolu/dobę) [1, 2], związki toksyczne (benzyna, rozpuszczalniki, farby), hormony – głównie estrogeny (antykoncepcja hormonalna, HTZ i leczenie raka gruczołu krokowego) [1, 2], zakażenia wirusami hepatotropowymi, a zwłaszcza HCV, HIV, ale także HBV i innymi [1, 2].

Niejasny pozostaje także patomechanizm uszkodzenia wątroby w przebiegu PCT. Przypuszcza się, że czynniki, takie jak: alkohol, estrogeny, zakażenia, wpływają na wydzielanie żelaza z magazynów tkankowych, zwiększone stężenie żelaza przyczyniać się może – jak wykazano – do powstawania toksycznych wolnych rodników. Podobny mechanizm działania odnosi się do pochodnych węglowodorów. Istnieją również dowody, iż alkohol wzmacnia syntezę σ -aminolewulininu (ALA) [3]. Remisja kliniczna choroby wiąże się z abstynencją alkoholową lub zaniechaniem przyjmowania estrogenów oraz ze zmniejszeniem stężenia żelaza w surowicy krwi.

Już w 1992 r. przedstawiono raport, który zwracał uwagę na częstsze współwystępowanie PCT i zakażenia HCV. Przeciwciała anti-HCV stwierdzano u 8–79% osób z rozpoznaną PCT (odsetek ten był większy w Europie Południowej i USA niż w Europie Północnej). U większości pacjentów z obecnymi anti-HCV w surowicy był dodatni HCV RNA [4]. Częstość występowania zakażenia HCV była podobna zarówno w typie I, jak i II PCT [5]. Do zakażeń innymi wirusami hepatotropowymi stwierdzanymi u osób chorych na PCT należały: zakażenie HBV, HAV i HIV. Porfirię skórną późną rozpoznawano również u pacjentów przewlekle hemodializowanych, u chorych na tocznia układowego, niedokrwistość sideroblastyczną, talasemię oraz cukrzycę typu 2.

Jak wspomniano, w przebiegu porfirii skórnej późnej częściej niż w populacji ogólnej, stwierdza się obecność anti-HCV (4–90% zależnie od regionu geograficznego) [4, 6]. Również w Polsce odsetek chorych na PCT, u których wykazano anti-HCV jest wysoki (około 50%) [7]. Badania pacjentów z PCT zakażonych HCV wykazały częstsze występowanie genotypu 1, zwłaszcza 1b w porównaniu z osobami zakażonymi HCV, ale bez objawów PCT [8].

Nadal trwają badania nad patomechanizmem rozwoju PCT w przebiegu zakażenia HCV. Należy podkreślić, iż poza zakażeniem HCV, aby doszło do ujawnienia się PCT, muszą istnieć predyspozycje genetyczne (w tym wykazana mutacja genu hemochromatozy HFE). Dowiedziono, iż zakażeniu HCV towarzyszy zaburzenie metabolizmu porfiryn (co przejawia się głównie wzrostem wydalania ko-

porporfiry z moczem) [9]. U około 15% osób zakażonych HCV bez objawów porfirii stwierdzono ponadto zwiększone wydalanie porfiryn z moczem [10]. Liczne doniesienia nie potwierdzają jednak tej obserwacji [2, 11]. Wyniki badań nad wpływem zakażenia HCV oraz HCV/HIV na metabolizm żelaza i porfiryn w PCT są częściowo sprzeczne [12]. Wirus zapalenia wątroby typu C nie ma bezpośredniego wpływu na aktywność UROD [13]. Zaburzenia syntezy hemu wynikają z mechanizmów pośrednich. Wykazano, iż w przebiegu PCT zakażenie HCV przyczynia się do wzrostu aktywności aminotransferaz, zwiększenia stężenia α_2 -globuliny oraz białek ostrej fazy [12].

U większości chorych na PCT obserwuje się zaburzenia metabolizmu żelaza, stwierdza się podwyższone stężenie ferrytyny oraz wzmożone wysycenie transferyny w surowicy krwi [14]. Ponad 80% pacjentów ma różny stopień hemosyde-rozy wątroby [15]. Nie do końca jest wyjaśniona przyczyna przeładowania hepatocytów żelazem. Podwyższone stężenie żelaza w surowicy obserwuje się u około 60–65% chorych na PCT [14, 16]. Rzadko porfirii skórnej późnej towarzyszy kliniczna hemochromatoza.

Jony żelaza odgrywają ważną rolę w patogenezie PCT. Wykazano, iż hamują aktywność UROD oraz uszkodzają narządy, w których się odkładają. Dowiedziono, iż za gromadzenie żelaza w wątrobie w przebiegu porfirii skórnej późnej odpowiada mutacja genu hemochromatozy HFE. U 39–42% pacjentów stwierdza się mutację C282Y (Cys282Tyr) HFE (w tym 15% to homozygoty), podczas gdy u 31–47% osób jest obecna mutacja H63D (His63Asp) HFE (w tym 8% to homozygoty) [1, 3, 10]. Gromadzenie żelaza oraz większe stężenie ferrytyny i wysycenie transferyny w przebiegu PCT obserwuje się u osób homozygotycznych [1]. Wykazano, że u homozygot pod względem mutacji C282Y dochodzi do większego uszkodzenia wątroby wówczas, gdy współdziałają takie czynniki, jak alkohol i zakażenie HCV [1]. Mechanizm współdziałania tych czynników nie został jednak dotąd poznany [14]. Dowiedziono, iż na martwicę hepatocytów większy wpływ wywiera zaburzenie metabolizmu żelaza niż metabolizmu porfiryn [17].

Nie wykazano bezpośredniego wpływu żelaza na aktywność UROD. Jony żelaza wpływają natomiast na uwolnienie wolnych rodników tlenowych, które odgrywają rolę w procesie utleniania uroporfirynogenów do uroporfiryn i innych nieporfiry-nowych związków polarnych, hamujących aktywność UROD *in vitro* [17].

Chlorowcopochodne węglowodorów indukują (co wykazano w badaniach eksperymentalnych) układ cytochromu P450 [18] Cytochrom P450 katalizuje zależną od NADPH oksydację uroporfiry-

nogenów do uroporfiryn. Proces ten wzmacnia *in vitro* żelazo [19]. Oksydacji uroporfirynogenów zapobiega kwas askorbinowy. Rolę kwasu askorbinoowego w zapobieganiu porfirii potwierdza wykazanie w przebiegu PCT niedoborów witaminy C [20].

Zauważono także, iż inaktywacja UROD wymaga obecności σ -aminolewulinianu (ALA) [3]. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na myszach wykazano, że podanie ALA prowadzi do zmniejszenia aktywności UROD. Obniżona aktywność UROD przyczynia się do gromadzenia substratów wcześniejszych etapów syntezy hemu. Badania nad typem II porfirii skórnej późnej oraz nad HEP wykazały, że aktywność UROD musi być obniżona o około 75%, aby zwiększone stężenie porfiryn wywołało fotouczulenie [21]. Podczas remisji choroby aktywność UROD może wrócić do wartości prawidłowych. Istnieje hipoteza, że rozwój PCT jest następstwem postępującej inaktywacji enzymu przez swoisty wątrobowo proces, który wpływa na miejsce katalityczne [22]. W przebiegu porfirii skórnej późnej wykazano również istnienie mutacji UROD (G281E). Są to mutacje autosomalne dominujące (obecnie poznano 11 z nich, ale jawna klinicznie choroba dotyczy 7) [23].

W przebiegu porfirii skórnej późnej rzadziej obserwuje się kliniczne objawy zaburzeń funkcji wątroby, częściej natomiast stwierdza się zmiany w badaniach histopatologicznych biopłatów. Zmiany te dotyczą zwłaszcza młodych kobiet. Zakres tych zmian jest szeroki: od syderozy, minimalnych zmian degeneracyjnych, łagodnego stłuszczenia oraz obecności ognisk martwicy, poprzez nacieki zapalne przestrzeni wrotnych, włóknienie aż po zmiany marskie i rozwój pierwotnego raka wątroby. Marskość w przebiegu PCT powoduje większe ryzyko wystąpienia pierwotnego raka wątroby niż zmiany marskie o innej etiologii [15]. Badania nad porfirią skórną późną wykazały podwyższone ryzyko rozwoju nie tylko pierwotnego raka wątroby, ale także i raka płuc. Ostatnia obserwacja wymaga jednak potwierdzenia. Charakterystyczną cechą PCT, stwierdzaną w badaniu histopatologicznym biopłatów, jest obecność kryształów uroporfiryn.

Patogeneza uszkodzenia wątroby w przebiegu PCT pozostaje – jak wspomniano wcześniej – nie do końca poznana. Nie wiadomo, czy porfiryny odgrywają rolę w inicjacji, czy progresji choroby wątroby. Niewątpliwym jest tu toksyczny wpływ alkoholu oraz jonów żelaza. Oba czynniki mogą uszkodzić wątrobę bezpośrednio i pośrednio (przez hamowanie aktywności UROD). U chorych na PCT obserwowano także obecność przeciwciał reagujących z hepatocytami. Wśród różnych czynników o istotnej roli w patologii wątroby w prze-

biegu porfirii skórnej późnej wymienia się zakażenia wirusami hepatotropowymi, a zwłaszcza HCV, HIV i innymi.

Zespoły cholestatyczne nie wydają się związane istotnie z PCT lub zakażeniem HCV. Wyjątkiem jest tu fibrosing cholestatic hepatitis obserwowane sporadycznie u pacjentów zakażonych HCV lub HBV, będących po przeszczepieniu wątroby i leczonych immunosupresyjnie lub poddanych immunosupresji z innych przyczyn [24].

U pacjentów chorych na PCT zakażonych HCV w znacznym odsetku przypadków stwierdza się zwiększoną aktywność aminotransferaz, GGTP i fosfatazy alkalicznej w surowicy. Badania wykazały także zwiększone stężenie jonów miedzi w surowicy krwi. Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem jonów miedzi w surowicy a zwiększoną aktywnością zapalną wątroby u osób chorych na PCT [11, 25]. Stężenie jonów miedzi nie wykazuje natomiast korelacji z remisją lub zaostrzeniem zmian skórnych [11]. Jony miedzi są kofaktorem ceruloplazminy i dysmutazy nadtlenkowej, biorącej udział w obronie antyoksydacyjnej. Wzrost stężenia jonów miedzi może być związany z naturalną odpowiedzią organizmu na stres oksydacyjny wywołany chorobą, a wzrost stężenia wymienionych jonów towarzyszący zakażeniu HCV – z procesem zapalnym toczącym się w wątrobie. Jony miedzi są jednak silnym czynnikiem prooksydacyjnym i przyczyniają się do wzrostu stężenia jonów żelaza w tkankach pacjentów chorych na PCT.

W leczeniu PCT stosuje się m.in. desferoksaminę lub upusty krwi. Desferoksamina chelatując jony żelazowe prowadzi do obniżenia stężenia wolnego żelaza. Obniżenie stężenia żelaza przyczynia się do wzrostu aktywności UROD, a tym samym do zmniejszenia wydzielania porfiryn i remisji klinicznej choroby. Zastosowanie w leczeniu PCT znalazł również lek przeciwmalaryczny – chlorochina, podawana doustnie w dawce 125 mg 2 × w tygodniu. Mechanizm działania leku opiera się na tworzeniu kompleksów z uroporfiryną, co pozwala na wydzielanie uroporfiryn przez wątrobę (prawdopodobnie w wyniku egzocytozy); chlorochina ma również hamować sam proces syntezy porfiryn. Podawanie chlorochiny powinno być kontynuowane aż do zmniejszenia wydalania uroporfiryn < 100 mmol/l. W leczeniu porfirii skórnej późnej wykorzystuje się także cymetydynę, interferon, plazmaferezę, hemoperfuzję; są to jednak metody znacznie mniej skuteczne [26].

W leczeniu PCT niemałą rolę przypisuje się przestrzeganiu odpowiedniej diety, która powinna być niskokaloryczna i zapewniać dostarczanie energii około 500 kcal/dobę. Zalecane są warzywa i owoce ubogie w cukier, tj.: jabłka, grejpfruty, cytryny, dostarczające mało energii, ale bogate w błon-

nik, karoten i witaminę C [26]. Po 2 tygodniach stosowania takiej diety zaobserwowano obniżenie aktywności AspAT, zmniejszenie stężenia żelaza i ferrytyny w surowicy, zmniejszenie wydalania koproporfiryn w moczu oraz poprawę kliniczną wyrażającą się remisją zmian skórnych. Dieta ubogoenergetyczna okazuje się korzystna w leczeniu PCT, gdyż: zmniejsza ilość żelaza, będącego oksydantem, stanowi bogate źródło witamin antyoksydacyjnych, np. witaminy C i karotenu (neutralizujących wolne rodniki tlenowe i nadtlenkowe bezpośrednio i pośrednio przez chelatowanie jonów żelaza i miedzi) oraz jest niskokaloryczna (zmniejsza tworzenie wolnych grup tlenowych, indukuje enzymy detoksykacyjne i naprawiające DNA).

W leczeniu zakażenia HCV towarzyszącego PCT zastosowanie znalazł interferon α (IFN- α), który wpływa na remisję zmian skórnych, poprawę funkcji metabolicznych wątroby, w tym metabolizmu porfiryn (brak z surowicy oznaczalnego HCV RNA) [27]. Istnieją jednak doniesienia, iż IFN- α wywiera jedynie przejściowy efekt na HCV RNA w surowicy bez wpływu na metabolizm porfiryn [28]. Niektóre badania potwierdzają większą skuteczność IFN- β w leczeniu PCT towarzyszącej zakażeniu HCV. Donoszono jednak także o zaostrzeniu objawów klinicznych PCT po wdrożeniu terapii interferonowej [29]. Leczenie INF- α nie zawsze jest skuteczne, nawet w przypadku znacznego spadku wykrywalnego HCV RNA [30].

Piśmiennictwo

- [1] **Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS et al.:** Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000, 1, 95 (5), 1565.
- [2] **Kappas A, Sassa G, Galbraith RA, Nordmann Y:** The porphyrias. In: *The molecular and metabolic basis of inherited disease*. Eds.: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. McGraw-Hill, New York 1995, 7th ed. 50, 2103.
- [3] **Sweeney GD:** Porphyria cutanea tarda, or the uroporphyrinogen decarboxylase deficiency diseases. *Clin Biochem* 1986, 19, 3.
- [4] **Navas S, Bosch O, Castillo I et al.:** Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus and B viruses infection: a retrospective study. *Hepatology* 1995, 21, 279.
- [5] **Quecedo L, Costa J, De Salamanca RE:** The role of hepatitis C virus in the liver disease of porphyria cutanea tarda. *Med Clin* 1996, 106, 321.
- [6] **Tsukazaki N, Watanabe M, Irifune H:** Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1998, 138 (6), 1015.
- [7] **Falkiewicz B, Dąbrowska E, Jabłońska-Kaszewska I:** Porfiria skórna późna – nowe spojrzenie na patogenezę i terapię. *Wiad Lek* 1997, 50, 106.
- [8] **Kuszewski K:** Wirusowe zapalenie wątroby B oraz typu C w roku 1997. *Przegl Epidemiol* 1999, 53, 75.
- [9] **Martinelli A, L, Villanova MG, Roselino AM et al.:** Abnormal uroporphyrin levels in chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 1999, 29, 327.
- [10] **Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N et al.:** Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998, 27 (6), 1661.
- [11] **Armas-Merino R, Wolff CF, Parraguez A, Ramon-Soto JH:** Excrecion de porfirinas e infection por virus C de la hepatitis. *Rev Med Chil* 1997, 125, 279.
- [12] **Stolzel U, Kostler E, Koszka C et al.:** Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda. *Histopathology* 1995, 21, 1500.
- [13] **Moran MJ, Fontanellas A, Brudieux E et al.:** Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus infection. *Hepatology* 1998, 27, 584.
- [14] **Fargion S, Fracanzani AL, Romano R et al.:** Genetic hemochromatosis in Italian patients with porphyria cutanea tarda: possible explanation for iron overload. *J Hepatol* 1996, 24, 564.
- [15] **Cortes JM, Oliva H, Paradinas FJ, Fernandes-Guio C:** The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. *Histopathology* 1980, 4, 471.
- [16] **Martinelli AL, Zago MA, Roselino AM et al.:** Porphyria cutanea tarda in Brazilian patients: association with hemochromatosis C282Y mutation and hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000, 95 (12), 3516.
- [17] **Malina L, Arenberger P, Karcikova J:** Frekvence virove hepatitidy C u nemocnych pozdni kozni porfyrii (PCT). *Cas Lek Cesk* 1994, 133, 599.
- [18] **Francis JE, Smith AG:** Polycyclic aromatic hydrocarbons cause hepatic porphyria in iron-loaded CS7 BL/10 mice: comparison of uroporphyrinogen decarboxylase inhibition with induction of alkoxyphenoxazone dealkylations. *Biochem Biophys Res Commun* 1987, 146, 13.
- [19] **De Matteis F:** Role of iron in the hydrogen peroxide-dependent oxidation of hexahydroporphyrins (porphyrinogens): a possible mechanism for the exacerbation by iron of hepatic uroporphyrin. *Mol Pharmacol* 1988, 33, 463.
- [20] **Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Tattrie C, DiBisceglie A:** Porphyria cutanea tarda and hepatitis C in USA. *Hepatology* 1996, 24, 1440.
- [21] **Elder GH:** Porphyria cutanea tarda: a multifactorial disease. *Rec Adv Dermatol* 1990, 8, 55.
- [22] **Linnet MS, Gridley G, Nyren O et al.:** Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol* 1999, 149 (11), 1010.

- [23] **Christiansen L, Bygum A, Jensen A et al.:** Uroporphyrinogen decarboxylase gene mutations in Danish patients with porphyria cutanea tarda. *Scand J Clin Lab Invest* 2000, 60 (7), 611.
- [24] **Dąbrowska E, Jabłońska-Kaszewska I, Bielawski K, Podlaska M, Falkiewicz B:** Porphyria cutanea tarda, hepatitis C virus and selected symptoms of cholestasis. *Med Sci Monit* 2001, 7, Suppl. 1, 185.
- [25] **Dąbrowska E, Jabłońska-Kaszewska I, Łukasiak J, Dorosz A:** Żelazo, miedź, cynk i magnez w surowicy chorych z porfirią skórą późną. *Hepatoł Pol* 1995, 2, 21.
- [26] **Dąbrowska E, Jabłońska-Kaszewska I, Falkiewicz B:** Effect of high fiber vegetable-fruit diet on the activity of liver damage and serum iron level in porphyria cutanea tarda (PCT). *Med Sci Monit* 2001, 7, Suppl. 1, 282.
- [27] **Siegel LB, Veber BB:** Porphyria cutanea tarda remission. *Ann Intern Med* 1994, 121, 308.
- [28] **Furuta M, Kaito M, Gabazza E et al.:** Ineffective interferon treatment of chronic hepatitis C-associated porphyria cutanea tarda, but with a transient in HCV RNA levels. *J Gastroenterol* 2000, 35(1), 60.
- [29] **Kishimoto Y, Nishimuki E, Syabana N et al.:** Clinical course of porphyria cutanea tarda diagnosed after interferon therapy in a case of chronic hepatitis C. *Porphyrias* 1998, 7, 325.
- [30] **Bonkovsky HL, Barnard GF:** The porphyrias. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000, 3, 487.

Adres do korespondencji:

Ilona Dziemianko
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław
e-mail: ilmik@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 22.10.2003 r.
Po recenzji: 23.12.2003 r.
Zaakceptowano do druku: 28.01.2004 r.

Received: 22.10.2003
Revised: 23.12.2003
Accepted: 28.01.2004