

# Eritropoietik Protoporfirya: Bir Olgu Sunumu

## ERYTHROPOIETIC PROTOPORHYRIA: A CASE REPORT

Yelda KARINCAOĞLU\*, Yasemin ORAM\*\*, Gürsoy DOĞAN\*\*\*, Durali SOYTÜRK\*\*\*\*

\* Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MALATYA

\*\* Doç.Dr., V.K.V. Amerikan Hastanesi, İSTANBUL

\*\*\* Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MALATYA

\*\*\*\* Uz.Dr., Askeri Hastane Dermatoloji Servisi, MALATYA

### Özet

Eritropoietik protoporfirya (EPP), porfirin-hem biyosentezi sürecindeki ferroşelataz enzim aktivitesinde azalma sonucunda eritrositler, karaciğer, deri ve feçeste protoporfirin IX birikimine neden olan herediter bir hastalıktır. Genellikle çocukluk çağında başlar. Özellikle el ve burun sırtlarında olmak üzere güneş gören yerlerde deride kalınlaşma, yaşlı görünüm ve değişik derecelerde skarlar izlenir. Kanda ve dışkıda protoporfirin yüksek iken, idrarda porfirin metabolizması ürünleri normal seviyededir. Burada eritropoietik protoporfiryalı 22 yaşında erkek bir hastanın kliniği, histopatolojisi ve tedavisi sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Protoporfirya, Porfirya, Ferroşelataz

T Klin Dermatoloji 2000, 10:97-100

### Summary

Erythropoietic protoporhyria (EPP) is an inherited disorder of porphyrin metabolism, in which reduced activity of the enzyme ferrochelatase leads to accumulation of protoporphyrin IX in erythrocytes, skin, liver and feces. The disease begins usually early in life and characterized by cutaneous photosensitivity including light-exposed skin, particularly of the nose, dorsal aspects of the hands, appears thickened, wrinkled and aged appearance. It is characterized by elevated protoporphyrin in erythrocytes, feces and plasma but there is no excess porphyrin excretion in urine. A case of a 22-year-old man with erythropoietic protoporhyria is presented, with its clinical, histopathological and therapeutical aspects.

**Key Words:** Porphyria, Protoporphria, Ferrochelatase

T Klin J Dermatol 2000, 10:97-100

Eritropoietik protoporfirya (EPP) ilk olarak 1961 yılında Magnus ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. EPP, otozomal resesif veya otozomal dominant olarak ferroşelataz enzim aktivitesinde azalma nedeniyle gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Ferroşelataz enzimi, hem sentezinin son basamağı olan protoporfirin IX'un heme dönüşmesini sağlar. Hemin büyük bir kısmı kemik iliğindeki eritroid hücrelerde yapıldığından enzim aktivitesinin azalması sonucu oluşan serbest protoporfirin IX birikimi en çok eritrositlerde, daha az oranda karaciğer, plazma ve feçesde saptanır (1-3).

**Geliş Tarihi:** 04.09.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Yelda KARINCAOĞLU  
Turgut Özal Tıp Merkezi  
Dermatoloji AD, 44049, MALATYA

*Not: 6-9 Ekim 1997 tarihinde, Ankara'da XIII. Prof.Dr.A.Lütfü Tat Simpozyumunda poster olarak sunulmuştur.*

T Klin J Dermatol 2000, 10

Ferroşelataz enzim aktivitesinin azalma düzeyine göre birikmiş olan protoporfirin fotosensitiviteye neden olur. Güneş gören yerlerde akut dönemde kaşıntı, eritem, ödem, nadiren vezikül formasyonu, tekrarlayan fotosensitivite atakları sonrasında deride hafiften şiddetliye kadar değişen kabalaşma, kalınlaşma, yaşlı görünüm ve skar ortaya çıkar (1,4).

EPP'nin ülkemizde nadir görülmesi nedeniyle, literatürü gözden geçirerek sunmayı uygun bulduk.

### Olgu

MT 22 yaşında erkek hasta. 10 yıldır özellikle yaz aylarında güneş gören alanlarda kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık, ve kabuklanma şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Aynı şikayetler halası ve erkek kardeşinde de mevcuttu.

Dermatolojik muayenede, burunda, her iki kulak heliksinde ve el sırtında hafif hiperpigmente

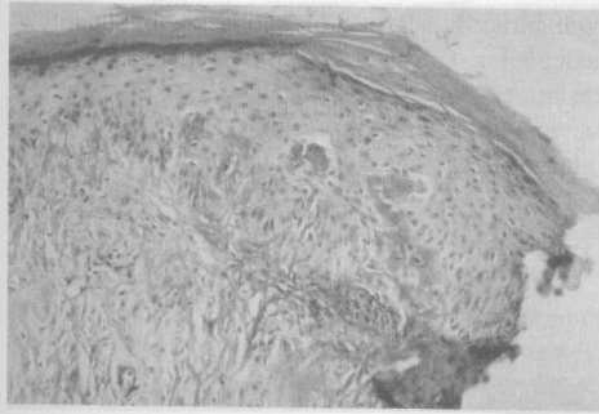
97



Şekil 1. Burun üzerinde 1-2 mm'lik papüller ve kabalaşma.



Şekil 2. Kulak üzerindeki deride kabalaşma, atrofik skatrisler.



Şekil 3. Dermiste PAS pozitif hyalin madde birikimi (PASx50).

açık kahverenkli 1-2 mm'lik birleşik papüllerle karakterize plaklar, deride kabalaşma ve yer yer üzeri kuru yapışık ince skuamlar ve hipopigmente

skarlar izlendi (Şekil 1,2,3). Sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Abdominal ultrasonografi normaldi.

Yapılan laboratuvar incelemede; hemoglobin:14.1 gr/dl; hematokrit: %39.9; lökosit: 8100 mm<sup>3</sup>, sedimantasyon: 15 mm/saat (5-20); açlık kan şekeri: 96 mg/dl (N:75-115), BUN:12 mg/dl (N:5-25), kreatinin: 0.8 mg/dl (N:0.8-1.6), SGOT:28 U/L (N:5-30), SGPT: 24 U/L (N:5-30), alkalin fosfataz:122 U/L (N:38-155), total bilirubin:0.8 mg/dl (N:0.2-1.2) düzeyleri normal sınırlardaydı. Tam idrar tetkiki de normaldi. Kan ve feçeste kalitatif protoporfirin düzeyleri yüksek bulundu. Kan ve feçeste kalitatif olarak, UVA ile kırmızımsı pembe floresan pozitif olarak değerlendirildi. Protoporfirin kalitatif ve kantitatif ölçümleri idrarda negatifti. Biyopside hemotoksilen eozin ile yapılan histopatolojik incelemede, epidermiste hiperkeratoz ve akantoz, dermiste ve dermal kapiller çevresinde ve yer yerde epidermiste, hyalin benzeri, PAS pozitif boyanan amorf madde birikimi saptandı (Şekil 4). Öykü, dermatolojik bulgular, histopatoloji ve laboratuvar sonuçlarıyla EPP tanısı konuldu. Hastaya vitamin C 1000 mg/gün, güneşten koruyucu krem tedavisi başlandı ve olası bir karaciğer komplikasyonu açısından altı ayda bir kontrole gelmesi önerildi. Bir yıllık takibi sonucunda hastamızın fotosensitiviteye bağlı şikayetlerinde belirgin azalma oldu ve herhangi bir komplikasyona rastlanmadı.

### Tartışma

EPP, ferroşelataz eksikliği sonucu ortaya çıkan, fotosensitif bir ürün olan protoporfirin IX birikimi ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Görülebilir ultraviyole, üst dermiste bulunan kapillerler seviyesinde absorbe edilir ve endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan porfirin ürünlerini aktive ederek fotodinamik bir reaksiyon ile hasar oluşturur. Porfirin en çok 400-410 nm UV dalga boyunu absorbe eder. Absorbe edilen enerji ile açığa çıkan serbest oksijen radikalleri (ROS), hücrelerde membran lipidlerinin oksidasyonuna, proteinlerde denatürasyona ve nükleik asid hasarına neden olur. Fotosensitivite sonrası oluşan membran hasarı ile vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mast hücrelerinin aktivasyonu ve degranülasyonu ile polimorfonükleer lökosit (PMNL)

kemotaksisine neden olur. Mast hücre degranülasyonuna bağlı fibroblast stimülasyonu EPP'deki deri kalınlaşmasını açıklayabilir (1,2).

EPP'nin sıklığı tam kesinleşmemiş olmakla birlikte genel insidansın 1:75.000 ile 1:200.000 arasında olduğu bulunmuştur (1). Ülkemizde bildirilen olgu sayısı üçtür (5-7). EPP'de ırk ve cinsiyet farkı olmadığı rapor edilmesine karşın, erkeklerde daha sık görüldüğü de bildirilmektedir (1,2).

EPP'de klinik olarak bulguların ortaya çıkması doğumdan sonra 16. haftadan itibaren başlayarak, ortalama 6 yaş civarındadır. Akut dönemde güneş gören alanlarda eritem, ağrı, kaşıntı ve vezikülasyon oluşur. Tekrarlayan ataklardan sonra kronik deri değişiklikleri olan deride kabalaşma, kalınlaşma, yaşlı görünümde deri, ragatlar ve skar formasyonu izlenir. Bu değişiklikler özellikle burun çevresi, yanaklar, el sırtı ve kulaklarda karakteristiktir. Benzer şekilde olgumuzda da 12 yaşından itibaren güneşe karşı hassasiyet, burun üzeri, kulak kepçesi ve el sırtlarında kronik deri değişiklikleri görülmüştür. EPP'da sistemik tutulum içinde karaciğer hastalığı % 5-10 arasında olup en ciddi komplikasyondur (1,8). Artmış bilier protoporfirin IX sekresyonu karaciğerde birikir ve solid kristal haline gelir. Protoporfirin kristalleri ile hasarlanan karaciğer kupfer hücreleri tarafından fagosite edilerek inflamasyon ve fibrozise yol açar. EPP'da karaciğerin biyokimyasal incelenmesi hepatik bozukluk hakkında çok bilgi vermez. Buna karşın, bir çalışmada fekal protoporfirin düzeyleri ile hepatik hastalığın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (9). Hangi hastaların karaciğer yetmezliğine gireceği tahmin edilemediğinden, bu çelişkili sonuçlara rağmen, EPP'da kutanöz bulgular tedavi edilirken her 6 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri ve abdominal USG bakılmalıdır (1,10). Diğer sistemik komplikasyonlar safra taşı oluşumu, hafif hemogloblin düşüklüğü, hipokromik mikrositer anemi görülmesidir (1,2). Olgumuzun 1 yıllık takibinde karaciğer, safra kesesi ve hematolojik olarak herhangi bir anormalliğe rastlanmadı.

Deri tutulumu olan porfirialarda histolojik bulgular birbirine benzerdir. Bu değişiklikler, porfirinin tipinden çok deri tutulumunun şiddetine bağlıdır. EPP'da lezyonların histopatolojik incelemesinde hematoksilen eozin ile boyanan ke-

sitlerde dermiste kollajene ait skleroz ve eozinofilik materyal izlenir. PAS boyamada üst dermiste ve dermal kapiller çevresinde hyalin benzeri PAS pozitif boyanan amorf madde birikimi saptanır (11). Olgumuzda lezyonlardan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde EPP ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir.

Hastalığın tanısında öykü, klinik bulgular, histolojik inceleme, eritrosit, plazma ve feçesde kantitatif ölçümlerle porfirinin düzeyinin yüksek bulunması ve kalitatif olarak UV-A ile pembe floresan vermesi önemlidir. Kalitatif olarak porfirinin gösterilmesi için test edilecek materyalin HCl, Glacialik asid/Etil asetat 1:4 ile reaksiyona sokulup santrifüj edildikten sonra UV-A ile pembe kımızı floresan vermesi anlamlıdır (12). Ayırıcı tanıda eritropoietik porfiri, polimorf ışık erüpsiyonu, hidroa aestivale, idyopatik solar ürtiker, lipoid proteinozis akıldan tutulmalıdır (1,2).

EPP tedavisinde güneşten korunma en önemli yaklaşımdır. Akut dönemde ıslak pansuman, topik kortikosteroidler ve indometazin önerilir (13). UVA ve UVB'ye karşı güneşten koruyucuların kullanılması gerekir, ancak klasik güneşten koruyucular daha çok UVB'ye karşı koruma sağladığı için etkisizdir. Demir oksit içeren güneşten koruyucular güçlü koruma sağlar ve kozmetik olarak kabul edilebilir bir görüntü sağlar (14). Nükleodit adenosin mono fosfat ve inosine, antimalaryaller, piridoksin ve oral çinko gibi çeşitli sistemik tedaviler EPP'de denenmiştir fakat sonuçlar tartışmalıdır (1). EPP'de serbest oksijen radikalleri dışında inflamasyondan mast hücre degranülasyonunun da sorumlu olduğuna dayanılarak güçlü bir H2 reseptör antagonisti olan terfenadin 7 olguda kullanılmış ve bu çalışmada EPP'da fotosensitiviteyi inhibe ederek etkili olduğu ve tedavide kullanılabilirliği bildirilmiştir (15). EPP fotosensitif bir hastalık olmasına rağmen, proflaktik olarak uygulanan dar bant UVB (311-313nm) ile fototerapi klinik olarak düzelmeye sağlamaktadır. Bu dalga boyunu protoporfirinler absorbe etmez ve fotosensitivite oluşturmaz. Bunun sonucunda oluşan epidermisin hiperplazisi ve artmış melanizasyon ultraviyolede koruyucu özellik sağlayarak EPP'de yararlı olduğu düşünülmektedir (1). Beta karoten etkisi tam olarak açıklanamamakla birlikte EPP'de fotosensitiviteyi ve serbest oksijen radikalleri tarafından oluşan

semptomları azaltmada iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada beta karoten kullanan hastaların %84'ü herhangi bir semptom olmadan daha uzun süre güneşte kalabildikleri gözlenmiştir (16). Vitamin C, serbest oksijen radikallerine bağlı fotosensitiviteyi ve deri hasarını proflaktik olarak azaltmaktadır (17). Olgumuzda da 1000mg/gün Vitamin C ve güneş koruyucularla semptomlarda belirgin azalma izlendi.

#### KAYNAKLAR

1. Tood DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994; 131:751-6.
2. Bicker DR, Pathak MA, Lim HW. The porphyrias. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. Vol 2. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 1867-72.
3. Takamiyagi A. Quantitative analysis of ferrochelatase mRNA in blood cells erythropoietic protoporphyria patients. *J Dermatol Sci* 1996; 12(2): 154-60.
4. Miura T. Erythropoietic protoporphyria. *Nippon Rinsho* 1995; 53(6):1438-42 (özet).
5. Erboz S, Deniz M, Özkinay C. Eritropoietik protopofiri. XI-II. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1990 B; 361.
6. Ekşioğlu M, Çetin M, Karabay Y, İnan Y, Açıklık E. Eritropoietik protopofiri. *Lepra Mecmuası*. 1989; 20: 183.
7. Apaydın R, Gül U, Şiviloğlu Ç. *Türk J Dermatopathol Eritropoietik protopofiri*. 1997; (1-2): 54-6.
8. Nordmann Y. Erythropoietic protoporphyria and hepatic complications. *J Hepatol* 1992; 16:4-6.
9. Wilson JHP, Edixhoven-Bosdijk A. van den Berg JWO et al. Liver protoporphrin in relation to liver damage in erythropoietic protoporphyria. *Gastroenterology* 1993;104; A1019.
10. Sarkany RPE. Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994; 130(2); 258-9.
11. Lever WF, Lever GS. Porphyria. In: *Histopathology of skin*. Seventh edition, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1990: 462-6.
12. Schreiber WE. Porphyrin fraction. In: *Methods in Clinical Chemistry*. Pesce AJ, Kaplan LA eds. Mossby Company, St Louis. 1987: 1270-78.
13. Baart de la Faille H, Bijlmer-Iest JC, van Hattum J et al. Erythropoietic protoporphyria: clinical aspects with emphasis on the skin. *Curr Probl Dermatol* 1991; 20; 123-34.
14. Kaye ET, Levin JA, Blank IH et al. Efficiency of opaque photoprotective agents in the visible light range. *Arch Dermatol* 1991; 127:351-5.
15. Farr PM, Diffey BL, Mathevs JNS. Inhibition of photosensitivity in erythropoietic protoporphyria with terfenadine. *Br J Dermatol* 1990; 122:809-15.
16. Mathews-Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB et al. Beta carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. *Arch Dermatol* 1977; 113:1229-32.
17. Boffa MJ, Ead RD, Reed P, Weinkove C. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral Vitamin C in erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 12(1): 27-30 (özet).