

PROTOPORFIRIA ERITROPOIÉTICA – Caracterização de uma Família Portadora de uma Nova Mutação no Gene *FECH*

Paulo Morais^{1,2}, Alberto Mota^{1,2}, Teresa Baudrier¹, Olga Ferreira^{1,2}, Filipe Trigo³, Rita Cerqueira⁴, Aida Palmeiro⁴, Purificação Tavares⁴, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de S. João, EPE; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ³Instituto Português de Oncologia do Porto; ⁴CGC Genetics, Porto

RESUMO - A protoporfiria eritropoiética (PPE), é uma genodermatose rara causada, na maioria dos doentes, pela redução da actividade da ferroquelatase (*FECH*), a última enzima da biossíntese do heme, e consequente acumulação de protoporfirina (PP) em vários tecidos. Os autores descrevem um adolescente de 16 anos (caso índice) que sofria de PPE desde a infância, caracterizada por episódios agudos de fotossensibilidade dolorosa nas áreas foto-expostas, alterações crónicas, anemia microcítica, trombocitopenia e disfunção hepática ligeira. A irmã de 18 anos apresentava sintomas agudos mais ligeiros e não evidenciava alterações crónicas. Os progenitores e o irmão mais novo eram assintomáticos. A biópsia lesional efectuada no caso índice mostrou deposição de material hialino, PAS-positivo, em localização perivascular. O teste de Rimington-Cripps foi positivo em ambos os doentes sintomáticos e os níveis de PPs eritrocitárias encontravam-se elevados, mas normais nos pais e no irmão mais novo. O estudo genético, efectuada em ambos os doentes e na mãe (amostra do pai não disponível por paradeiro desconhecido), revelou heterozigotia para uma nova mutação no gene *FECH* (c.1052delA) nos filhos e heterozigotia para o alelo hipomórfico IVS3-48T>C em todos os elementos testados. Confirmou-se, assim, o padrão de hereditariedade “pseudodominante” observado na maioria das famílias, explicado pela presença simultânea de uma mutação no gene *FECH* e de um polimorfismo frequente, afectando o alelo oposto (IVS3-48T>C). Neste caso, o alelo mutante foi provavelmente herdado do pai. Do nosso conhecimento, esta é a primeira descrição de uma família portuguesa com PPE caracterizada do ponto de vista molecular, tendo-se descrito uma nova mutação, não referida na literatura.

PALAVRAS-CHAVE - Protoporfiria eritropoiética; Ferroquelatase; *FECH*; Protoporfirina.

ERYTHROPOIETIC PROTOPORPHYRIA – A Family Study and Report of a Novel Mutation in the *FECH* Gene

ABSTRACT - Erythropoietic protoporphyria (EPP) is a rare inherited disorder of heme biosynthesis caused in most patients by a deficient activity of the enzyme ferrochelataze (*FECH*), with a consequent accumulation of protoporphyrin (PP) in various tissues. We report a 16-year-old male (index case) with EPP characterized by acute episodes of painful photosensitivity in the photoexposed areas since his early infancy, permanent changes, microcytic anemia, thrombocytopenia and mild hepatic dysfunction. His 18-year-old sister presented slighter acute symptoms and had no chronic changes. Lesional biopsy performed in index case disclosed perivascular deposition of PAS positive hyaline material. Rimington-Cripps test was positive in both cases and PP erythrocyte levels were markedly elevated, but normal in their asymptomatic parents and younger brother. Genetic study in both patients and their mother (father's sample not available) revealed heterozygosity for a novel mutation (c.1052delA) in *FECH* gene of both children, and heterozygosity for the hypomorphic allele IVS3-48T>C in all of them. This report confirms the “pseudodominant” inheritance pattern observed in most studied families, explained by the combined presence of a disabling *FECH* mutation and a common intronic polymorphism affecting the counterpart allele (IVS3-48T>C). The mutant allele was probably inherited from the father. This is the first description of a Portuguese family with EPP characterized at the molecular level.

KEY-WORDS - Erythropoietic protoporphyria; Ferrochelataze; *FECH*; Protoporphyrin.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Paulo Morais

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de S. João, E.P.E.

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Tel.: 225512193

E-mail: paulomoraiscardoso@gmail.com

INTRODUÇÃO

A protoporfiria eritropoiética (PPE, OMIM #177000) é uma genodermatose rara do metabolismo do heme descrita inicialmente por Magnus *et al.*¹ em 1961. A maioria dos casos resulta da redução da actividade da ferroquelatase (*FECH*, sintétase do heme), a oitava e última enzima da biossíntese do heme, a qual cataboliza a incorporação de ferro divalente na protoporfirina IX (PP-IX) para formar o heme² (Fig. 1). A actividade deficiente da *FECH* leva a acumulação de PP-IX nos eritrócitos, plasma, fígado e biliar, bem como o aumento da sua excreção fecal. Em cerca de 2% dos casos a doença deve-se a aumento da actividade da sintétase do ácido aminolevulínico tipo 2 (*ALAS2*), enzima específica dos eritrócitos, sendo nestes doentes a genodermatose denominada de protoporfiria dominante ligada ao X (*PPDLX*, OMIM #300752)³. A PPE apresenta uma prevalência entre 1:75000 e 1:200000^{4,5} e, embora considerada uma entidade nosológica rara, representa a terceira porfíria mais frequente após a porfíria cutânea tarda e a porfíria intermitente aguda, sendo a forma mais comum de porfíria na infância⁶.

CASO CLÍNICO

Um doente de 16 anos de idade (caso índice), caucasiano, filho de pais não-consanguíneos e com história pessoal de dilatação pielo-calicial esquerda e de quisto aracnoideu, foi observado pela primeira vez na consulta de Dermatologia Pediátrica aos 6 anos de idade devido a um quadro clínico caracterizado por eritema, edema, queimor e dor na face e dorso das mãos, de instalação rápida, poucos minutos após a exposição solar, e presente desde os 2 anos de idade. Os sintomas apresentavam agravamento durante os meses de Verão, período em que se desenvolviam ve-

sículas, erosões e crostas na região frontal, no nariz, proeminências malares, pavilhões auriculares, lábios e dorso das mãos (Fig. 2a, b e c). Progressivamente, surgiram alterações permanentes, nomeadamente liquenificação nas áreas previamente afectadas e pseudo-rágades e sulcos lineares periorais (Fig. 2d). Os estudos analíticos seriados mostraram anemia microcítica, com valores de hemoglobina e de volume corpuscular médio (MCV) variando, ao longo do seguimento, respectivamente entre 11,8-12,7g/dL (normal: 13-18g/dL) e 68,6-73,9fL (normal: 87-103fL), mas com níveis de ferro sérico, ferritina, transferrina, haptoglobina e prova de Coombs normais. A contagem de plaquetas variou entre 123-189x10⁹/L (normal, 180-500x10⁹/L) durante o período de seguimento. O nível de coproporfirinas na urina era normal, mas as porfirinas eritrocitárias encontravam-se marcadamente elevadas (>9000mg/L; normal: 200-1600mg/L), determinadas pelo método fluorimétrico. Uma biópsia lesional efectuada no dorso da mão direita mostrou a presença de vesícula e deposição de material hialino PAS-positivo, de localização perivascular, na derme (Fig. 2e). O sobrenadante plasmático evidenciou uma fluorescência cor-de-rosa característica quando observado à luz de Wood (teste de Rimington-Cripps; Fig. 2f). Os achados clínicos e os exames complementares permitiram confirmar o diagnóstico de protoporfiria eritropoiética. Durante o período de seguimento constataram-se alterações discretas nos testes de função hepática, nomeadamente aumento dos valores da aspartato aminotransferase (AST) até 39U/L (normal: 10-37U/L) e da bilirrubina indirecta até 14,2mg/L (normal: <8mg/L), apesar da ecografia hepática não ter mostrado alterações relevantes. O rastreio de doença hepática revelou homozigotia para a duplicação dinucleotídica [TA] na região promotora do gene *UGT1A1*, confirmando o diagnóstico adicional de síndrome de Gilbert.

Caso Clínico

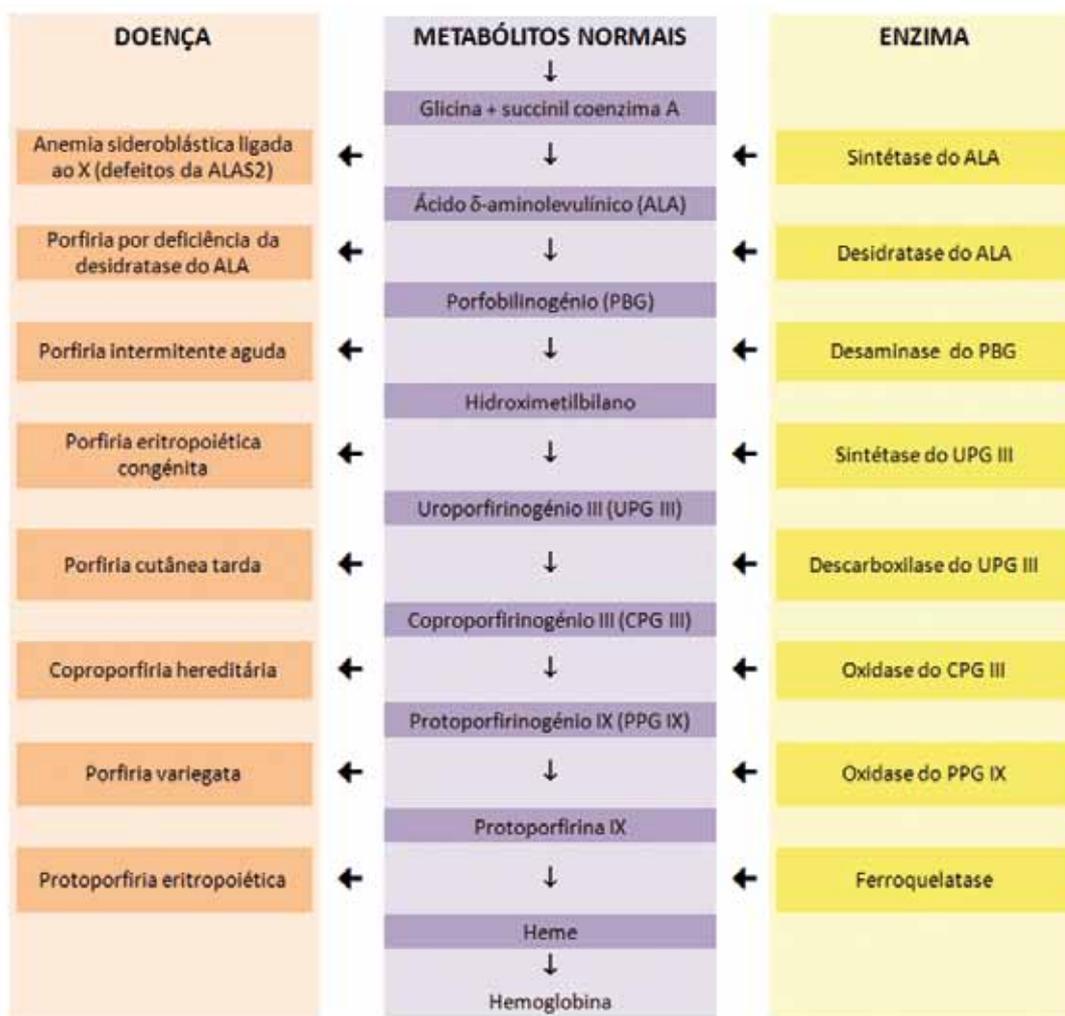


Fig. 1 - Esquema simplificado da biossíntese do heme e da patogênese das porfirias.

A irmã do doente, de 18 anos de idade, é seguida na mesma consulta desde os 8 anos devido a um quadro clínico menos exuberante, incluindo erosões e crostas no lábio superior, apenas evidentes nos meses de Verão e sem as alterações crónicas observadas no irmão (Fig. 3a). O hemograma, os testes de função hepática e o doseamento de porfirinas urinárias não mostraram alterações relevantes, no entanto, os níveis de porfirinas eritrocitárias e o teste de Rimington-Cripps foram sobreponíveis aos do irmão (Fig. 3b).

Os progenitores e o irmão mais novo eram assintomáticos e apresentavam as porfirinas urinárias e as eritrocitárias dentro dos valores normais. Não havia história de fotossensibilidade noutros familiares.

Tendo em conta o diagnóstico de PPE, foram implementadas medidas preventivas em ambos os irmãos afectados, incluindo a evicção da exposição solar e o uso de protector solar e roupas adequadas, as quais se acompanharam de franca redução dos episódios de fotossensibilidade.

Recentemente, o ADN genómico foi extraído de amostras sanguíneas do caso índice, da irmã e da mãe (amostra do pai não disponível por paradeiro desconhecido) para caracterização genética. A sequenciação do gene *FECH* revelou a deleção de um par de bases em heterozigotia (c.1052delA) em ambos os adolescentes e heterozigotia para o polimorfismo de baixa expressão (PBE) IVS3-48T>C em ambos os doentes e na sua mãe (Fig. 4).

Caso Clínico



Fig. 2 - Aspecto clínico do caso índice aos 8 anos de idade, sendo evidentes lesões ao nível do nariz, lábios e regiões malaras (a), pavilhões auriculares (b) e dorso nas mãos (c); (d) teste de Rimington-Cripps positivo; (e) exame histológico (PAS, $\times 200$) mostrando depósitos hialinos perivascularares PAS-positivos (seta) e vesícula; (f) aspecto clínico do doente aos 16 anos de idade.

DISCUSSÃO

Geralmente, a PPE é herdada de uma forma pouco frequente denominada “pseudodominante”, na qual uma mutação grave no gene *FECH* (cromossoma 18q21.3) que reduz marcadamente ou suprime a actividade da *FECH*, é herdada em *trans* relativamente a uma variante normal de baixa expressão (IVS3-48T>C), a qual está presente em 10% da população europeia saudável⁷. Em cerca de 4% dos doentes, a doença é autossómica recessiva, devendo-se à presença de uma

mutação em cada um dos genes *FECH*⁸, e em 2% dos casos é dominante ligada ao X, consequência de mutações no gene *ALAS2* (cromossoma Xp11.21)³. Embora extremamente raros, foram também descritos casos de PPE adquirida, associados a mielodisplasia e doença mieloproliferativa, decorrentes de mutações somáticas adquiridas no gene *FECH*⁹. As mutações no gene *FECH* subjacentes à PPE são extremamente heterogéneas e, na maioria dos casos, são privadas, ou seja, específicas de uma determinada família. De acordo com os resultados encontrados no nosso trabalho podemos concluir

Caso Clínico



Fig. 3 - (a) Aspecto clínico da irmã do caso índice aos 10 anos de idade; (b) teste de Rimington–Cripps positivo.

bilidade apresentam gravidade variável, dependendo da duração da exposição, e frequentemente iniciam-se na Primavera, mantendo-se até finais do Verão¹¹. De notar que as janelas de vidro não protegem os doentes. Outros factores exógenos que não a exposição solar têm sido descritos como possíveis indutores dos sintomas cutâneos, destacando-se a luz interior artificial, a luz de dispositivos médicos, tais como laparoscópios e endoscópios, a exposição ao calor e gradientes térmicos^{5,12}. Com o tempo, podem desenvolver-se alterações crónicas na pele foto-exposta, nomeadamente liquenificação e sulcos lineares radiais e pseudo-rágades ao nível dos lábios⁵. Todos estes estigmas estavam presentes no nosso doente.



Fig. 4 - Caracterização genética da família em estudo.

que o caso índice e a irmã herdaram o alelo FECH normal com baixa expressão (IVS3-48C) da mãe e, muito provavelmente, o alelo mutante (c.1052delA) do pai. Este genótipo foi responsável pela expressão clínica da PPE nos dois irmãos afectados, sendo no entanto o fenótipo mais exuberante no caso índice. Esta observação espelha o facto de a penetração do gene mutante ser variável. Segundo é do nosso conhecimento, esta mutação c.1052delA detectada não foi previamente descrita na literatura.

Clinicamente, a PPE caracteriza-se por fotossensibilidade que geralmente se inicia na infância após as primeiras exposições solares e inclui sensação de ardor intenso, edema, prurido e eritema doloroso nas áreas foto-expostas, particularmente no nariz, proeminências malares e dorso das mãos, podendo as petéquias e as lesões ungueais, como a fonicólise, observar-se em alguns casos⁵. A sensação de dor/ardor pode ser intensa e persistente, levando a problemas de sono. Habitualmente, os doentes tentam aliviar os sintomas aplicando água ou compressas frias sobre a pele¹⁰. O desenvolvimento de vesículas e bolhas, característico de outras formas de porfíria cutânea, é pouco frequente, mas pode ocorrer, tal como observado no nosso doente. Os episódios de fotossensibilidade

O intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de aproximadamente 20 anos¹², sendo poucos os casos em que a suspeita e a confirmação do diagnóstico se efectuam na infância. Assim, uma das atitudes mais importantes para o diagnóstico correcto e precoce é manter um elevado índice de suspeição, nomeadamente em crianças com queixas de fotossensibilidade. Em caso de suspeita, é mandatória a realização de testes laboratoriais confirmatórios. Os reticulócitos da medula óssea são a fonte primária das PPs em excesso que se acumulam nos tecidos e excretadas nas fezes, sendo os principais responsáveis pela fluorescência medular. As PPs livres encontram-se marcadamente elevadas nos eritrócitos e no plasma, habitualmente em níveis pelo menos cinco vezes superiores normais, produzindo uma fluorescência característica à luz de Wood^{3,5}. A presença de PPs aumentadas nas fezes pode ser um achado diagnóstico adicional importante^{6,10}. Ao contrário de outras porfírias, na PPE não se verifica aumento da excreção urinária de porfirinas. Em contraste com a anemia ferropénica e o envenenamento por chumbo, nos quais as PPs eritrocitárias elevadas se encontram queladas com zinco, as porfirinas eritrocitárias na PPE são exclusivamente PPs livres. Além disso,

Caso Clínico

não se observa aumento da concentração de porfirinas plasmáticas nas duas primeiras entidades⁶, um achado útil no diagnóstico diferencial.

A gravidade do envolvimento hepático pode variar, desde alterações discretas nos parâmetros bioquímicos, até colelitíase, com possíveis episódios obstrutivos, observáveis em 20% dos casos, ou mesmo cirrose e insuficiência hepática, presentes em menos de 5% dos doentes^{5,13}. Na ausência de transplante, o dano hepático com insuficiência funcional pode ser fatal¹³. Esta grave complicação da PPE associa-se de forma significativa a mutações nulas no gene *FECH* sendo, provavelmente, mais comum em doentes com PPE autossómica recessiva e com PPDLX^{3,8}. O rápido agravamento da fotossensibilidade, a elevação das PPs sanguíneas, o aumento dos níveis urinários do isómero tipo I da coproporfirina e a redução das PPs fecais podem indiciar o desenvolvimento de insuficiência hepática aguda^{10,13}. Segundo *Todd*¹⁰, a PPE deve ser incluída nos diagnósticos diferenciais perante um quadro de litíase biliar em crianças. Anomalias hematológicas, tais como anemia microcítica e trombocitopenia, presentes no caso índice, podem ser detectadas em 20 a 50% dos doentes^{5,14}, mais frequentemente em mulheres, e correlacionam-se de forma positiva com a quantidade de PP-IX eritrocitária^{15,16}. Os níveis séricos de ferritina podem encontrar-se reduzidos em dois terços dos casos, mas as concentrações do receptor da transferrina tipo 1 solúvel e do ferro sérico são geralmente normais^{15,16}. A prevalência de deficiência de vitamina D encontra-se igualmente aumentada em doentes com PPE, especialmente em homens, e correlaciona-se com a gravidade da doença^{12,17}. Manifestações menos frequentes da PPE incluem queratodermia palmar sazonal, observada exclusivamente na PPE autossómica recessiva¹⁸, lesões oculares e ao nível das mucosas, bem como disfunção neurológica (p.e., encefalopatia, polineuropatia axonal e insuficiência respiratória)^{5,19}. Por outro lado, a PPE é uma doença socialmente debilitante e com grande impacto na qualidade de vida^{11,12}.

Como a principal complicação da PPE é o envolvimento hepático, a avaliação periódica da função hepática e estudos imagiológicos adequados tornam-se determinantes para a detecção precoce de complicações¹³. De acordo com *Anstey e Hiff*¹³, a realização de biópsia hepática está indicada em doentes com mutações nulas no gene *FECH*, PPE autossómica recessiva, história familiar de PPE com hepatopatia, presença de outros factores de risco de doença hepática, tais como hepatite, hemocromatose, doença hepática alcoólica ou esteatose hepática, evidência de disfunção hepáti-

ca e em caso de ansiedade ou vontade do doente. A pesquisa de mutações no gene *FECH*, da presença da variante polimórfica de baixa expressão IVS3-48C ou de mutações no gene *ALAS2*, juntamente com o estudo dos familiares, podem ser igualmente propostos, pois estes dados serão úteis para o aconselhamento genético. Na realidade, a pesquisa do PBE IVS3-48C no(a) parceiro(a) de um doente ou de um portador de uma mutação no gene *FECH*, permite prever se um casal se encontra em risco de ter descendência com PPE²⁰.

O diagnóstico diferencial da PPE inclui as reacções de fototoxicidade a fármacos, a hidroa vaciniforme, a urticária solar, o eczema de contacto, o angioedema e, em determinados casos, outros tipos de porfiria. As lesões crónicas devem ser diferenciadas da proteinose lipídica¹⁴.

Na actualidade não existe cura para a PPE. Contudo, a fotossensibilidade pode ser prevenida pela implementação de medidas como a evicção solar, o uso de roupas protectoras e chapéus de abas largas e a aplicação de fotoprotectores, nomeadamente aqueles contendo filtros físicos de dióxido de titânio e óxido de zinco. As luzes fluorescentes e de halogéneo devem ser evitadas e recomenda-se a utilização de filtros para proteger a pele durante procedimentos cirúrgicos que envolvam exposição a fontes de luz. De forma a minimizar possíveis complicações hepáticas, estão estritamente contra-indicados fármacos ou outras substâncias que possam interferir com o metabolismo das porfirinas, tais como o álcool, barbitúricos e outros hipnóticos, estrogénios, analgésicos, anti-maláricos de síntese, possíveis fontes de chumbo, entre outros. A utilização diária de beta-caroteno oral mostrou-se útil em doentes com PPE ao reduzir a fotossensibilidade em um quinto dos doentes¹², embora uma meta-análise recente tenha questionado a sua eficácia²¹, e outros estudos tenham sugerido uma associação positiva entre os carotenóides e o cancro do pulmão, especialmente em fumadores²². Outros tratamentos propostos, mas sem eficácia comprovada em todos os doentes, incluem a cisteína, a piroxidina, a vitamina C, os anti-histamínicos, como a terfenadina, e a fototerapia com radiação ultravioleta A e psoraleno (PUVA) ou lâmpadas UVB⁵. O afamelanótido, um análogo sintético e superpotente da hormona estimuladora dos melanócitos alfa (α -MSH) e agonista do receptor da melanocortina 1, de administração subcutânea, promove a formação epidérmica de melanina e mostrou, recentemente, efeitos benéficos em doentes com PPE²³, embora não se encontre ainda disponível para uso clínico. A colestiramina e outros absorventes de porfirinas, como o carvão activado, podem ser utili-

zados para reduzir os níveis de PPs, ao interromperem a sua circulação entero-hepática^{13,24}. A administração oral dos sais biliares, ácido quenodesoxicólico e ácido ursodesoxicólico, pode igualmente ser considerada¹³. É possível reduzir a produção de PPs pela supressão da eritropoiese, mediante a administração de ferro ou de transfusão de eritrócitos¹³. As PPs plasmáticas circulantes podem ser reduzidas através de plasmaferese, hemodiálise e exsanguino-transfusão¹³. A varfarina e a vitamina E endovenosa evidenciaram capacidade de reduzir o *stress oxidativo*^{13,25}. Habitualmente, empregam-se tratamentos combinados, especialmente direccionados ao compromisso da função hepática e precedendo o transplante, no sentido de otimizar o *background* no qual o novo fígado é transplantado. Contudo, nenhum destes tratamentos mostrou eficácia em todos os doentes, cada um deles apresenta potenciais efeitos adversos e nenhum foi testado num número suficiente de casos para permitir uma avaliação rigorosa da eficácia¹³. Naturalmente, o transplante hepático (TH) é o tratamento de eleição para a doença hepática terminal. O TH restaura a função hepática normal e, assim, a capacidade de excretar PPs pelo sistema biliar. Contudo, apesar do benefício temporário, o novo fígado permanece susceptível ao dano a longo prazo, induzido pelas PPs, pois o TH não corrige a deficiência enzimática subjacente e a produção excessiva de PP-IX¹³. O transplante de medula óssea (TMO) pode reverter a acumulação hepática de PPs e prevenir as complicações hepatobiliares típicas da PPE. *García-Bravo et al.*²⁶ avaliaram e confirmaram, recentemente, o papel das células derivadas da medula óssea na restauração e regeneração do tecido hepático no modelo murino da PPE. Esta reparação associou-se a fibrogénese, potenciada pelo tratamento com factor estimulador das colónias de granulócitos, tendo-se observado uma função e estrutura quase normal do fígado após 36 semanas de seguimento. Assim, nos casos graves, o tratamento ideal deve ser o transplante sequencial de fígado e de medula óssea²⁷.

Em conclusão, a PPE é uma doença crónica e actualmente incurável, que pode causar sofrimento e angústia significativos aos doentes e às suas famílias, e cujo prognóstico depende da evolução da doença hepática. Na maioria dos casos o diagnóstico é tardio, o que sugere a necessidade de aumentar a consciencialização e o alerta para a PPE. A identificação precoce da mutação causal e dos polimorfismos associados é fulcral para o diagnóstico correcto e a abordagem adequada e eficaz do doente, incluindo o tratamento, vigilância e aconselhamento genético. Neste trabalho descrevemos uma nova mutação no gene *FECH* numa

família portuguesa com PPE, expandindo o repertório de mutações neste gene. Do nosso conhecimento, esta é a primeira família portuguesa com PPE caracterizada do ponto de vista molecular, confirmando-se o padrão de hereditariedade “pseudodominante” descrito em famílias estrangeiras.

REFERÊNCIAS

1. Magnus I, Jarret A, Prankerd T, Rimington C: Erythropoietic Protoporphyria. A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyrinemia. *Lancet* II: 448-51 (1961).
2. Bloomer JR, Wang Y, Singhal A, Risheg H: Biochemical abnormality in erythropoietic protoporphyrinemia: cause and consequences. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43(Suppl. 1): S36-40 (2006).
3. Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyrinemia without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet* 83: 408-14 (2008).
4. Whatley SD, Mason NG, Holme SA, et al: Molecular epidemiology of erythropoietic protoporphyrinemia in the U.K. *Br J Dermatol* 162: 642-6 (2010).
5. Lecha M, Puy H, Deybach JC: Erythropoietic protoporphyrinemia. *Orphanet J Rare Dis* 4: 19 (2009).
6. Sassa S: Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 135: 281-92 (2006).
7. Gouya L, Puy H, Robreau AM, et al: The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyrinemia is modulated by expression of wildtype FECH. *Nat Genet* 30: 27-8 (2002).
8. Whatley SD, Mason NG, Khan M, et al: Autosomal recessive erythropoietic protoporphyrinemia in the United Kingdom: prevalence and relationship to liver disease. *J Med Genet* 41: e105 (2004).
9. Sarkany RP, Ross G, Willis F: Acquired erythropoietic protoporphyrinemia as a result of myelodysplasia causing loss of chromosome Br J Dermatol 155: 464-6 (2006).
10. Todd DJ: Erythropoietic protoporphyrinemia. *Br J Dermatol* 131: 751-6 (1994).
11. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, et al: Erythropoietic protoporphyrinemia in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol* 155: 574-81 (2006).
12. Wahlin S, Floderus Y, Stål P, Harper P: Erythropoietic protoporphyrinemia in Sweden: demographic, clinical, biochemical and genetic characteristics. *J Intern*

Caso Clínico

- Med 2010 Mar 13. [Epub ahead of print]
- Anstey AV, Hift RJ: Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Postgrad Med J* 83: 739-48 (2007).
 - Thunell S, Harper P, Brun A: Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. IV. Pathophysiology of erythropoietic protoporphyria-diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Lab Invest* 60: 581-604 (2000).
 - Holme SA, Worwood M, Anstey AV, et al: Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyria. *Blood* 110: 4108-10 (2007).
 - Delaby C, Lyoumi S, Ducamp S, et al: Excessive erythrocyte PPIX influences the hematologic status and iron metabolism in patients with dominant erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 55: 45-52 (2009).
 - Spelt JM, de Rooij FW, Wilson JH, Zandbergen AA: Vitamin D deficiency in patients with erythropoietic protoporphyria. *J Inherit Metab Dis* 2009 Jan 10. [Epub ahead of print]
 - Holme SA, Whatley SD, Roberts AG, et al: Seasonal palmar keratoderma in erythropoietic protoporphyria indicates autosomal recessive inheritance. *J Invest Dermatol* 129: 599-605 (2009).
 - Hengstman GJ, de Laat KF, Jacobs B, van Engelen BG: Sensorimotor axonal polyneuropathy without hepatic failure in erythropoietic protoporphyria. *J Clin Neuromuscul Dis* 11: 72-6 (2009).
 - Sarkany R: Clinical implications of advances in understanding the inheritance of erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 162: 1156-7 (2010).
 - Minder EI, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann LM: A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 55: 84-97 (2009).
 - Galicchio L, Boyd K, Matanoski G, et al: Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 88: 372-83 (2008).
 - Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI: An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med* 360: 306-7 (2009).
 - Yoo DJ, Lee HC, Yu E, et al: Cholestyramine resin for erythropoietic protoporphyria with severe hepatic disease: a case report. *Korean J Hepatol* 16: 83-8 (2010).
 - Winship I, Ross G, Nicoll A, et al: Antioxidant effect of warfarin therapy: a possible symptomatic treatment for erythropoietic protoporphyria. *Arch Dermatol* 145: 960-1 (2009).
 - García-Bravo M, Morán-Jiménez MJ, Quintana-Bustamante O, et al: Bone marrow-derived cells promote liver regeneration in mice with erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* 88: 1332-40 (2009).
 - Rand EB, Bunin N, Cochran W, et al: Sequential liver and bone marrow transplantation for treatment of erythropoietic protoporphyria. *Pediatrics* 118: e1896-9 (2006).