

Protoporfiria eritropoyética: estudio de cuatro casos y revisión de la literatura

Patricia Eguino Gorrochategui, Carmen Varas Mundaca, Izaskun Trébol Urrea, Belén Navajas Pinedo, Jesús Gardeazabal García y José Luis Díaz-Pérez

Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

Resumen.—La protoporfiria eritropoyética (PPE) es una enfermedad de origen genético provocada por el déficit de la enzima ferroquelatasa. Es poco frecuente y las características clínicas más frecuentes son las manifestaciones derivadas de la fotosensibilidad. Sin embargo, muchas veces los pacientes con PPE únicamente refieren sensaciones de prurito y quemazón tras la exposición al sol sin lesiones clínicas objetivables, lo que dificulta el diagnóstico. Describimos cuatro casos de PPE que hemos estudiado en la Unidad de Fotobiología de nuestro servicio y repasamos los aspectos más importantes de esta enfermedad.

Palabras clave: protoporfiria eritropoyética, porfiria, fotosensibilidad.

Eguino Gorrochategui P, Varas Mundaca C, Trébol Urrea I, Navajas Pinedo B, Gardeazabal García J, Díaz-Pérez JL. Protoporfiria eritropoyética: estudio de cuatro casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(2):93-8.

ERYTHROPOIETIC PROTOPORPHYRIA: A STUDY OF FOUR CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Abstract.—Erythropoietic protoporphyria (EPP) is an inherited inborn error of porphyrin metabolism caused by decreased activity of the enzyme ferrochelatase. It is a rare disease, characterized clinically by photosensitivity. Otherwise, the patients often refer only itching and swelling in photoexposed areas, without visible lesions. This often hampers the diagnosis of EPP. We describe four cases of EPP that we saw in our Photobiology Department and review the most important features of the disease.

Key words: erythropoietic protoporphyria, porphyria, photosensitivity.

INTRODUCCIÓN

La protoporfiria eritropoyética (PPE) es una enfermedad de origen genético caracterizada clínicamente por fotosensibilidad y analíticamente por un aumento de las protoporfirinas en hematíes, sangre periférica y heces. Los pacientes con PPE tienen un déficit enzimático de la ferroquelatasa implicada en el metabolismo de las porfirinas y provoca el cúmulo de los metabolitos previos a la actuación de la misma, que son los responsables de las manifestaciones clínicas en estos enfermos (fig. 1).

Describimos 4 casos de protoporfiria eritropoyética que hemos estudiado en nuestro servicio de Dermatología. Los 4 son niños que tenían en común haber sido interpretados previamente como supuestas alergias al sol y ninguno de ellos había presentado episodios con lesiones clínicas muy evidentes.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS

Los casos se resumen en la [tabla 1](#).

Correspondencia:
Patricia Eguino. Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces, s/ n. 48903 Barakaldo (Vizcaya).
Correo electrónico: peguor@yahoo.es

Aceptado el 30 de septiembre de 2002.

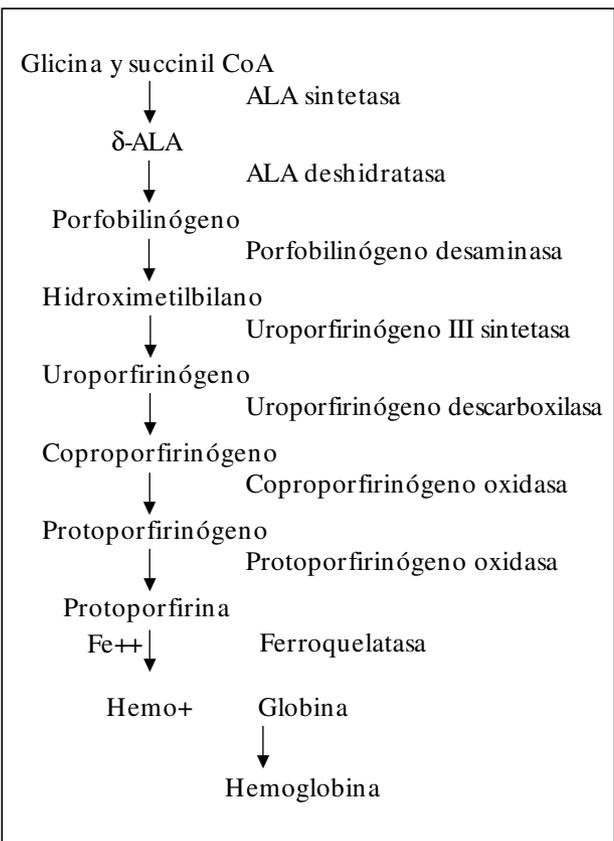


Fig. 1.—Metabolismo del grupo hemo.

TABLA 1. CASOS CLÍNICOS

	Sexo	Comienzo síntomas	Edad diagnóstico	Clínica	Protoporfinas eritrocitarias (N < 4,5 µg/g Hb)	Tiempo exposición solar para lesiones y época del año
LZP	M	2-3 años	14	Quemazón, edema, eritema, costras, prurito, púrpura	18,8-32,7	Variable, en primavera y verano
NZP	M	2-3 años	8	Quemazón, prurito	31-65,2	Variable, verano
JLO	H	< 1 año	4	Eritema, edema, prurito	24,4-31	Una hora primavera, verano
EEC	H	5 años	11	Prurito, quemazón, costras	17,6-25,6	Variable horas, incluso días; verano

M: mujer; H: hombre.

Caso 1

La primera paciente era una niña de 14 años sin antecedentes familiares de interés, a excepción de tener una hermana de 8 años que refería síntomas similares (caso 2), hija de padres no consanguíneos. Referían los padres que desde los primeros años de vida presentaba edema, eritema, prurito y calor en cara, manos y pies tras exposición solar en días de verano, muchas veces acompañados de llantos. Los síntomas no ocurrían siempre que se exponía al sol, ni aparecían de la misma manera en cada episodio. Tampoco el intervalo entre la exposición y la clínica era constante. En el momento de la consulta no se objetivó ninguna lesión clínica. Ante la sospecha de que pudiera tratarse de una PPE se realizaron análisis de las protoporfirinas eritrocitarias, que fueron de 22,8 µg/g de hemoglobina (valores normales, hasta 4,5). La analítica realizada a los padres, incluyendo los valores de protoporfirinas eritrocitarias, estaban dentro de la normalidad.

Realizamos un estudio fotobiológico con un simulador solar (*Solar Light Company*, Filadelfia, Pensilvania), obteniendo una dosis de eritema mínima dentro de los límites normales tanto para UVA como para UVB. Tampoco conseguimos reproducir las lesiones tras 30 minutos de irradiación en su espalda con luz visible de un proyector de diapositivas a 10 cm de distancia.

A lo largo de su seguimiento durante 6 años en nuestro servicio la única ocasión en que pudieron apreciarse lesiones objetivables fue en el verano de 2001, cuando la paciente acudió a la consulta por la aparición de lesiones petequiales en dorso nasal tras haber estado de excursión en la montaña y haber descuidado las medidas de fotoprotección (fig. 2). Con la indicación de evitar la exposición al sol, así como el uso de filtros solares y de betacarotenos (40-50 mg/día), permanece prácticamente sin episodios de fotosensibilidad y sin aparición de lesiones residuales. Las analíticas que se le han realizado periódicamente han mostrado una oscilación de las porfirinas entre 18,8 y 32,7 de hemoglobina (normal, hasta 4,5 µg/g de Hb), siendo el resto de las analíticas normales.

Caso 2

El segundo caso es la hermana de la paciente anterior, de 8 años de edad, quien, al igual que ella, comentaba desde la infancia escozor, quemazón y prurito en región supralabial, manos y pies tras exposiciones solares de intensidad variable. Al igual que en el caso 1, las condiciones en las que aparecían estos síntomas tampoco eran siempre iguales, sino que en ocasiones era inmediatamente tras la exposición y en otras la



Fig. 2.—Lesiones petequiales que presentó una de nuestra pacientes al descuidar las medidas de fotoprotección.

paciente era capaz de permanecer un tiempo razonable al sol asintomática. El valor de las protoporfirinas eritrocitarias era de 43,7 µg/ g de hemoglobina. Los estudios fotobiológicos realizados en las mismas condiciones que en el caso de su hermana fueron normales o negativos.

En los 6 años en los que la hemos seguido en nuestras consultas, la paciente ha permanecido bien controlada con medidas generales de evitación de la exposición directa al sol, uso de filtros solares y betacarotenos. En las analíticas de control los valores de porfirinas eritrocitarias han variado entre 31 y 65,2 µg/ g de hemoglobina y el resto de parámetros analíticos han sido siempre normales.

Caso 3

El tercer paciente era un niño de 4 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. Los padres negaban casos similares en la familia o consanguinidad entre ellos. Referían, desde los primeros meses de vida, edema, eritema leve y prurito en cara, brazos, manos y pies tras una hora de exposición solar en épocas de primavera y verano. Los episodios se repetían a pesar de la utilización de fotoprotectores y el prurito no mejoraba con la toma de antihistamínicos. Las protoporfirinas eritrocitarias eran de 31 µg/ g de hemoglobina y de 43,7 µg/ g de heces (normal, hasta 8 µg/ g de heces).

Durante los 2 años de seguimiento realizados ha tenido un buen control de los síntomas, evitando la exposición directa al sol, uso de filtros solares y toma de betacarotenos. Los valores de porfirinas han oscilado entre 24,4 y 31 µg/ g de Hb, permaneciendo el resto de datos analíticos dentro de los límites normales.

Caso 4

El último paciente era un niño de 11 años que desde que tenía 5 ocasionalmente comentaba tener prurito, escozor y quemazón intensos en manos y región supralabial tras exposición solar en época de verano. A veces ocurría durante los primeros días de verano en los que iba a la playa y otras veces ocurría a los 3 ó 4 días. La madre comentó haber apreciado alguna pequeña lesión costrosa inespecífica en dorso de nariz y orejas. Las protoporfirinas eritrocitarias al diagnóstico eran de 17,6 µg/ g de hemoglobina.

Ha realizado tratamiento evitando la exposición al sol, toma de betacarotenos (30 mg/ día) y filtros solares con buena respuesta. Los controles analíticos periódicos han sido normales, con variación en los valores de protoporfirinas eritrocitarias entre 17,6 y 25,6 µg/ g de hemoglobina.

COMENTARIO

Se cree que el primer caso conocido de PPE fue descrito en 1926 como un *hydroa aestivale without haema-*

*toporphyrinuria*¹ en un paciente que en 1964 fue diagnosticado de una PPE². Kosenow y Treibs describieron en 1953 una entidad cutánea que relacionaba una fotosensibilidad inmediata con niveles elevados de porfirinas en sangre³. En 1961, Magnus et al ampliaron la información sobre esta enfermedad y la llamaron protoporfiria eritropoyética⁴. Describieron el caso de un hombre de 35 años que refería desde los 8 años de edad una historia de intenso escozor en zonas fotoexpuestas inmediatamente tras exponerse al sol.

Se han descrito casos de PPE en todo el mundo, sin diferencias entre razas⁵ ni sexos. No se conoce la incidencia y prevalencia exacta de la PPE en nuestro medio, aunque parece evidente que es una enfermedad poco frecuente. En un estudio extenso realizado en los Países Bajos se recoge una prevalencia de la enfermedad de 1:75.000⁶, de 1:130.000 en Gran Bretaña⁷ y de 1:79.000 en Irlanda del Norte⁸.

El carácter genético de la PPE fue observado en 1963 cuando Haeger-Aronsen describió una familia con tres miembros afectados y dos portadores⁹. En 1975 se demostró que la actividad de la enzima ferroquelatasa, que es la enzima mitocondrial que cataliza la inserción de los iones férricos en la protoporfirina para formar el grupo hemo^{7, 10-12}, era deficiente en la médula ósea, reticulocitos y fibroblastos cutáneos de estos pacientes¹³⁻¹⁵. Bloomer et al advirtieron que en cada una de las familias con niños afectados, uno de los progenitores tenía una actividad disminuida de la enzima ferroquelatasa, reforzando así la hipótesis de que éste era el defecto en la PPE¹⁶. En un principio, la PPE fue considerada como una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante, pero en estudios más extensos se ha visto que el mecanismo de herencia es más complejo^{6-8, 10, 12}. Así, los pacientes con PPE tienen la actividad de la ferroquelatasa disminuida en un 10%-30% con respecto a los controles¹³⁻¹⁵ y la transmisión de la enfermedad de padres a hijos ocurre sólo en un 2%-3% de los casos^{6, 17}. Los portadores asintomáticos de la enfermedad presentan un pequeño déficit de la actividad enzimática. Hoy día se cree que para la expresión clínica de la enfermedad es necesaria la conjunción de un alelo mutante y de un alelo con baja expresión¹⁸. El gen de la ferroquelatasa se encuentra en el cromosoma 18^{8, 12}, habiéndose descrito más de 20 mutaciones distintas¹⁹.

Esta deficiencia enzimática lleva a una acumulación de las protoporfirinas que son lipofílicas y se encuentran elevadas en eritrocitos, plasma y heces, siendo característica su ausencia en orina, dada su insolubilidad en soluciones acuosas.

Clínicamente, la PPE se manifiesta como reacciones de fototoxicidad inmediata, a menudo extrema, secundarias a la exposición a la luz solar^{9, 13}. La fotosensibilidad cutánea de la PPE se debe a la interacción de la luz solar con la protoporfirina libre en la piel,

que puede absorber fotones de la energía radiante del sol, siendo el espectro responsable el que comprende desde los 400 a los 415 nm¹⁰. Generalmente se manifiesta en primavera, verano o principios de otoño en forma de eritema y edema en zonas expuestas a la luz. En ocasiones la fotosensibilidad es leve o moderada y puede no ser obvia clínicamente. Además puede que no se manifieste en todas las exposiciones e incluso que aparezca a pesar de la fotoprotección. De los casos publicados y de nuestra experiencia parece que existe una relación entre los niveles de protoporfirinas y la intensidad de los síntomas cutáneos. Así, los casos que describimos presentan unos niveles moderados de las mismas que podrían explicar la ausencia de manifestaciones clínicas evidentes.

La PPE generalmente comienza a manifestarse en la infancia, antes de los 5 años, y debe sospecharse por una historia de llanto intenso o dolor en regiones fotoexpuestas tras exposición solar^{6, 8, 11, 12}. Los pacientes refieren una sensación de quemazón, pinchazos, eritema e hinchazón tras una o dos horas de estar expuestos al sol, que pueden recordar clínicamente a lesiones urticariformes, que persisten a lo largo de uno a tres días. Tras exposiciones prolongadas pueden aparecer lesiones purpúricas y/o ampollas^{11, 12}.

Hay pacientes que refieren que pueden tolerar perfectamente la exposición solar de todo un día sin mayor problema, pero que los primeros minutos de exposición del día siguiente pueden desencadenar los síntomas. Este fenómeno se ha llamado «fenómeno primario», donde la piel se sensibiliza en la primera exposición. Después de exposiciones crónicas muy prolongadas pueden aparecer costras alrededor de los labios o en el dorso de las manos. Como resultado de episodios repetitivos de fotosensibilidad cutánea durante años aparecen cambios cutáneos crónicos de intensidad variable, como engrosamiento céreo y aspecto curtido de la piel (pseudoliquenificación), sobre todo en el dorso de la nariz y las manos, que confieren un aspecto en piel de naranja. También aparecen pequeñas cicatrices en regiones malares y ríngades en las comisuras labiales. Las lesiones ampollas y la hipertrichosis no son típicas de la PPE¹⁰⁻¹². También es característica de la enfermedad una alta incidencia (12%) de coledocitis en edades tempranas.

En cuanto a los datos analíticos de los pacientes con PPE, además del incremento de protoporfirinas en plasma, eritrocitos y heces, el 25% de los casos presenta una anemia leve y en un 10%-20% existe un aumento moderado de las enzimas hepáticas y biliares. Esto se debe a la liposolubilidad de la molécula de protoporfirina y su necesidad de excretarse por vía hepática^{6, 8, 12}.

En estudios anatomopatológicos recientes se han analizado las diferencias histológicas entre la piel fotoexpuesta y la no fotoexpuesta en pacientes con PPE. Los hallazgos más característicos son: a) un engrosa-

miento y una positividad a la tinción con PAS de las paredes de los vasos de la dermis papilar causado por un crecimiento concéntrico de la lámina basal y por un depósito de material granular fino en la zona de la membrana basal de la dermis superficial, y b) la formación de un material amorfo perivascular como consecuencia de la acumulación de distintos componentes séricos. De estos hallazgos parece deducirse que las paredes de los vasos de la dermis superficial son las principales estructuras en resultar dañadas durante los episodios de exposición solar¹⁰.

El daño tisular agudo repetido y el proceso de reparación en la zona de la membrana basal provocan un engrosamiento de las paredes vasculares y se pueden observar estas imágenes en todos los tipos de porfirias cutáneas. Los depósitos perivascuales amorfos son un fenómeno secundario e irreversible que resulta de la acumulación de distintos componentes séricos durante la fase aguda; estos cambios son permanentes y no varían durante las fases asintomáticas. Todos estos hallazgos enumerados no se encontraron en las biopsias de piel no fotoexpuesta de los pacientes con PPE, de lo que se puede deducir que la interacción de las protoporfirinas y la radiación solar es necesaria para que se den estos cambios histológicos, y no son suficientes los altos valores de protoporfirina para dar lugar a estas alteraciones.

El diagnóstico de la PPE se establece con los datos clínicos característicos y se confirma con los hallazgos analíticos que demuestran el incremento de las protoporfirinas en sangre y en heces. El diagnóstico diferencial más importante debe establecerse con la urticaria solar, de manera que en todos los pacientes con urticaria solar debe solicitarse análisis de porfirinas para establecer el diagnóstico definitivo.

La complicación más seria en los pacientes con PPE es la del fallo hepático fulminante. Se produce por acumulación de protoporfirinas en el hígado y ocurre en menos de un 5% de los pacientes con PPE²⁰⁻²³. Consiste en un fallo rápidamente progresivo con marcadas elevaciones en la concentración de protoporfirinas en plasma, aumento de coproporfirinas urinarias y unas protoporfirinas fecales descendidas.

Según Bloomer, la concentración de protoporfirinas podría alcanzar unos niveles que sobrepasaran la capacidad del hígado para solubilizarla, causando un exceso de protoporfirinas libres que podrían agregarse y formar depósitos sólidos en los hepatocitos y en los pequeños canalículos biliares^{24, 25}. La obstrucción de los canalículos biliares por los cristales de porfirina establecería un círculo vicioso en la patogenia de la enfermedad.

Dada la disminución del aclaramiento de protoporfirinas por el hígado, el patrón de excreción de porfirinas cambia en el fallo hepático, aumentando las eritrocitarias y disminuyendo el nivel de protoporfirinas

fecales. Las porfirinas urinarias aumentan, sobre todo las coproporfirinas. En la mayoría de los casos el primer signo de fallo hepático es la aparición de ictericia, y muchos pacientes refieren un dolor abdominal que irradia a la espalda²⁶. Dado que la colestasis suele ser el signo de este fallo orgánico, Doss y Frank consideran como parámetros de fallo hepático inminente el aumento de porfirinas en sangre, el descenso en heces y el aumento de coproporfirinuria a expensas del isómero I²⁷. Bloomer recomienda realizar biopsia hepática en todo paciente cuyas tasas de protoporfirina superen los 1.500 µg/ dl en hematíes o los 50 µg/ dl en plasma²⁴.

El gran problema de esta complicación es que se presenta súbita e insidiosamente y los factores que influyen en este proceso son desconocidos.

No hay un método para predecir el riesgo de enfermedad hepática grave en pacientes con PPE, aunque en varios artículos consultados se recomiendan análisis de enzimas hepáticas de control cada 6 meses.

El trasplante hepático parece ser una buena alternativa para el tratamiento de esta complicación, pero existe una experiencia limitada. Los pacientes pueden sufrir complicaciones postoperatorias serias y el pronóstico de la enfermedad metabólica a largo plazo no se conoce bien^{10, 11, 19, 28}.

El primer caso publicado de trasplante hepático en un paciente con PPE en España se realizó en 1995¹⁹. Hasta 1999, 31 pacientes con PPE habían recibido un trasplante hepático, con una alta tasa de supervivencia. Ya que la médula ósea es considerada la causante de esta enfermedad por la excesiva producción de protoporfirinas, la opción lógica de tratamiento sería la sustitución completa de la población endógena celular por un sistema de células madre eritropoyéticas normales. El trasplante combinado de hígado y médula ósea sería el tratamiento teórico de esta enfermedad, pero al no haber una forma de predecir el fallo hepático en un paciente con PPE, y dados los riesgos que conlleva un trasplante de médula ósea, se ha desestimado la realización de éste de manera preventiva²⁹. No hay experiencia sobre el trasplante de médula ósea en pacientes con PPE, pero se ha realizado en ratas, con una corrección completa a largo plazo de la fotosensibilidad³⁰.

Tratamiento

La faceta más importante del tratamiento de la PPE consiste en evitar la exposición directa a la radiación solar. Los filtros solares no suelen ser eficaces en la prevención de las lesiones por su limitada capacidad de filtro del espectro visible responsable de la fotosensibilidad de estos pacientes. También se utilizan frecuentemente los betacarotenos por su capacidad de neutralizar los radicales libres, pero su mecanismo

de acción no se conoce bien por el momento. A pesar de su amplio uso, no hay datos concluyentes acerca de su eficacia. La dosis media es de 30 a 180 mg/ día, para mantener los niveles séricos de carotenos entre 600 y 800 mg/ dl³¹.

Aunque el trasplante hepático es el tratamiento de elección en los casos de PPE asociada a fallo hepático, se han propuesto varias líneas de tratamiento, sin mucho éxito, para intentar evitar la acumulación de protoporfirinas en el hígado en dicha situación, como disminuir la producción excesiva de protoporfirinas (hierro oral, administración intravenosa de hematina, transfusión de sangre o dieta rica en carbohidratos)^{32, 33}, facilitar el transporte hepático y secreción de protoporfirinas en la bilis mediante administración oral de ácidos biliares³⁴ e interrumpir la circulación enterohepática de la protoporfirina con colestiramina o carbón activado³⁵.

También se ha descrito en algunos artículos aislados la mejoría de estos pacientes con cisteína^{36, 37}, vitamina E y C (como antioxidantes) y el recambio de células eritrocitarias con células autólogas lavadas (para eliminar protoporfirinas)^{10, 11, 28, 38}.

Últimamente se postula la posible eficacia de psoraleno (PUVA) y luz ultravioleta (UVB) de banda estrecha para inducir una pigmentación cutánea que favoreciera la fotoprotección natural del espectro responsable de la fotosensibilidad en la PPE^{7, 10-12, 38, 39}. Otra de las opciones sería la eliminación de la fuente de protoporfirinas a través de un trasplante de médula ósea, pero esto no se ha llegado a realizar nunca debido al riesgo de enfermedad de injerto contra huésped que pudiera atacar al hígado^{10, 40}.

Hasta el momento no se han visto empeoramientos de los niveles de protoporfirinas secundarios a fármacos, aunque en un artículo se mencionaban la azatioprina, ciclosporina A y el tacrólimus como posibles causantes de empeoramiento de estos niveles en un paciente trasplantado de hígado²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Gray AMH. Haematoporphyrin congenital with hydroa vacciniforme and hirsuties. *Q J Med* 1926;19:381-92.
2. Gray CH, Kulczycka A, Nicholson DC. Isotope studies on a case of erythropoietic protoporphyria. *Clin Sci* 1964;26:7-15.
3. Kosenow W, Treibs A. Lichtüberempfindlichkeit und Porphyrinämie. *Z Kinderheilkd* 1953;73:82-92.
4. Magnus IA, Jarrett A, Prankers TAJ, Rimington C. Erythropoietic protoporphyria: a new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyrinemia. *Lancet* 1961;2: 448-51.
5. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordman Y. The porphyrias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editores. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1305-65.
6. Went LN, Klasen EC. Genetic aspects of erythropoietic

- protoporphiria. *Ann Hum Genet* 1984;48:105-7.
7. Murphy GM. The cutaneous porphyrias: a review. *Br J Dermatol* 1999;140:573-81.
 8. Norris PG, Nunn AV, Hawk VLM, Cox TM. Genetic heterogeneity in erythropoietic protoporphyria: a study of the enzymatic defect in nine affected families. *J Invest Dermatol* 1990;95:260-3.
 9. Haeger-Aronsen B. Erythropoietic protoporphyria: a new type of inborn error of metabolism. *Am J Med* 1963;35:450-4.
 10. Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994;131:751-6.
 11. Murphy GM. Evaluation of porphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:58-63.
 12. Lim HW, Cohen JL. The cutaneous porphyrias. *Semin Cutaneous Med Surg* 1999;18(14):285-92.
 13. Bonkowsky HL, Bloomer JR, Ebert PS, Mahoney MJ. Heme synthetase deficiency in human protoporphyria. Demonstration of the defect in liver and cultured skin fibroblasts. *J Clin Invest* 1975;56:1139-48.
 14. Bottomley SS, Tanaka M, Everett MA. Diminished erythroid ferrochelatase activity in protoporphyria. *J Lab Clin Med* 1975;86:126-31.
 15. De Goeij AFPM, Christianse K, van Steveninck J. Decreased haem synthetase activity in blood cells of patients with erythropoietic protoporphyria. *Eur J Clin Invest* 1975;5:397-400.
 16. Bloomer JR, Bonkowsky HL, Ebert PS, Mahoney MJ. Inheritance in protoporphyria. Comparison of haem synthetase activity in skin fibroblasts with clinical features. *Lancet* 1976;II:226-8.
 17. Timonen K, Karieni AL, Niemi KM, Teppo AM, Tenhunen R, Kauppinen R. Vascular changes in erythropoietic protoporphyria: histopathologic and immunohistochemical study. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:489-97.
 18. Sarkany RPE, Whitcombe DM, Rufener E, Cox TM. A new technique for genetic counseling in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1993;129(Suppl 42):19-20.
 19. Jiménez-Sáenz M, Caenudo-Álvarez A, Rojas M, Mata M, Villar JL, Piñar A, Herrerías-Gutiérrez J. Fallo hepático grave en la protoporfiria eritropoyética. Comunicación de un caso tratado con trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 1999;113:176-9.
 20. Ishibasi A, Ogata R, Sasisaka S, Kumashiro R, Koga Y, Mitsuyama K, et al. Erythropoietic protoporphyria with fatal liver failure. *J Gastroenterol* 1999;34:405-9.
 21. Todd DJ. Therapeutic options for erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2000;142:826.
 22. Meerman L, Haagsma EB, Gouw AN, Sloff MJ, Jansen PL. Long-term follow-up after liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:431-8.
 23. Lim HW. What's new in photodermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:44.
 24. Bloomer JR. The liver in protoporphyria. *Hepatology* 1988;8:402-7.
 25. Enríquez de Salamanca R. Alteraciones hepáticas en las porfirias. *Med Clin (Barc)* 1997;108:709-15.
 26. Mooyart BR, de Jong GM, van der Veen S, Driessen LH, Beukeveld GJ, Grond J, Gips CH. Hepatic disease in erythropoietic protoporphyria. *Dermatologica* 1986;173:120-30.
 27. Doss M, Frank M. Hepatobiliary implications and complications in protoporphyria. A 20 years study. *Clin Biochem* 1989;22:223-9.
 28. Brun A, Western A, Malik Z, Sandberg S. Erythropoietic protoporphyria: photodynamic transfer of protoporphyryn from intact erythrocytes to other cells. *Photochem Photobiol* 1990;51:573-7.
 29. Thunell S, Harber P, Brun A. Pathophysiology of erythropoietic protoporphyria-diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:581-604.
 30. Pawliuk R, Bachelot T, Wise RY, Mathews-Roth MM, Leboulch P. Long term cure of the photosensitivity murine erythropoietic protoporphyria by preselective gene therapy. *Nature Med* 1999;5:768-73.
 31. Mascaró JM. Management of the erythropoietic porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:44-5.
 32. Gordeuk VR, Brittenham GM, Hawkins CW, Mukhtar H, Bickers DR. Iron therapy for hepatic dysfunction in erythropoietic protoporphyria. *Ann Intern Med* 1986;105:27-31.
 33. Bloomer JR, Pierach CA. Effect of haematin administration to patients with protoporphyria and liver disease. *Hepatology* 1982;2:817-21.
 34. Van Hattum J, Baart de la Fraille H, van den Berg JWO, Edixhoven-Bosdijk A, Wilson JH. Chenodeoxycolic acid therapy in erythrohepatic protoporphyria. *J Hepatol* 1986;3:407-12.
 35. Gorchein A, Chong SKF, Mowat AP. Oral activated charcoal in protoporphyria with liver damage [abstract]. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:703P.
 36. Varma S, Haworth A, Keefe M, Anstey AV. Delayed onset of cutaneous symptoms in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2000;143:221-3.
 37. Mathews-Roth MM, Kosner B, Renfell K, Roberts JK. A double blind study of cysteine photoprotection in erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994;10:244-8.
 38. Poh-Fitzpatrick MB. Erythropoietin protoporphyria. *Semin Dermatol* 1986;5:99-105.
 39. Collins P, Ferguson J. Narrow band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventive treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995;132:956-63.
 40. Gigli I, Schothorst AA, Soter NA, Pathak MA. Erythropoietic protoporphyria: photoactivation of the complement system. *J Clin Invest* 1980;66:517-22.