

## Fényérzékenységgel járó genodermatózisok, porphyriák

### Photosensitivity genodermatoses, porphyrias

SCHEILI ANDREA DR.<sup>1,2</sup>, TÓSAKI ÁGNES DR.<sup>1</sup>,  
HORKAY IRÉN DR.<sup>1</sup>, REMENYIK ÉVA DR.<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék/Klinikai Központ,  
Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen<sup>1</sup>

Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Oktatókórházak és Egyetemi Oktatókórház,  
Jósa András Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A fény számos biológiai hatással rendelkezik. Ha az átlagos, vagy alacsony dózisu fény a szokásostól kifejezettebb, intenzívebb, vagy a szokásostól eltérő akut vagy krónikus bőrtüneteket idéz elő, fényérzékenységgel nevezük. Ritkán a fényérzékenység hátterében genetikai eltérés áll. A genofotodermatózisok a fényvel szembeni védekező funkcióval rendelkező fehérjék mutációja következtében eredményeznek fényérzékenységet, míg a porphyriák fototoxikus metabolitok felhalmozódása miatt. Ezek többsége is genetikai hátterű. A jelen közlemény ezen kórképeket ismerteti a legújabb irodalmi adatok tükrében, azonban nem tér ki az ugyancsak fényérzékenységet eredményező melanin szintézissel összefüggő betegségekre.

#### Kulcsszavak:

**fotodermatózis – fényérzékenység –  
porphyriák-gén**

#### SUMMARY

Sunlight has many biological effects. If the average or low dose of light produces more pronounced, intense, or unusual acute or chronic skin symptoms, it is called photosensitivity. Rarely, photosensitivity is due to a genetic abnormality. Genophotodermatoses result in photosensitivity due to mutations in proteins with a protective function against light, while porphyrias result in the accumulation of phototoxic metabolites. Most of them also have a genetic background. The present report describes these diseases in the light of the latest literature data but does not cover diseases associated with melanin synthesis, which also results in photosensitivity.

#### Key words:

**photodermatosis – photosensitivity –  
porphyrias-gene**

A fény a napfény elektromágneses spektrumának szemmel felfogható, látható tartománya és ahhoz közeli hullámhosszak. Megkülönböztetünk ultraibolya, látható és infravörös tartományt. A fénynek számos biológiai hatása van (látás, hőhatás, fotoszintézis, D vitamin szintézis, immunszuppresszió, napégés, immunstimuláció, pszichés hatás, bőrdaganat képződés, öregedés). A bőrön a hatásokat a besugárzás minősége (hullámhossza, összetétele), dózisa, valamint a bőr reakciókészsége (védelmi folyamatok) határozzák meg. A biológiailag legaktívabb tartomány az ultraibolya tartomány. Fényérzékenységről akkor beszélünk, ha átlagos, vagy alacsony dózis a szokásostól kifejezettebb, intenzívebb, vagy a szokásostól eltérő tüneteket idéz elő. Ezek lehetnek akut kialakuló, vagy krónikusak is. Nagyobb dózisu fénybesugárzás hatására kialakult szokásos bőrreakció például a napégés. Napégésszerű fototoxikus tünet gyakori akut jelenség fényérzékenység

esetén. A váratlan, szokatlan bőrreakciókat legtöbbször gyulladásos tünetek jellemzik, mint például ekzémás, bullózus, maculopapulózus reakciók. Krónikus bőrtünetek ritkábban gyulladásosak, inkább hólyagképződés, értágulatok, hypo-, hyperpigmentáció, poikiloderma, a fotoaging korai jelentkezése és UV- daganatképződés jellemezheti. A fokozott fényérzékenységgel járó betegségeket fotodermatózisoknak nevezzük (1). Mint minden betegségben genetikai és környezeti faktoroknak is szerepe van a kiváltásokban. A gének által jelentősen meghatározott etiológia esetén genofotodermatózisokról beszélhetünk.

A fényérzékenység diagnózisa a bőrtünetek lokalizációja alapján általában hamar felvetődik, hiszen a tünetek a napfénynek kitett bőrön jelentkeznek. Apróbb jelek, mint például az áll alatti, fül mögötti terület, vagy a ráncok mélyen lévő megkíméltség észlelése erősítheti a fény kiváltó szerepének a felismerését. A pontos diagnózis felállításáig

azonban előfordul, hogy hosszú évek, akár évtizedek is eltelnek, mint például Erythropoeticus protoporphyriában (EPP)(2) (3), hiszen a genodermatózisok általában ritka betegségek, ezért a klinikusok kevésbé ismerik fel: például, egy Egyesült Államokbeli felmérés szerint a kezdeti tünetek és a diagnózis felállítása között átlagosan 13 év telt el. A betegek 43 százalékánál bőrgyógyász, 7 százalékánál gyermekgyógyász állította fel az EPP diagnózist (4).

Amennyiben a gyanú fel is vetődik, a végleges diagnózishoz elengedhetetlen sok esetben speciális kémiai, biokémiai, molekuláris biológiai vizsgálatok mellett a genetikai háttér tisztázása is. Egy adott gén adott mutációja járhat eltérő fenotípussal, míg azonos klinikai tünetek mögött állhatnak különböző gének és mutációk. A genetikai heterogenitásra jó példák a genophotodermatosisek.

Miután enzimatis funkcióval rendelkező fehérjék mutációi állnak a háttérben, legtöbbször akkor fejlődik ki klinikai tünet, ha mind a két allél érintett így leggyakrabban autoszomális recesszív (AR) (pontmutációk, deléciók, splice site mutációk), vagy compound heterozigóta (KH)

öröklésmentet észlelünk. Vannak adatok arra, hogy a heterozigóta egyének is fokozott érzékenységet mutathatnak pl. UV karcinogenezisre (5) (6).

A jelen cikkben a szerzők a kórképeket röviden ismeretik, emellett igyekeznek a legújabb tudományos ismereteket kiemelni, illetve praktikus a gyakorlati diagnosztika, esetleg terápia szempontjából is hasznos információkat szolgáltatni.

A genofotodermatózisok háttérében, a bőr normál fényre adott válaszában fontos szereppel bíró molekulákat kódoló génekben keletkezett mutációk állnak. Sok esetben az öröklődés, a gén felismerése tette lehetővé a fiziológiás folyamat pontosabb megismerését. A genetika rohamos fejlődése ellenére nem mindig vezethető le a gén funkciójából a fényérzékenység, illetve nem ritkán lehet fényérzékenységgel nem járó formája is egyes kórképeknek. Ezekben a betegségekben jól nyomon követhető a genetikai heterogenitás.

A legnyilvánvalóbb kedvezőtlen napfényhatás a napégés. Az UVB direkt DNS károsító, az abszorpciója után két timin molekula kovalensen összekapcsolódik és úgy-

#### DNS REPAIR HIBÁHOZ TÁRSULÓ FOTOSZENZITIVITÁS

Betegség	Gén	Funkció	Bőrtünetek	Társuló tünetek
Xeroderma pigmentosum (XP)	XP A-G, XPV	NER	fotoszenzitivitás, lentigók, poikiloderma, bőrdaganatok (BCC, SCC,MM)	photophobia, nyálkahártya és szem daganatok, neurológiai degeneráció, központi idegrendszeri daganatok
Cockayne sy. (CSA, CSB)	ERCC8 ERCC6	NER	fotoszenzitivitás	photophobia, retinitis pigmentosa, caries, mentális retardáció, kahexiás törpenövés, madárarc
Trichothiodystrophia (TTD-P)	ERCC2(XPD) ERCC3(XPB)	NER	fotoszenzitivitás, töredezett haj	photophobia, infertilitás, intellektuális károsodás, alacsonynövés, PIBIDS (photosensitivity (P), ichthyosis (I), brittle hair (B), intellectual impairment (I), decreased fertility (D), short stature (S).
Bloom sy. (BS)	BLM	ReQ helikáz	fotoszenzitivitás, telangiectasia	növésben elmaradás, immundeficiencia –bakteriális infekciók, malignitások (limforetikuláris, adenocarcinómák), inzulin rezisztencia
Rothmund-Thomson sy (RTS)	ANAPC1 RECQL4	Sejtciklus	fotoszenzitivitás, fénynek kitett területen poikiloderma	alacsonynövés, hypogonadizmus, csont (osteosarcoma, hypoplasiás ujj) és fogazat abnormalitások, cataracta
EGYÉB FUNKCIÓJÚ GÉNELTÉRÉSEK				
Betegség	gén	funkció	bőrtünetek	Társuló tünetek
Kindler sy	FERMT1	actin-ECM kapcsolatának hibája	fotoszenzitív (acralis) epidermolysis bullosa, palmoplantáris hyperkeratosis, SCC	mucosa: fogazat és gingiva károsodások, mucosa stricturák

1. táblázat

Genophotodermatózisok jellegzetességei

nevezett ciklobutan pirimidin dimerek (CPD) keletkeznek, melyek a DNS-en torzulást idéznek elő, ez megakadályozza a sejtek normális működését, a fehérjeszintézist, sejtosztódást. A sejt azonnal beindítja a javítási folyamatokat, melyben a több mint 30 enzimből álló nucleotid excíziós repair folyamat (NER) vesz részt. A NER felismeri a torzulást, kivágja a káros szakaszt, majd újra szintetizálja a DNS darabot, befoltozva a hiányt, mely daganat kialakulásának

kiindulója lehetne. Amennyiben túl sok a károsodás, nem javítható ki, a sejtek apoptosissal elhalnak (hisztológiailag un. sun burn sejtek láthatóak). Amennyiben a károsodás túlél, és a sejt osztódik, akkor ezen a helyen mutáció keletkezik. A CPD-k felelősek a bőrgyulladásért is, és így érthető, ha a NER által a CPD-k eltávolítása nem történik meg hatékonyan, akkor fokozott fényérzékenység alakul ki, ami akután bőrgyulladást, krónikusan daganatképződést ered-

**FOTODERMATÓZISOK GÉN-FENOTÍPUS KAPCSOLATA**

Betegség	Fenotípus	Gén elhelyezkedés	Fenotípus MIM-szám	Öröklődés	Gén/Locus	Gén MIM-szám	
Xeroderma pigmentosum	komplementációs csoport A	9q22.33	288700	AR	XPA	611153	
	komplementációs csoport B	2q14.3	610651	AR	ERCC3	133510	
	komplementációs csoport C	3p25.1	278720	AR	XPC	613208	
	komplementációs csoport D	19q13.32	278730	AR	ERCC2	126340	
	komplementációs csoport E	11p11.2	278740	AR	DDB2	600811	
	komplementációs csoport F	16p13.12	278760	AR	ERCC4	133520	
	komplementációs csoport G	13q33.1	278780	AR	ERCC5	133530	
	variant type	6p21.1	278750	AR	POLH	603968	
Cockayne sy.	Type A	5q12.1	216400	AR	ERCC8	609412	
	Type B	10q11.23	133540	AR	ERCC6	609413	
Trichothiodystrophia	Type 1	19q13.32	601675	AR	ERCC2/XPD	126340	
	Type 2	2q14.3	6163390	AR	ERCC3	133510	
Bloom szindróma		15q26.1	210900	AR	RECQL3	604610	
Rothmund-Thomson szindróma	Type 1	2q13	618625	AR	ANAPC1	608473	
	type 2	8q24.3	268400	AR	RECQL4	603780	
Kindler szindróma		20q12.3	173650	AR	FERMT1	607900	
Porphyria	Congenitális erythropeoeticus porphyria		10q26.2	263700	AR	UROS	606938
	Porphyria cutanea tarda	sporadikus porphyria cutanea tarda	modifikáló gének, melyek nem öröklődnek ( UROD, HFE)				
		Familiaris PCT	1p34.1	176100	AR/AD	UROD	613521
		Hepatoerythropeoeticus porphyria	1p34.1	176100	AD/AR	UROD	613521
	Porphyria variegata		1q23.3	176200	AD	PPOX	600923
	Erythropeoeticus protoporphyria		18q21.31	177000	AR	FECH	612386
	X-hez. kötött domináns protoporphyria		Xp11.21	300752	XL	ALAS2	301300
	Hereditær coproporphyria		3q11.2	121300	AD/AR	CPOX	612732

2. táblázat

Fotodermatózisok gén-fenotípus kapcsolata

ményez. (7) (8). CPD-k keletkezhetnek kémiai excitációra is az idegrendszerben is, ami új magyarázata lehet, miért van sok NER deficiencia esetén neurológiai tünet is (9).

A fentiekből érthető, hogy a genofotodermatózisok klasszikus betegségei a NER deficienciákhoz társuló betegségek. A betegségek jellegzetességeit az 1. táblázatban, míg a 2. táblázatban a betegégek fenotípus-gén kapcsolót foglaltuk össze.

### **Xeroderma pigmentosum (XP)**

Legismertebb képviselőjük, melynek a kezdeti fibroblast fúziós vizsgálatok alapján 7 komplementációs csoportját különítik el. Ezek a NER komplexet alkotó különböző fehérjék mutációja következtében jönnek létre: XPA (OMIM: 278700) XPB (OMIM: 610651), XPC (OMIM: 278720), XPD (OMIM: 278730), XPE (OMIM: 278740), XPF (OMIM: 278760), XPG (OMIM: 278780), valamint egy variáns XP (XPV; OMIM: 278750) melyhez a transzlacionális DNS szintézist végző polimeráz- $\epsilon$  mutációja vezet. Az XP csoportba tartoznak extrém fényérzékenységgel, korai daganatképződéssel és több esetben neurológiai tünetekkel is járó kórképek, melyek klinikai tüneteiben jelentős csoport- és egyéni különbségek vannak (10). Például a xeroderma pigmentosum variáns alig mutat fényérzékenységet, de fokozott daganatképződést igen (11).

Epidemiológiáját tekintve az XP kifejezetten ritkán előforduló kórkép, a Debreceni Bőrklinikán 1967 és 2006 között három beteget diagnosztizáltunk, két fiatal fiút (3 és 5 éves) és egy lányt (7 éves) (12).

A betegek szoros bőrgyógyászati követést igényelnek, gyakori sebészeti beavatkozást, új lehetőség a szegedi kollégák által közölt elektrokemoterápia (13). Természetesen kiemelten fontos a szem és a bőr szigorú fényvédelme D-vitamin pótlás mellett (14, 15), ami jelentősen rontja a gyermekek és családok életminőségét (16). Preventív lehetőség a nagy dózisu orális izotretinoin a bőrdaganatok kemoprofilaxisában. Egy tanulmányban öt xeroderma pigmentosumban szenvedő beteget vizsgáltak. A betegeket 2 mg/testtömegkilogramm/nap dózisu izotretinoinnal kezelték két éven keresztül, majd további egy évig követték őket gyógyszer nélkül. A két éves kezelés alatt csökkent a daganatok előfordulása, majd a gyógyszer abbahagyása után a daganatképződés gyakorisága átlagosan 8,5-szeresére nőtt (17).

Másik ígéretes terápiás lehetőségnek tűnnek a PD1 inhibitorok. Előrehaladott betegség esetén a számos bőrdaganat műtéti kimetszése nem mindig a legmegfelelőbb megoldás. Esetleírások bebizonyították, hogy az ICB (immun checkpoint blockade) megfelelő szisztémás terápia lehet az előrehaladott, nem rezekálható cSCC-ben szenvedő XP-betegek számára (18).

### **Cockayne szindróma (CS)**

A Cockayne-szindróma progresszív, multiszisztémás genetikai rendellenesség, amely a DNS-javítás és a transzkripció hibájához kapcsolódik.

A két mutáns génje, CSA (OMIM: 216400) group 8 excision repair cross-complementing protein (ERCC8), CSB Cockayne syndrome B (OMIM: 133540), (ERCC6 gén) is NER-ben résztvevő fehérjéket kódol, melyek az aktívan átíródó gének (transcription coupled rapier (TCR)) javításban szerepelnek.

Ez a ritka állapot a klinikai súlyossági szintek nagyon széles spektrumát öleli fel, a súlyos prenatális kezdetektől az enyhe felnőttkori altípusokig. A betegség ritkasága, öszszetettsége és változékonysága megnehezíti a korai diagnózist és a súlyosság felmérését. Klinikai jellemzői az alacsony termet, az enophthalmus, a halláskárosodás, a szürkehályog, a bőr fényérzékenysége, a gyakori fogszuvasodás, a zománc hypoplasia, a fogak morfológiai rendellenességei, az areflexia és a spasticitás, progeria. A fokozott fényérzékenység ellenére nincs fokozott daganatképződés, melynek háttere lehet a transzkripcióval összefüggő repair károsodása (19).

### **Trichothiodystrophia (TTD)**

A tünettan megjegyzésében segíthet a PIBIDS (photosensitivity (P), ichthyosis (I), brittle hair (B), intellectual impairment (I), decreased fertility (D), short stature (S)) akronim. TTD esetében sem fokozott az UV daganatképződés, de hematológiai eltérések is kialakulhatnak. Legtöbbször a haj törékenysége, kéntartalmának csökkenése a diagnosztikus klinikai jel. Emellett jellemző a hajvégek szállásodása (trichoschisis), a hajszálak világos, sötét csíkozottsága polarizációs mikroszkópban (tigrisfarok mintázat), a kutikula hiánya, vagy súlyos károsodása is. Fertőzésekre való fogékonyság többnyire a kora gyermekkori halálozás oka. A tünetegyüttes klinikailag is jelentős variabilitást mutat. Érdekes módon ennek a betegségcsoportnak van fotoszenzitivitással nem járó formája is. A klinikai sokszínűség mellett nagyfokú genetikai heterogenitás jellemzi. A TTD1 (OMIM: 601675) esetén ERCC2/XPD gén a TTD2 (OMIM: 616390) esetén az ERCC3/XPB génmutációk állnak a háttérben, de ezen kívül 14 másik gén is felelős lehet hasonló tünetek kialakulásáért (20).

### **Bloom szindróma (BLM)**

Ebben a kórképben jellemző a microcephalia, növekedésbeni visszamaradás, fényérzékenység, teleangiectasia, hipo- és hyperpigmentált bőr, felnőttkorban diabetes, malignus betegségekre való hajlam (leukaemia, gastrointestinalis tumorok), melyet magyaráz a kromoszóma instabilitás, a fokozott sister chromatid exchange-1 (MGRISCE1) (OMIM: 210900). A háttérben DNA helicase RecQ protein-like-3 (RECQL3) gén mutációi állnak (21). A helicások a DNS letekeredéséhez energiát szolgáltató fehérjék, így jelentős szerepük van a DNS repairben, az UV által károsított DNS léziók javításában, de egyéb cellularis folyamatokban is (22).

### **Rothmund-Thomson szindróma (RTS)**

Más néven poikiloderma congenitale két típusa ismert. RTS1 (OMIM: 618625), Anaphase Promoting Complex

Subunit 1 (ANPTC1) gén E3 ubiquitin ligáz, ami a sejt-ciklus proteinek degradációjáért felelős (23). Nem jellemző a fokozott daganatképződés. Ezzel szemben a RTS2 (OMIM: 268400) esetén a RECQL4 helikáz deficienciája kromoszóma instabilitást eredményez, mely osteosarcomával, esetenként bőrtumorokkal is jár (24). Továbbá mindkét formára jellemző fényérzékenység (napégésszerű tünetek az orcákon, kézhátakon, gluteusokon), teleangiectasia, hypo-, hyperpigmentáció mellett, abnormális vékony haj és szemöldök, törékeny körmök is. Kisdéd korban cataracta, csontdeformitások: alacsony növés, kis kéz, a radius hiánya, osteoporosis, a fogazat hiánya, vagy deformitásokhoz hypogonadismus is társulhat a tünetekhez (25).

### Kindler szindróma

A bullosus akrokeratoticus poikiloderma, FERMT1 (KIND1) gén mutációja actin-ECM kapcsolatának hibája, bőrfragilitást eredményez (26) (OMIM: 173650).

Kongenitális hólyagképződéssel jár, ami döntően a kezeket lábakat érinti és idősebb gyermekkorra megszűnik. Emellett jellemző bőratrófia, fotoszenzitivitás, poikiloderma, bőr fragilitás, hámlás a fénynek kitett területeken és korai aktinikus keratosisok (AK), SCC (27). Atópiás dermatitiszzerű tünetek az első öt évben. Keratotikus papulák a lábakon, könyökön, térdeken, phimosis, fog és szem abnormalitások is társulhatnak a tünetekhez (28).

### Hartnup betegség

SLC6A19 gén AR öröklődésű neutrális aminosav transzporter B<sup>0</sup>AT1 mutációja, ami a neutrális aminosavak transzport zavarát idézi elő a vesében és a gasztrointesztinális traktusban (OMIM: 234500).

A gyerekeken pellagra szerű fényérzékenység, cerebellaris ataxia, görcsök, depresszió, csökkent intelligencia jelentkezik, neutrális aminosavuria, indicanuria mutatható ki. A tünetek periodikusan jelentkeznek, környezeti (stressz, betegségek), táplálkozási faktorok aktiválják. Magas protein diéta, nikotinamid alkalmazása a fagyvédelem mellett csökkenti a szubok jelentkezését és intenzitását (29).

### UV-szenzitív szindróma

UVSS jelenleg 3 variánsa ismert a nagyon ritka betegségnek: UVSS1 (600630) ERCC6 (Excision Repair Cross-Complementing group 6) (CSB) gén UVSS2 (OMIM: 614621) ERCC8 (CSA) gén, UVSS3 (OMIM: 614640) UVSSA gén által kódolt fehérjék az eddig feltárt genetikai háttér, amelyek TCR-ben vesznek részt. Az öröklésmenet általában AR. A klinikai képre jellemző a szeplősség, akut napégések, teleangiectasia, nincs fokozott UV karcinogenezis. Normális neuropszichológiai funkciók (30, 31). A melanin termelés zavarai is fokozott fényérzékenységgel járnak, mint pl. az albinismus különböző formái. A közleményben ezt a kórképcsoportot a limitált terjedeleme miatt nem tárgyaljuk.

### Porphyriák

A porphyriák a hem szintézis enzimjeinek a csökkent működése következtében kialakuló kórképek, ahol az enzim szubsztrátjának a felhalmozódása eredményezi a tüneteket. A cutan porphyriák fényérzékenységgel járnak, mert esetükben már porfirin vázas termék halmozódik föl a csökkent enzimaktivitás miatt. A porfirin abszorbeálja a fényt, fluoreszkál, valamint reaktív gyökök keletkezése miatt gyulladás, az írha szklerózis, pigmentáció, hólyagképződés alakulhat ki a fényvel exponált bőrön. A tüneteket a felhalmozódó termék tulajdonsága, oldékonysága, sejt és szövet szintű lokalizációja is meghatározza (1).

A diagnózis a biokémiai paraméterek alapján rendszertint felállítható. Szükséges vizsgálni a vizelet-, széklet-, plazma- és vvt porfirin szinteket, valamint, ha mód van rá az enzimaktivitást a vvt-ben. A genetikai vizsgálat általában a perifériás vér fehérvérsejtjeiből (PBMC) történik.

A biokémiai eltérések képezik a diagnózis alapját, de előfordul, hogy csak a genetikai vizsgálat eredménye alapján állítható fel a pontos diagnózis, mint például egy család esetén, ahol familiáris PCT-t diagnosztizáltunk a biokémiai vizsgálatok alapján, de hepatoerythropoeticus porphyria igazolódott a DNS szekvencia-analízis után (32).

Az öröklődés változatos, autoszomális domináns, recesszív, de X-hez kötött forma is ismert és nem ritka egy kórképen belül is a különböző öröklésmenet. Általában a recesszív öröklődés súlyosabb klinikai formát mutat. Az oki heterogenitásra további példa, hogy a leggyakoribb porphyria, a sporadikus porphyria cutanea tarda (sPCT) környezeti hatások (HCV, alkohol, ösztrogén, vasterhelés) miatt alakul ki. Ezek felelősek a májban a csökkent uroporfirinogén dekarboxiláz enzim aktivitásért (33).

A porphyriákat általában a kóros működésű enzim hem szintézis útvonalában betöltött sorrendjében tárgyaljuk. A bőrt érintő porphyriák jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

### Congenitális erythropoeticus porphyria (CEP)

Más néven **Günther-kór** (OMIM: 263700), az uroporfirinogén III szintáz (UROS) enzim AR defektusa, de 1%-ban X-hez kötött GATA gén mutációja is eredményezheti (a fehérje befolyásolja az UROS expresszióját) (34). Ritka, mintegy 200 körüli esetet közöltek. Már a születéskor hólyagképződés, sérülékeny bőr jellemzi, hamar fotomutiláció, hypo- és hyperpigmentáció, hegesedések alakulnak ki a fénynek kitett bőrön (35).

A vizelet vörös színű, hemolitikus anaemia kíséri. Jellemzőek a cornea fekélyek és hegek, hamar vakságot eredményezve. A fogak vörösen fluoreszkálnak (erythrodontia), demineralizált csontok, csökkent élettartam nem ritka. Alapvetően széles fenotípus spektrum jellemzi, mert hydrops fetalis miatti magzatvesztéstől a késői jelentkezésű enyhe bőrtünetekig bármi előfordulhat. A súlyosság az enzimaktivitás veszteségével arányos. A konzisztens genotípus-fenotípus korreláció hiánya a CEP-ben arra utal, hogy a fenotípushoz más tényezők is hozzájárulnak, mint

<b>BŐRT ÉRINTŐ PORPHYRIÁK</b>					
	<b>Okok</b>			<b>Tünetek</b>	
	<b>Genetikai</b>		<b>Környezeti</b>		
<b>Betegség</b>	<b>Gén</b>	<b>Enzim</b>		<b>Bőr</b>	<b>Szisztémás/ Társuló jellemzők</b>
Congenitális erythropoeticus porphyria (CEP) (Günther disease)	UROS AR	Uroporphyrinogene III cosynthase,		súlyos fényérzékenység, hólyagok megjelenése, hegesezés, fokozott szőrnövekedés, kezdet és csecsemőkor	a fogak vöröses elszíneződése, anemia, vöröses színű vizelet, diszmorfizmus, csontrendellenességek
X-hez kapcsolt Congenitális erythropoeticus porphyria (X-linked CEP)	GATA1	GATA Binding Protein 1		súlyos fényérzékenység, hólyagok megjelenése, hegesezés, fokozott szőrnövekedés, kezdet és csecsemőkor	anaemia, thrombocytopenia, magzati Hgb fennmaradása
Sporadikus porphyria cutanea tarda, 70-80%	HFE AR	uroporphyrinogen decarboxylase	HCV, OAC, alkohol, ösztrogének, HH, vas túlterhelés	fényérzékenység, hólyagok megjelenése, hegesezés, milia, hypertichosis, hiperpigmentáció	hepatopathia (steatosis, periportal fibrózis, cirrhosis), daganatok kialakulása (máj, tüdő, GI)
Familiaris porphyria cutanea tarda 20-25%	UROD AD	uroporphyrinogen decarboxylase	HCV, OAC, alkohol HH, vas túlterhelés	fényérzékenység, hólyagok megjelenése, hegesezés, milia, hypertichosis, hiperpigmentáció	hepatopathia (steatosis, periportal fibrózis, cirrhosis), daganatok kialakulása (máj, tüdő, GI)
Hepatoerythropoeticus porphyria (HEP)	UROD AR	uroporphyrinogen decarboxylase	HCV, OAC, alkohol HH, vas túlterhelés	fényérzékenység, hólyagok megjelenése, hegesezés, törékeny haj, korai gyermekkor	fotofóbia, meddőség, értelmi károsodás, alacsony termet
Porphyria variegata (VP)	PPOX AD	protoporphyrinogen oxidase	akut roham provokáció: gyógyszerek, hormonok és étrendi változások	krónikus fényérzékenység, mint a PCT	akut: hasi fájdalom, neurológiai tünetek, például AIP, vörös, sötét vizelet
Erythropoeticus protoporphyria (EPP)	FECH-AD94% FECH-AR4%	Ferrochelatase		Akut: fájdalom, ödéma, hólyagok, krónikus: hegek, bőrszerű narancsbőr	anaemia
X-hez kötött domináns protoporphyria (XLP)	ALAS2-X-AD2%	Delta-aminolevulinic acid synthase-2		epekő 15-20% transzamináz↑ (protoporfirós hepatopathia) 27% súlyos májelégtelenség 2-5%	hepatopathia

3. táblázat  
Bőrt érintő porphyriák

például a környezet, a betegek fényvédelemre irányuló szokásai és az UROS-tól eltérő gének (36). Emelkedett uroporfirin és koproporfirin mind a vérben, mind a székletben és vizeletben kimutathatók. A CEP a legsúlyosabb kután porphyria. A menedzselésében a fényvédelem (látható fény is!), fénykerülés, sebkezelés, gyakori transfúziók tüneti enyhülést eredményezhetnek. Vas kelátor alkalmazása, vérlebocsátás is szóba jöhet. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok (pl: NCT02922413 hem és ön-mezoporfirin alkalmazása), a porfirin szintek csökkentését célozzák. A borteozomibbal (Velcade), proteaszóma-gátlóval kezelt CEP egerekben (Uros(P248Q/P248Q)) csökkent porfirin-felhalmozódást figyeltek meg a keringő vörösvértestekben és vizeletben, valamint a bőr fényérzékenységének javulását is észlelték (37, 38). A CEP kezelésének másik ígéretes megközelítése a porfirinek eritroid termelésének csökkentése szubsztrát-redukciós terápia révén az 5-aminolevulinát szintáz 2 (ALAS2) gátlásával, amely a hem bioszintetikus útvonalának első és sebességkorlátozó enzimje. Egy vizsgálatban hatékonyan csökkentették a porfirin felhalmozódását az ALAS2 RNS-interferencia által közvetített downregulációja után a CEP-betegség humán eritroid sejtmodelljeiben (39). A szem, fogak és máj követése segíthet a jelenleg egyedüli hatékony megoldás, a csontvelő transzplantáció időzítésében (40). Ez hosszabb távú megoldást eredményezhet, de kevesebb rizikóval járna az allogén genetikailag korigált hemopoetikus őssejt transzplantáció. Erre állatkísérletes próbálkozások vannak (41).

További terápiás lehetőségek vannak génterápia segítségével. A humán UROS cDNS Lentivírus által közvetített átvitele az Uros (mut 248) egerekből származó hemopoetikus őssejtekbe (HSC) a betegség teljes és hosszú távú enzimatikus, metabolikus és fenotípusos korrekcióját eredményezte, amelyet a korigált vörösvértestek túlélési előnye támogat. Ezek az eredmények először mutatják be, hogy a CEP ezen egérmódeljének transzdukciós szinten történő korrekciója alátámasztja a génterápia koncepciójának bizonyítását ebben a betegségben genetikailag módosított hemopoetikus őssejtek átültetésével (42).

### Porphyria cutanea tarda (PCT)

A hem bioszintézis következő enzimének az uroporfirinogén dekarboxiláz (UROD) csökkent aktivitása, három tüneteiben hasonló, de etiológiájában elkülönülő kórképet eredményez. A már említett, környezeti faktorok által kiváltott sporadikus porphyria cutanea tarda (sPCT) (OMIM: 176090), ami a leggyakoribb cutan porphyria, az AD öröklődő, más néven familiaris (fPCT) (OMIM: 176100) és a hepatoerythropoeticus porphyriát (HEP) (OMIM: 176100), mely ugyanezen gén recesszív vagy compound heterozigóta öröklésmenetet mutató formája. Mind az öröklött, mind a környezeti tényezők csökkenthetik az uroporfirinogén-dekarboxiláz (UROD)1 aktivitását a májban, és a polikarboxilezett porfirinek emelkedett szintjét okozhatják a plazmában, a székletben és a vizelet-

PORPHYRIÁK BIOC			
	Congenitalis erythropoeticus porphyria	Sporadikus porphyria cutanea tarda	Familiaris porphyria cutanea tarda
Öröklésmenet	AR		AD
biokémia	UROS, GATA1	UROD	UROD
enzim	uroporphyrinogén III synthase (UROS)	uroporfirinogén dekarboxiláz	uroporfirinogén dekarboxiláz
enzim aktivitás (a normál %-ában)	<10% a vvt-ben	<20% (csak a májban !)	<20% (vvt-ben diagnosztikus)
vvt	↑ Uroporphyrin, Coproporphyrin	nincs	nincs
plazma	↑ Uroporphyrin, Coproporphyrin	↑ Uroporphyrin,	↑ Uroporphyrin,
vizelet	↑ Uroporphyrin, Coproporphyrin	normál	normál
széklet	↑ Coproporphyrin	normál	normál
egyéb	amnionfolyadék: ↑ Uroporphyrin, Coproporphyrin		

4. táblázat  
Porphyriák biokémiai diagnózisa

ben (32). A tünetegyüttes hasonló, hiszen a felszaporodó metabolitok is hasonlóak, de a koncentrációjuk, a tünetek megjelenésének ideje és súlyossága jelentősen különbözik. A PCT klasszikus tünetei a fénynek kitett területeken (arc, kézhátakon) megjelenő hólyagok, bőrfragilitás, hypertrichosis az arcon, dús szemöldök, a bőr hyperpigmentációja. Az eróziók, pörkképződés miatt a betegek nem ritkán pyoderma diagnózissal kerülnek a bőrgyógyászhoz a hólyagok felszakadása utáni pörkképződés miatt. A sebgyógyulás következtében gyakoriak a felületes hegek, miliumok az érintett területeken.

A biokémiai diagnózis a 4. táblázat alapján látható. Tájékoztató vizsgálatot jelent, ha a vizelet kék fényben fluoreszkál. A porfirin mennyiségi meghatározására ma Magyarországon az Országos porphyria központ és a Szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika laboratóriumában van lehetőség. A beküldendő mintákról a honlapokon szükséges tájékozódni.

A UROD-vel összefüggő betegségspektrum kiváló példája a gének és környezet együtthatásának, patogenetikai jelentőségének. Az ismert környezeti faktorok által kiváltott sPCT esetén is genetikai hajlam tetten érhető az UROD aktivitás csökkenés hátterében. Így például fontos a hereditær haemochromatosis (HH) mutáció jelenléte. A HH a leggyakoribb humán örökletes eltérés a kaukázusi populációban (3-12%). 85-90%-ban C282Y mutáció felelős a fokozott gasztrointesztinális vas-felszívódásért, ami különböző szervekben (máj, lép, szív, ízület, bőr,

endokrin mirigyek) vasdepozíciót eredményez, növelve a reaktív gyökök keletkezését, ami szövetszövetkárosodáshoz vezet. A májban kimutatott, hogy a vas direkt uroporphomethemen keresztül gátolja az UROD aktivitást. A HH tünetegyüttese: a cirrhosis, hepatocelluláris carcinoma, szívelégtelenség, diabetes, arthritis, hypogonadismus, hypothyreoidismus, pigmentáció (43). Emellett fokozott a PCT előfordulása is. A PCT-s betegek 39-47%-a heterozigóta a HH mutációra, 10-19% homozigóta (44, 45). Megnyilvánulhat PCT tünetek korai manifesztációjában (46). Ennek terápiás jelentősége is van, mert a HH homozigóta egyének nem reagálnak a PCT chloroquin terápiájára. Így PCT-ben nem jön szóba a kombinált kezelés, csak a phlebotomiák, amit a szérum ferritin szint normalizálásáig kell folytatni (47).

A PCT-s betegek gondozása során figyelni kell fokozott mortalitásukra. Ez részben nem malignus gasztrointesztinális betegségekkel, cirrhosis, epeúti betegségekkel kapcsolatos, részben a fokozott hajlam malignomák kialakulására (gyomor: HR, 2.05; 95% CI, 1.24-3.39), máj/epehólyag HR, 11.24; 95% CI, 4.46-28.29), tüdő HR, 2.17; 95% CI, 1.41-3.33) (48, 49). A PCT-ben gyakori HCV infekció terápiája is hatással lehet a PCT-re. Így a klasszikus antivirális szerek (ribavirin, interferon) aggráválhatta a PCT-t, addig a modern direkt ható antivirális készítmények kedvező hatásúak a PCT-re is (50).

A familiaris PCT (fPCT) azon betegek 20-30%-ában fordul elő, akiknél a heterozigóta UROD génmutációk

## ÉMIAI DIAGNÓZISA

Hepatoerythropoeticus porphyria	Hereditær coproporphyria	Porphyria variegata	Erythropoeticus protoporphyria	X-hez kötött domináns protoporphyria
AR	AD	AD	AR	XL
UROD	CPOX	PPOX	FECH	ALAS2
uroporfirinogén dekarboxiláz	coproporphyrinogén-III oxidase	protoporphyrinogén oxidáz	ferrochelataze enzim	delta-aminolevulinsav szintáz-2
<15-20%	50%	<50% gyermekkor	20-30%	>100%
↑ Zinc protoporphyrin	nincs	nincs	↑ protoporphyrin	↑ protoporphyrin, Zn-protoporphyrin
↑ Uroporphyrin, heptacarboxylporphyrin (~620 nm) 1	↑ Coproporphyrin	↑PBG (~620 nm)	↑ porphyrin (~620 nm)	normál
↑ Uroporphyrin, heptacarboxylporphyrin	↑ALA, PBG, coproporphyrin III	↑ PBG ,ALA és total porphyrin	normál	normál
↑ Heptacarboxylporphyrin, isocoporphyrinek + pentacarboxylporphyrin	↑coproporphyrin III	↑ egyenlően emelkedett coproporphyrin III és protoporphyrin	↑ porphyrin	normál

4. táblázat  
Porphyriák biokémiai diagnózisa



az összes szövetben körülbelül 50%-ra csökkentik az enzimaktivitást (51). Amennyiben ez a mutáció gonadális eredetű, úgy ez minden sejtben jelen van. A genetikai éra előtt a vvt UROD aktivitás mérését alkalmazták a fPCT esetek igazolására. Ekkor a klasszikus sPCT-hez hasonló tünetek jelentkeznek és hasonló környezeti faktorkok felelősek a klinikai tünetek kiváltásában, azonban a fPCT-s betegeknel a tünetek nem ritkán fiatalabb életkorban kezdődnek, vagy speciális élethelyzetben manifesztálódnak, pl. CLL kialakulása után. Egy családi porphyria cutanea tarda (PCT-II) esetről számoltunk be, amelyben a PCT klinikailag nyilvánvaló formáját a krónikus limfoid leukémiával (CLL) kapcsolatos tényezők váltották ki. A PCT tipikus elváltozásai egy 55 éves nőnél alakultak ki többszöri vérátömlesztés és chlorambucil kezelés után. Ezen provokáló tényezők mellett citomegalovírus (CMV) fertőzést is diagnosztizáltak. Az eritrociták uroporfirinogén-dekarboxiláz aktivitása a normálisnak körülbelül 50%-a volt a páciensben és két gyermekében. Ez az eset alátámasztja azt a feltételezést, hogy a PCT kialakulása hematológiai rendellenességekben szenvedő betegeknel több mint véletlen, valójában a leukémia kezelésével kapcsolatos exogén tényezők provokálhatják a meglévő genetikai eltérés talaján a tünetek manifesztációját (52).

### Hepatoerythropoeticus porphyria (HEP)

Az UROD AR vagy compound heterozigóta mutációja okozza, igen ritka (OMIM: 176100).

Jelenleg 109 UROD mutáció ismert. A betegség csecsemő vagy kisgyermekkorban kezdődik, lassan gyógyul, extrém fényérzékenység, stabil hólyagok, hegek, hypertichosis, scleroderma szerű bőrelváltozások, photomutiláció, esetlegesen a fogak vörös/barna elszíneződése, vörös vizelet jellemzi (53). Egy saját közleményünk felhívja a genetikai heterogenitásra a figyelmet. Egy család került látókörünkbe 1990-ben, a tünetek és a biokémiai vizsgálatok alapján fPCT diagnózis született, azonban a későbbi genetikai vizsgálatok erősítették meg, hogy a gyermekek genetikai diagnózisa HEP, miután compound heterozigóta mutációt hordoznak az UROD génen. Az enzimaktivitás csökkenésük azonban nem volt olyan mértékű, hogy súlyos klinikai tünetet okozzon, de a korai kezdet, a későbbi sclerodermiform megjelenés utal a ritka öröklésmentre. A genetikai tanácsadásban az utódok életviteli tanáccsal történő ellátása terén nem közömbös a korrekt diagnózis (54).

### Porphyria variegata (VP)

Protoporphyrinogén oxidáz (PPOX) több mint 130 AR/KH mutációját írták le, (OMIM: 176200). Ritka hepaticus porphyria. A gyermekkori megjelenés esetén súlyosabbak a tünetek, melyeket a PCT és akut intermittens porphyria (AIP) (intermittáló neurológiai tünetek) tünetegyüttesének keveréke adja, általában sokkal súlyosabb formában: homozigóta VP alacsony növény, brachydactylia, nystagmus,

epilepsia, fejlődésbeli elmaradás, mentális retardáció (55).

Hosszútávú következmény lehet a hepatocellularis carcinoma (HCC). Egy 2021-es egyesült államokbeli vizsgálatban akut hepaticus porfiriás (AHC) betegek 1,5%-ánál diagnosztizáltak HCC-t. A HCC az AHP-ben cirrhosis hiányában fordult elő, ami ellentétben áll más krónikus májbetegségekkel. Az AHP-ben szenvedő betegeknel, a klinikai rohamoktól függetlenül, 50 éves kortól kezdődően HCC-szűrést kell végezni. Az AHP hepatokarcinogenezisének patogenezise nem ismert, és további vizsgálatokat igényel (56). Az akut rohamok kiváltásában a VP-ban is provokáló szerepe lehet a gyógyszereknek az AIP-hoz hasonlóan, melyek listáját számos website tartalmazza ([www.wmic.wales.nhs.uk/porphyria\\_info.php](http://www.wmic.wales.nhs.uk/porphyria_info.php), <http://www.drugs-porphyr.org/>).

Ezek közvetlenül vagy közvetve indukálják az ALAS1-et, növelve a máj hem iránti keresletét, különösen a citokrom P450 enzimek fogyasztása révén. Ezen gyógyszerek jól ismert példái közé tartozik a hormonális fogamzásgátlás, egyes antibiotikumok (erythromycin, trimetoprim, rifampicin), antikonvulzív szerek (fenitoin) és szedatívumok (barbiturátok) (57).

Terápiaként több éve alkalmazzák a hematint (vas-III-protoporfirin 9) az indukálható porfiriák akut rohamainak kezelésére (58, 59).

2019-ben az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) és 2020-ban az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) jóváhagyta a givosirant (Givlaari™, Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA) (60). A Givosiran RNS-interferencia terápiás szer, amely gátolja a máj ALAS1 szintézisét. Az ismétlődő porfiriás rohamokban szenvedő betegek havi egyszeri givosiran injekciói főként alacsony nemkívánatos esemény mellett, az indukált ALAS1 mRNS-szintek csökkenését, a neurotoxikus intermedier delta-aminolevulinsav és porfobilinogén szintek normalizálódást eredményezték (61).

A hematin liofilizált hematinként (Panhematin™, Recordati Rare Diseases, Northfield, IL, USA), Európában pedig hem-arginátként (Normosang™, Orphan Europe, Párizs, Franciaország) kapható. Akut porfiriás rohamok esetén gyakran három-négy egymást követő napon végzett intravénás hematin kezelésre van szükség az emelkedett ALA- és PBG-koncentrációk hatékony csökkentésére és a tünetek kontrollálására (60).

### Erythropoeticus protoporphyria (EPP)

Ez a betegség is kiváló példa a genetikai heterogenitásra és a gén- környezet szoros kapcsolatára a fenotípus kialakulása során (OMIM: 177000).

A klasszikus EPP a ferrochelatase enzim (FECH) alacsonyabb, mint 50%-os aktivitáscsökkenése következtében jön létre, a hem bioszintézisének utolsó lépését katalizálja vasiont épít be a protoporfirin IX-be. Az enzimaktivitás 30–50%-os csökkenése a különböző szövetekben jellemző a betegekre, és protoporfirin IX felhalmozódását idézi elő a vörösvértestekben, a szérumban, a májban és a székletben (62).

Ritka betegség, de a második leggyakoribb cutan porphyria 1:200 000 incidenciával. Egy manapság megjelent genetikai diagnózison alapuló felmérés szerint UK-ban nagyobb a gyakoriság, mint azt a klinikai tünetek alapján várták volna (63). A FECH gén AD mutációja okozza az esetek 94%-ban, 10% penetranciával. A FECH a hem bioszintézis mennyiségi meghatározó enzime. Csökkent aktivitása következtében protoporfirin IX (PPIX) halmozódik fel, mely lipidoldékony molekula és az erek endotéljében deponálódik, valamint a májban halmozódik fel. A PPIX az epével ürül. Kifejezetten abszorbeálja a fényt és ROS-produkciót eredményez. Ez a bőrben mastocytá aktivációt, endotel károsodást okoz, ami felelős az urticaria/angioedema szerű akut tünetekért, illetve a fájdalomért fénybesugárzás után, esetenként vesicula képződésért. Miután a PPIX akcióspektruma széles, a látható fény is aktiválja, így a tünetek kiváltásában is szerepe van a látható fénynek is. Ez magyarázza a szokványos fényvédők elégtelen preventív hatását EPP-ben, illetve, miután minden szövet, nemcsak a bőr érintett, műtét közben fokozott óvatosságot igényelnek a betegek, mert a műtőlámpa fénye a műtési területen ödémát hozhat létre. EPP-ben a bőrt fokozatosan érő fényhatás következtében krónikus bőrtünetek is észlelhetők, így az orron, a kéz hátakon a bőr megvastagodása, narancshéjszerű megjelenése látható (64).

A májban, epében deponálódó PPIX-nek van szerepe az érintett betegek, mintegy 1-5%-ában kialakuló akut májelégtelenségben, de a pontos pathomechanizmus a mai napig nem ismert. Emelkedett transzamináz szint (protoporfirin hepatopátia) a betegek több mint negyedében kimutatható, valamint a 15-20%-ban epekövesség is jelentkezik. A FECH AD mutációja mellett, 4%-ban AR öröklődésment is ismert, ebben az esetben a tünetek súlyosabbak és korábban jelentkeznek (65, 66).

Fontos és érdekes kérdés a FECH mutáció és EPP esetén, hogy az egy hibás allélt hordozó betegek közül (AD öröklésment) kinek lesz klinikai tünete, mi határozza meg a penetranciát. Gouya állította fel a 3 allél teóriát. Eszerint akkor lesz klinikai tünete a FECH mutációt egy allélon hordozó egyénnek, ha a másik allél is csökkent aktivitású enzimet kódol, mint azt igazolták, ezért a mechanizmusért legtöbbször egy gyakori polimorfizmus a IVS3-48 felel (67). Valóban, a tünetes EPP-s betegek nagy hányada a mutáns gén mellett ezt a polimorfizmust is hordozza.

Alkalmanként találkozhatunk olyan EPP-ben szenvedő betegekkel, akiknek enyhe fenotípusa az eritrocitamentes protoporfirin-koncentráció enyhe növekedésével jár, és nincs FECH-génmutáció. Egy vizsgálatban ezt IVS3-48 polimorfizmusra homozigóta megjelenéssel magyarázták (68).

A másik izgalmas kérdés, mitől függ, hogy valaki hepatopátiában szenved. Az enzimaktivitás jelentősebb csökkenés, AR öröklésment miatt, vagy nem csak egy csökkent enzimaktivitású, hanem jelentősebben csökkent allél enzim aktivitás miatt (null allél (69), más gének szerepe- pl. ismert hogy a PPIX kiürülését ABCG2 transzporter protein is segíti a májsejtekből (70).) Kimutattak epigenetikai változásokat is a génen (71). Ezek mindegyike

növeli a májkárosodás előfordulását, de pontos prediktív értékük az eltéréseknek nem ismert (33).

### **X-hez kötött domináns protoporphyria (XLP)**

EPP-hez hasonló klinikai tünet akkor is létrejöhet, ha a delta-aminolevulinsav szintáz-2 gén (ALAS2), a hem szintézis első enzimének fokozott aktivitást eredményező mutációja jön létre (OMIM: 300752) (72). Ekkor az ALA túlkínálattal nem tud megbirkózni a normál enzimaktivitású ferroketaláz. Az EPP 2%-a ilyen genetikai háttérű. Fiúknál súlyos tünet, a lányoknál az X inaktivációjának megfelelően a tünetmentességtől a súlyos tünetekig különböző fenotípus fordul elő, miután a gén X-hez kötött. (Fontos megjegyezni, hogy ehhez hasonló mechanizmus az alapja a bőrgyógyászatban használt ALA vagy MetALA photodynamias terápiának (PDT) is, mivel a kívülről bejuttatott porfirin előanyagból a proliferáló sejtekben nagyobb intenzitással képződne hem, de a limitált FECH enzimaktivitás következtében az előanyag halmozódik föl a sejtben, fokozott fototoxicitást idézve elő a precancerózus, proliferáló sejtekben) (73).

XLP-hoz hasonló tüneteket (**XLP-like**) – caseinolytic mitochondrial matrix peptidase chaperone subunit X (CLPX) gén mutációja is okoz, mely egy mitokondriális ATPáz aktivitású fehérjét kódol, amely komplexet képez az ATP-függő CLP proteáz proteolitikus alegység (CLPP) fehérjével. Ez a CLPXP-nek nevezett multimer komplex egy ATP-függő szerinproteáz, amely lebontja a specifikus fehérjéket, beleértve az ALAS enzimeket is. A CLPX-ben található LOF-mutáció csökkenti a CLPXP proteaszóma aktivitását, és az ALAS2 poszttranszlációs stabilitásának és aktivitásának növekedéséhez vezet, és ennek következtében az eritrocita PPIX felhalmozódásához (74).

Az **EPP szerzett változatait** ritkán írták le, és szinte kizárólag myelodysplasiás vagy mieloproliferatív szindrómákkal társulnak. Az ilyen betegekben előfordulhat szomatikus mutáció a ferroketaláz génben, vagy egy ferroketaláz allél deléciója lehet vércépző sejtekben, a myelodysplasiás folyamat részeként a klonális expansióval (75). Beszámoltak egy 42 éves férfi esetéről, akinek anamnézisében 5 éve myelodysplasiás szindróma és fényérzékenység szerepelt, emellett, fájdalmas bőrpír és hólyagok alakultak ki a napsugárzásnak kitett helyeken. A páciensnél a későn jelentkező EPP-t diagnosztizálták, a DNS-elemzés kimutatta, hogy a páciens homozigóta IVS3-48C polimorfizmussal rendelkezett (76).

A leírtak jól szemléltetik milyen szerteágazó funkcionális, genetikai, molekuláris biológiai ismeretek szükségesek ahhoz, hogy egy jól körülhatárolt biokémiai patomechanizmust, klinikai tüneteket megértsünk.

Az EPP terápiás lehetőségei szerteágazóak. A legfontosabb, a genetikai, biokémiai mechanizmusok tisztázása és lehető legpontosabb rizikóbecslés a hepatopathiára vonatkoztatva. A rutin klinikumban a májfunkciók szoros követése elengedhetetlen.

EPP-ben rendelkezünk tüneti és többé-kevésbé oki kezelési lehetőséggel. A betegek hamar felismerik, hogy a

bőrtüneteikért a fény a felelős, így fénykerülőkké válnak. Sokszor jóval azelőtt, mielőtt a diagnózisuk felismerésre került volna. Klinikánkon történt, hogy egy 20 éves fiatal férfi, egy nagy paksaméta orvosi papírt tett le az asztalra és kérte segítségünk, mert nem akarják neki elhinni, hogy ha fény éri a bőrét, erős fájdalmat érez. Több alkalommal pszichiáterhez utalták, mert takarja a bőrét a fénytől. A fluorescens mikroszkóp alatt a vvt-i fluoesczkáltak (fluorociták), ez alapján az EPP diagnózisa nagy mértékben valószínűsíthető volt, már az első vizsgálatokor. Megtanulják a betegek azt is, hogy a hideg borogatás, jég, fájdalomcsillapítás, antihisztaminok enyhítik az akut bőrtüneteket. Ruházatukkal, életvitelükkel igyekeznek kerülni a természetes, de a mesterséges fényvel való kontaktust is. (Sokak szerint a vámpírok legendája is porphyrias család miatt alakult ki). A konvencionális fényvédők UVB és UVA tartományt szűrik, minél inkább tartalmaz fizikai fényvédőket, nagyobb partikulákat egy fényvédő annál inkább a látható fényben is képes védeni, viszont általában ezek a termékek kevésbé elfogadhatóak kozmetikailag. A műtét esetén a műtőlámpákról már tettünk említést. A bőr fénytoleranciája fokozható nUVB ‘deszenzitizáció’ – hardening segítségével, a dihidroxi aceton arteficiális barnító krémmel is vannak adatok. Elég széles körben alkalmazták a  $\beta$ -karotént 60–180 mg/die dózisban korábban, de a kontrollált vizsgálatok kérdéses eredményt adtak. Jelentős előrelépés a ritka betegség menedzselésében, hogy az afamelanotide ( $\alpha$ -melanocita-stimuláló hormon ( $\alpha$ -MSH) analóg implantátumot az EMA 2014-ben, az amerikai FDA 2019. októberében és az ausztrál TGA (2020. október) hagyta jóvá erre a célra. (77).

Az Afamelanotid (Scenesse™, Clinuvel Pharmaceuticals, Melbourne, Ausztrália), szubkután inplantátum a humán  $\alpha$ -melanocyte stimuláló hormon ( $\alpha$ -MSH) analógja, kötődik a melanocortin-1 receptorhoz, ami az eumelanin fokozott termeléséhez vezet a bőrben. A barnuláson kívül az eumelanin antioxidáns hatást vált ki, fokozza a DNS-javító folyamatokat és modulálja a gyulladást (60, 78).

Érdekes megközelítés a PIX inaktiváció a vvt-kben extracorporális megvilágítással. Oki terápia az akut májelégtelenség esetén az egyetlen életmentő beavatkozás a májtranszplantáció, ami azonban tartós eredményt csak csontvelő transzplantációval ad. Mind a két beavatkozás önmagában is nagy rizikójú. Éppen ezért nehéz szelektálni a beteget és megválasztani az ideális időpontot. Kisebb rizikót jelentene a genetikai korrekció, melyre állatkísérletes adatok vannak (SSOs-egér) (79).

Több klinikai vizsgálat van folyamatban EPP-ben. Ezek a PPIX koncentráció csökkentését célozzák és többnyire kevés eredménnyel kecsegtetnek (kolesztiramin, isonicid=izoniazid, L-ciszteine, per os vas) Biztatóbb a Dersimelagon (MT 7117) egy per os szedhető melanocortin-1-receptor-agonista vizsgálat, mely fázis III állapotban van.

Egy vizsgálatban 7 EPP-s betegnél a protoporfirin IX-et úgy inaktívták, hogy a betegek heparinizált vérért extracorporalisán megvilágították, majd visszajuttatták a testükbe. Körülbelül 3 liter vért világítottak meg 630 nm-

es, 20 J/cm<sup>2</sup>-es fényvel, ezt követően mérték az erithrociták protoporphyrin IX csökkenését. Az eljárás körülbelül 30%-kal csökkentette a PpIX-et, és a nappali fénytűrési átlagosan 14-szeresére nőtt. Az ezt követően kiválasztott fototermekek némi májtoxicitást okoztak. Három tavaszi és kora nyári kezelés elegendő volt ahhoz, hogy Észak-Európában csökkentsék a betegek tüneteit egész évben. Ez azt jelenti, hogy az extracorporális eritrocita fotodinamias terápia az első olyan kezelés, amely sikeresen csökkenti a PpIX mennyiségét az EPP-betegek vérében, így „normalizálja” nappali fénytűrő képességüket (80).

Tüneti terápiként a májtranszplantáció szóba jön súlyos esetben (81), de recidíva gyakori. Teljes megoldást hemopoeticus összejt transzplatációval eredményezhet (82). Kuratív terápiás eredményeket közöltek egy középkorú beteg esetében, aki súlyosan progresszív protoporfiriás cholestasisban szenvedett. A májbetegség további progressziójának megállítása érdekében az EPP-ben feltehetően kolesztázist okozó különböző mechanizmusokat célzó orvosi kezelést végeztek. Nyolcvan napon belül a máj biokémiája teljesen normalizálódott, és a májszövet-tan jelentősen javult. Csontvelő-transzplantációt végeztek a kolesztatikus májbetegség visszaesésének megelőzésére a protoporfirin túltermelés fő helyének korrigálásával. Harminchárom hónappal a kolesztatikus megjelenés és tíz hónappal a csontvelő-transzplantáció után a máj és a porfirin biokémiája normális maradt (83).

## Következtetés:

A közleményben tárgyalt betegségek ritka betegségek, melyek teljes körű diagnosztikája és terápiaja is külön kihívás. Nemzetközi regiszterek, szervezetek segíthetnek áthidalni ezeket az akadályokat, ilyen a European Reference Network (<https://ern-skin.eu/>), melynek hazai részről 3 bőrgyógyászati klinika is tagja.

A fényérzékenységgel járó genetikai betegségek ismerete, genetikai hátterének feltérképezése lehetőséget ad a patofiziológia megértéséhez, segít a genetikai heterogenitás részletesebb megismeréséhez, és a ritka betegségekbe bevezetett terápiák, szélesebb körű populációban is alkalmazásra kerülhetnek. Így például, ha az MSH analógok törzskönyvezésre kerülnek a fent említett betegségben, más fotoszenzitív kórképekben, de akár esetleg szélesebb populációban az általános szisztémás fényvédelem céljára is alkalmazhatóak lehetnének, pl. UV daganat kialakulására fogékony egyéneken (szervtranszplantáltakon).

## IRODALOM

1. *Horkay I.*: Klinikai photodermatologia. Budapest: Medicina; (2008).
2. *Michaels B.D., Del Rosso J.Q., Mobini N., és mtsai.*: Erythropoietic protoporphyria: a case report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2010) 3 (7), 44-8.
3. *Balbani M., Naik H., Anderson K.E., és mtsai.*: Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of North American Patients With Erythropoietic Protoporphyrin and X-linked Protoporphyrin. *JAMA Dermatol.* (2017) 153 (8), 789-96.

4. *Lala S.M., Naik H., Balwani M.*: Diagnostic Delay in Erythropoietic Protoporphyrria. *J Pediatr.* (2018) *202*, 320-3 e2.
5. *Welshimer K., Swift M.*: Congenital malformations and developmental disabilities in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, and xeroderma pigmentosum families. *Am J Hum Genet.* (1982) *34* (5), 781-93.
6. *Parshad R., Sanford K.K., Kraemer K.H., és mtsai.*: Carrier detection in xeroderma pigmentosum. *J Clin Invest.* (1990) *85* (1), 135-8.
7. *Remenyik E.*: Az UV fény bőrré gyakorolt hatása. Háziorvos Továbbképző Szemle. (2011) *16*, 179-84.
8. *Gellen E., Papp B.G., Janka E.A., és mtsai.*: Comparison of pre- and post-transplant sun-safe behavior of kidney transplant recipients: What is needed to improve? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2018) *34* (5), 322-9.
9. *Brash D.E., Goncalves L.C.P., Bechara E.J.H., és mtsai.*: Chemiexcitation and Its Implications for Disease. *Trends Mol Med.* (2018) *24* (6), 527-41.
10. *Zadori D., Szpisjak L., Nemeth I.B., és mtsai.*: Predominant neurological phenotype in a Hungarian family with two novel mutations in the XPA gene-case series. *Neurol Sci.* (2020) *41* (1), 125-9.
11. *Martens M.C., Emmert S., Boeckmann L.*: Sunlight, Vitamin D, and Xeroderma Pigmentosum. *Adv Exp Med Biol.* (2020) *1268*, 319-31.
12. *Horkay I., Emri G., Varga V., és mtsai.*: Photosensitivity skin disorders in childhood. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2008) *24* (2), 56-60.
13. *Baltas E., Kis E., Nagy N., és mtsai.*: Electrochemotherapy for Non-melanoma Skin Cancer in a Child with Xeroderma Pigmentosum. *Acta Derm Venereol.* (2017) *97* (8), 962-4.
14. *Eittinger M., Berneburg M.*: [Light protection for xeroderma pigmentosum]. *Hautarzt.* (2017) *68* (5), 359-63.
15. *Tamura D., DiGiovanna J.J., Khan S.G., és mtsai.*: Living with xeroderma pigmentosum: comprehensive photoprotection for highly photosensitive patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2014) *30* (2-3), 146-52.
16. *Anderson R., Walburn J., Morgan M.*: Approaches to Photoprotection and Normalization in Highly Adherent Families of Children With Xeroderma Pigmentosum in the United Kingdom. *Qual Health Res.* (2020) *30* (8), 1275-86.
17. *DiGiovanna J.J.*: Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J Am Acad Dermatol.* (1998) *39* (2 Pt 3), S82-5.
18. *Wessely A., Steeb T., Leiter U., és mtsai.*: Immune Checkpoint Blockade in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: What Do We Currently Know in 2020? *Int J Mol Sci.* (2020) *21* (23).
19. *Brash D.E., Wikonkal N.M., Remenyik E., és mtsai.*: The DNA damage signal for Mdm2 regulation, Trp53 induction, and sunburn cell formation in vivo originates from actively transcribed genes. *J Invest Dermatol.* (2001) *117* (5), 1234-40.
20. *Morice-Picard F., Cario-Andre M., Rezvani H., és mtsai.*: New clinico-genetic classification of trichothiodystrophy. *Am J Med Genet A.* (2009) *149A* (9), 2020-30.
21. *Gonenc, II, Elcioglu N.H., Martinez Grijalva C., és mtsai.*: Phenotypic spectrum of BLM- and RMI1-related Bloom syndrome. *Clin Genet.* (2022).
22. *Ababou M.*: Bloom syndrome and the underlying causes of genetic instability. *Mol Genet Metab.* (2021) *133* (1), 35-48.
23. *Ajeawung N.F., Nguyen T.T.M., Lu L., és mtsai.*: Mutations in ANAPC1, Encoding a Scaffold Subunit of the Anaphase-Promoting Complex, Cause Rothmund-Thomson Syndrome Type 1. *Am J Hum Genet.* (2019) *105* (3), 625-30.
24. *Colombo E.A., Locatelli A., Cubells Sanchez L., és mtsai.*: Rothmund-Thomson Syndrome: Insights from New Patients on the Genetic Variability Underpinning Clinical Presentation and Cancer Outcome. *Int J Mol Sci.* (2018) *19* (4).
25. *Simon T., Kohlhasse J., Wilhelm C., és mtsai.*: Multiple malignant diseases in a patient with Rothmund-Thomson syndrome with RECQL4 mutations: Case report and literature review. *Am J Med Genet A.* (2010) *152A* (6), 1575-9.
26. *D'Souza M.A., Kimble R.M., McMillan J.R.*: Kindler syndrome pathogenesis and fermitin family homologue 1 (kindlin-1) function. *Dermatol Clin.* (2010) *28* (1), 115-8.
27. *Guerrero-Aspizua S., Conti C.J., Escamez M.J., és mtsai.*: Assessment of the risk and characterization of non-melanoma skin cancer in Kindler syndrome: study of a series of 91 patients. *Orphanet J Rare Dis.* (2019) *14* (1), 183.
28. *Lai-Cheong J.E., McGrath J.A.*: Kindler syndrome. *Dermatol Clin.* (2010) *28* (1), 119-24.
29. *Hashmi M.S., Gupta V.*: Hartnup Disease. *StatPearls.* Treasure Island (FL)(2022).
30. *Muzammal M., Ali M.Z., Ahmad S., és mtsai.*: The molecular genetics of UV-Sensitive syndrome: A rare dermal anomaly. *J Pak Med Assoc.* (2021) *71* (10), 2391-6.
31. *Spivak G.*: UV-sensitive syndrome. *Mutat Res.* (2005) *577* (1-2), 162-9.
32. *Remenyik E., Lecha M., Badenas C., és mtsai.*: Childhood-onset mild cutaneous porphyria with compound heterozygotic mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Clin Exp Dermatol.* (2008) *33* (5), 602-5.
33. *Horkay I E.G., Varga V, Simics E, Remenyik É.*: A hepatopathia etiológiája porphyria cutanea tardában. *BVSZ.* 2004 80:113-117 (2004).
34. *Di Pierro E., Brancaleoni V., Granata F.*: Advances in understanding the pathogenesis of congenital erythropoietic porphyria. *Br J Haematol.* (2016) *173* (3), 365-79.
35. *Dupuis-Girod S., Akkari V., Ged C., és mtsai.*: Successful match-unrelated donor bone marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease). *Eur J Pediatr.* (2005) *164* (2), 104-7.
36. *Katugampola R.P., Badminton M.N., Finlay A.Y., és mtsai.*: Congenital erythropoietic porphyria: a single-observer clinical study of 29 cases. *Br J Dermatol.* (2012) *167* (4), 901-13.
37. *Blouin J.M., Duchartre Y., Costet P., és mtsai.*: Therapeutic potential of proteasome inhibitors in congenital erythropoietic porphyria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2013) *110* (45), 18238-43.
38. *Blouin J.M., Bernardo-Seisdedos G., Sasso E., és mtsai.*: Missense UROS mutations causing congenital erythropoietic porphyria reduce UROS homeostasis that can be rescued by proteasome inhibition. *Hum Mol Genet.* (2017) *26* (8), 1565-76.
39. *Blouin J.M., Ged C., Lalanne M., és mtsai.*: Iron chelation rescues hemolytic anemia and skin photosensitivity in congenital erythropoietic porphyria. *Blood.* (2020) *136* (21), 2457-68.
40. *Wenner C., Neumann N.J., Frank J.*: [Congenital erythropoietic porphyria: An update]. *Hautarzt.* (2016) *67* (3), 216-20.
41. *Erwin A.L., Desnick R.J.*: Congenital erythropoietic porphyria: Recent advances. *Mol Genet Metab.* (2019) *128* (3), 288-97.
42. *de Verneuil H., Robert-Richard E., Ged C., és mtsai.*: [Successful gene therapy of mice with congenital erythropoietic porphyria]. *Med Sci (Paris).* (2008) *24* (6-7), 615-20.
43. *Lim D.R., Vidyasankar G., Phua C., és mtsai.*: Clinical Penetrance of Hereditary Hemochromatosis-Related End-Organ Damage of C282Y Homozygosity, A Newfoundland Experience. *Clin Transl Gastroenterol.* (2020) *11* (11), e00258.
44. *Vieira F.M., Nakhle M.C., Abrantes-Lemos C.P., és mtsai.*: Precipitating factors of porphyria cutanea tarda in Brazil with emphasis on hemochromatosis gene (HFE) mutations. Study of 60 patients. *An Bras Dermatol.* (2013) *88* (4), 530-40.
45. *Young L.C.*: Porphyria cutanea tarda associated with Cys282Tyr mutation in HFE gene in hereditary hemochromatosis: a case report and review of the literature. *Cutis.* (2007) *80* (5), 415-8.
46. *Strong A., Keller K., Merves J.*: Early presentation of adult-onset conditions: A dual diagnosis of hereditary hemochromatosis and porphyria cutanea tarda. *Mol Genet Metab Rep.* (2020) *25*, 100638.

47. Stolzel U., Kostler E., Schuppan D., és mtsai.: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol.* (2003) *139* (3), 309-13.
48. Christiansen A.L., Brock A., Bygum A., és mtsai.: Increased mortality in patients with porphyria cutanea tarda-A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* (2020) *83* (3), 817-23.
49. Baravelli C.M., Aarsand A.K., Sandberg S., és mtsai.: Porphyria cutanea tarda and patterns of long-term sick leave and disability pension: a 24-year nationwide matched-cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* (2022) *17* (1), 72.
50. John J.J., Sterling R.K.: Hepatitis-Induced Porphyria: Are Direct-Acting Antiviral Agents the Way of the Future? *ACG Case Rep J.* (2021) *8* (5), e00581.
51. Gomez-Abecia S., Moran-Jimenez M.J., Ruiz-Casares E., és mtsai.: Familial porphyria cutanea tarda in Spain: characterization of eight novel mutations in the UROD gene and haplotype analysis of the common p.G281E mutation. *Gene.* (2013) *522* (1), 89-95.
52. Remenyik E., Ujj G., Kiss A., és mtsai.: Porphyria cutanea tarda and chronic lymphoid leukemia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (1996) *12* (4), 180-2.
53. Farrag M.S., Mikula I., Richard E., és mtsai.: Hepatoerythropoietic Porphyria Caused by a Novel Homoallelic Mutation in Uroporphyrinogen Decarboxylase Gene in Egyptian Patients. *Folia Biol (Praha).* (2015) *61* (6), 219-26.
54. Weiss Y., Chen B., Yasuda M., és mtsai.: Porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria: Identification of 19 novel uroporphyrinogen III decarboxylase mutations. *Mol Genet Metab.* (2019) *128* (3), 363-6.
55. Pinder V.A., Holden S.T., Deshpande C., és mtsai.: Homozygous variegate porphyria presenting with developmental and language delay in childhood. *Clin Exp Dermatol.* (2013) *38* (7), 737-40.
56. Saberi B., Naik H., Overbey J.R., és mtsai.: Hepatocellular Carcinoma in Acute Hepatic Porphyrias: Results from the Longitudinal Study of the U.S. Porphyrias Consortium. *Hepatology.* (2021) *73* (5), 1736-46.
57. Stein P.E., Badminton M.N., Rees D.C.: Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol.* (2017) *176* (4), 527-38.
58. Fuchs T., Ippen H.: [Treatment of acute intermittent porphyria with a new protein-bound lyophilized hemein]. *Dtsch Med Wochenschr.* (1987) *112* (34), 1302-5.
59. Devars du Mayne J.F., Deybach J.C., Phung L., és mtsai.: [Acute attacks of hepatic porphyria. Treatment with hemein. 5 cases]. *Presse Med.* (1986) *15* (33), 1673-6.
60. Erwin A.L., Balwani M.: Porphyrias in the Age of Targeted Therapies. *Diagnostics (Basel).* (2021) *11* (10).
61. Sardh E., Harper P., Balwani M., és mtsai.: Phase I Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med.* (2019) *380* (6), 549-58.
62. Remenyik E., Lanyon G.W., Horkay I., és mtsai.: Erythropoietic protoporphyria: a new mutation responsible for exon skipping in the human ferrochelatase gene. *J Invest Dermatol.* (1998) *111* (3), 540-1.
63. Whatley S.D., Mason N.G., Holme S.A., és mtsai.: Molecular epidemiology of erythropoietic protoporphyria in the U.K. *Br J Dermatol.* (2010) *162* (3), 642-6.
64. Todd D.J.: Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol.* (1994) *131* (6), 751-66.
65. Aplin C., Whatley S.D., Thompson P., és mtsai.: Late-onset erythropoietic porphyria caused by a chromosome 18q deletion in erythroid cells. *J Invest Dermatol.* (2001) *117* (6), 1647-9.
66. Bharati A., Badminton M.N., Whatley S.D., és mtsai.: Late-onset erythropoietic protoporphyria in association with haematological malignancy. *Clin Exp Dermatol.* (2006) *31* (5), 668-70.
67. Gouya L., Puy H., Robreau A.M., és mtsai.: The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype FECH. *Nat Genet.* (2002) *30* (1), 27-8.
68. Mizawa M., Makino T., Nakano H., és mtsai.: Incomplete erythropoietic protoporphyria caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. *Br J Dermatol.* (2016) *174* (1), 172-5.
69. Schneider-Yin X., Gouya L., Meier-Weinand A., és mtsai.: New insights into the pathogenesis of erythropoietic protoporphyria and their impact on patient care. *Eur J Pediatr.* (2000) *159* (10), 719-25.
70. Wang P., Sachar M., Lu J., és mtsai.: The essential role of the transporter ABCG2 in the pathophysiology of erythropoietic protoporphyria. *Sci Adv.* (2019) *5* (9), eaaw6127.
71. Onaga Y., Ido A., Uto H., és mtsai.: Hypermethylation of the wild-type ferrochelatase allele is closely associated with severe liver complication in a family with erythropoietic protoporphyria. *Biochem Biophys Res Commun.* (2004) *321* (4), 851-8.
72. Seager M.J., Whatley S.D., Anstey A.V., és mtsai.: X-linked dominant protoporphyria: a new porphyria. *Clin Exp Dermatol.* (2014) *39* (1), 35-7.
73. Balwani M., Doheny D., Bishop D.F., és mtsai.: Loss-of-function ferrochelatase and gain-of-function erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase mutations causing erythropoietic protoporphyria and x-linked protoporphyria in North American patients reveal novel mutations and a high prevalence of X-linked protoporphyria. *Mol Med.* (2013) *19*, 26-35.
74. Yasuda M., Chen B., Desnick R.J.: Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol Genet Metab.* (2019) *128* (3), 320-31.
75. Blagojevic D., Schenk T., Haas O., és mtsai.: Acquired erythropoietic protoporphyria. *Ann Hematol.* (2010) *89* (7), 743-4.
76. Suzuki H., Kikuchi K., Fukuhara N., és mtsai.: Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. *J Dermatol.* (2017) *44* (6), 651-5.
77. Wensink D., Wagenmakers M., Langendonk J.G.: Afamelanotide for prevention of phototoxicity in erythropoietic protoporphyria. *Expert Rev Clin Pharmacol.* (2021) *14* (2), 151-60.
78. Balwani M.: Erythropoietic Protoporphyria and X-Linked Protoporphyria: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management. *Mol Genet Metab.* (2019) *128* (3), 298-303.
79. Halloy F., Iyer P.S., Cwiek P., és mtsai.: Delivery of oligonucleotides to bone marrow to modulate ferrochelatase splicing in a mouse model of erythropoietic protoporphyria. *Nucleic Acids Res.* (2020) *48* (9), 4658-71.
80. Wulf H.C., Nissen C.V., Philipsen P.A.: Inactivation of protoporphyrin IX in erythrocytes in patients with erythropoietic protoporphyria: A new treatment modality. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* (2020) *29*, 101582.
81. Meerman L., Haagsma E.B., Gouw A.S., és mtsai.: Long-term follow-up after liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (1999) *11* (4), 431-8.
82. Windon A.L., Tondon R., Singh N., és mtsai.: Erythropoietic protoporphyria in an adult with sequential liver and hematopoietic stem cell transplantation: A case report. *Am J Transplant.* (2018) *18* (3), 745-9.
83. Wahlin S., Aschan J., Bjornstedt M., és mtsai.: Curative bone marrow transplantation in erythropoietic protoporphyria after reversal of severe cholestasis. *J Hepatol.* (2007) *46* (1), 174-9.

Érkezett: 2022. 03. 22.

Közlésre elfogadva: 2022. 05. 28.