

Manifestaciones cutáneas de las porfirias y el papel de la exposición solar en su desarrollo

Carmen Patricia Santana Reyna ¹, Álvaro Rodolfo Lainez Quinde², Ángel Israel García Prado³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n12p575-591>

Artigo recebido em 29 de Outubro e publicado em 9 de Dezembro de 2025

REVISIÓN LITERARIA

RESUMEN

La porfiria es un conjunto de trastornos metabólicos hereditarios o adquiridos, asociados con defectos enzimáticos de la vía de biosíntesis del hemo. Algunas de estas porfirias presentan manifestaciones cutáneas prominentes, por lo que se agrupan como porfirias cutáneas. Aunque todas estas condiciones tienen una base enzimática, tanto genética como adquirida, los factores que modulan su expresión clínica (por qué unas personas con mutación tienen síntomas y otras no, o por qué los síntomas se desencadenan o empeoran) incluyen elementos internos y externos. En la forma más común, la porfiria cutánea tarda (PCT), los síntomas suelen aparecer en la adultez y se manifiestan sobre áreas expuestas al sol como dorso de manos, antebrazos, rostro, con fragilidad cutánea, ampollas, erosiones, formación de costras, entre otras. En contraste las porfirias eritropoyéticas se caracterizan por fotosensibilidad muy temprana, típicamente en la infancia, que desencadena sensación de quemazón, dolor, eritema e hinchazón al poco tiempo de la exposición solar, sin ampollas importantes, aunque con exposición crónica puede haber engrosamiento de la piel, cambios similares a liquenificación, pero rara vez formación de ampollas o cicatrices prominentes. En el presente trabajo se realizó una revisión literaria con diversos motores de búsqueda como PubMed y SciELO donde se emplearon descriptores claves como “Porfiria”, “Foto protección solar” y”, “Manifestaciones cutáneas en porfiria”. Los criterios de inclusión empleados fueron artículos publicados que no tengan más de 10 años de antigüedad; que estén disponibles en inglés, español o portugués; que engloben el tema. En conjunto, estas porfirias cutáneas comparten que la exposición solar (y luz visible) actúa como desencadenante del daño cutáneo, porque las porfirinas acumuladas absorben la radiación, se activan, y liberan radicales que lesionan la piel, además que la foto protección solar es esencial.

Palabras clave: Porfiria, Foto protección solar, Manifestaciones cutáneas en porfiria

Cutaneous manifestations of porphyrias and the role of sun exposure in their development

ABSTRACT

Porphyria is a group of inherited or acquired metabolic disorders associated with enzyme defects in the heme biosynthesis pathway. Some of these porphyrias present prominent cutaneous manifestations, leading them to be grouped as cutaneous porphyrias. Although all of these conditions have an enzymatic basis, both genetic and acquired, the factors that modulate their clinical expression (why some people with the mutation experience symptoms and others do not, or why symptoms flare or worsen) include both internal and external factors. In the most common form, porphyria cutanea tarda (PCT), symptoms usually appear in adulthood and manifest on sun-exposed areas such as the back of the hands, forearms, and face, with skin fragility, blisters, erosions, and crusting, among others. In contrast, erythropoietic porphyrias are characterized by very early photosensitivity, typically in childhood, which triggers a burning sensation, pain, erythema and swelling shortly after sun exposure, without significant blistering, although with chronic exposure there may be thickening of the skin, changes similar to lichenification, but rarely blistering or prominent scarring. In this study, a literature review was conducted using various search engines such as PubMed and SciELO, using key terminology such as "porphyria," "sun photoprotection," and "cutaneous manifestations in porphyria." The inclusion criteria were articles published no more than 10 years ago; available in English, Spanish, or Portuguese; and covering the topic. Overall, these cutaneous porphyrias share the following characteristics: sun exposure (and visible light) triggers skin damage, as accumulated porphyrins absorb radiation, become activated, and release radicals that damage the skin. Furthermore, sun photoprotection is essential.

Keywords: Porphyria, Sun protection, Skin manifestations in porphyria

Institución afiliada: Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0004-7901-5615>¹, Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0004-2506-9044>², Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0004-6272-946X>³

Autor correspondiente: Carmen Patricia Santana Reyna

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUCCIÓN

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas raras caracterizadas por defectos enzimáticos en la vía de biosíntesis del hemo. Estos defectos provocan la acumulación de intermediarios (por ejemplo, porfirinas o precursores como el ácido δ -aminolevulínico y porfobilinógeno) que, dependiendo del tipo de porfiria, se depositan o actúan en hígado, medula ósea o en ambos tejidos. Aunque todas estas condiciones tienen una base enzimática, tanto genética como adquirida, los factores que modulan su expresión clínica (por qué unas personas con mutación tienen síntomas y otras no, o por qué los síntomas se desencadenan o empeoran) incluyen elementos internos y externos. El diagnóstico de estas entidades combina historia clínica, hallazgos físicos, análisis bioquímicos de porfirinas en orina, plasma, eritrocitos, heces, y genéticos cuando es posible (1).

Normalmente en las porfirias con manifestaciones cutáneas la fotosensibilidad es la causa común de todas las presentaciones a nivel de la piel. Estas suelen tener variaciones en los diferentes tipos de la enfermedad donde en la porfiria cutánea tarda hay aparición de ampollas y bullas sobre piel expuesta al sol (habitualmente dorso de manos, cara, antebrazos). La piel se vuelve frágil, con ampollas que se rompen fácilmente, erosiones, costras. Luego de la resolución pueden dejar cicatrices atróficas y milia (pequeñas vesículas quísticas). También hiperpigmentación o hipopigmentación parcheada, hipertrichosis (sobre todo en cara), y cambios del grosor de la piel. En la Porfiria protoporfírica eritropoyética la manifestación cutánea suele ser dolorosa sensibilidad inmediata a poca exposición solar, con sensación de ardor, quemazón, eritema, hinchazón, sin ampollas clásicas grandes como en PCT. En exposiciones repetidas puede haber liquenificación, cambios de pigmentación, cicatrices puntiformes, engrosamientos en zonas de roce. También puede haber fotosensibilidad incluso con luz visible, incluso a través de ventanas (2).

La fotoprotección juega un rol central en el manejo tanto preventivo como terapéutico de las porfirias cutáneas. Dado que las porfirinas absorben energía lumínica, no solo en

el espectro UV sino también luz visible, por lo que se deben tomar medidas tanto físicas como farmacológicas (3).

METODOLOGIA

Para esta revisión literaria los motores de búsqueda utilizados fueron Google Scholar y PubMed donde se emplearon palabras claves como “Porfiria”, “Foto protección solar”, “Manifestaciones cutáneas en Porfirias” con una revisión comprendida entre agosto y septiembre del 2025.

Los criterios de inclusión que se emplearon: Artículos publicados que no tengan más de 10 años de antigüedad; que estén disponibles en inglés, español o portugués; que engloben el tema principal.

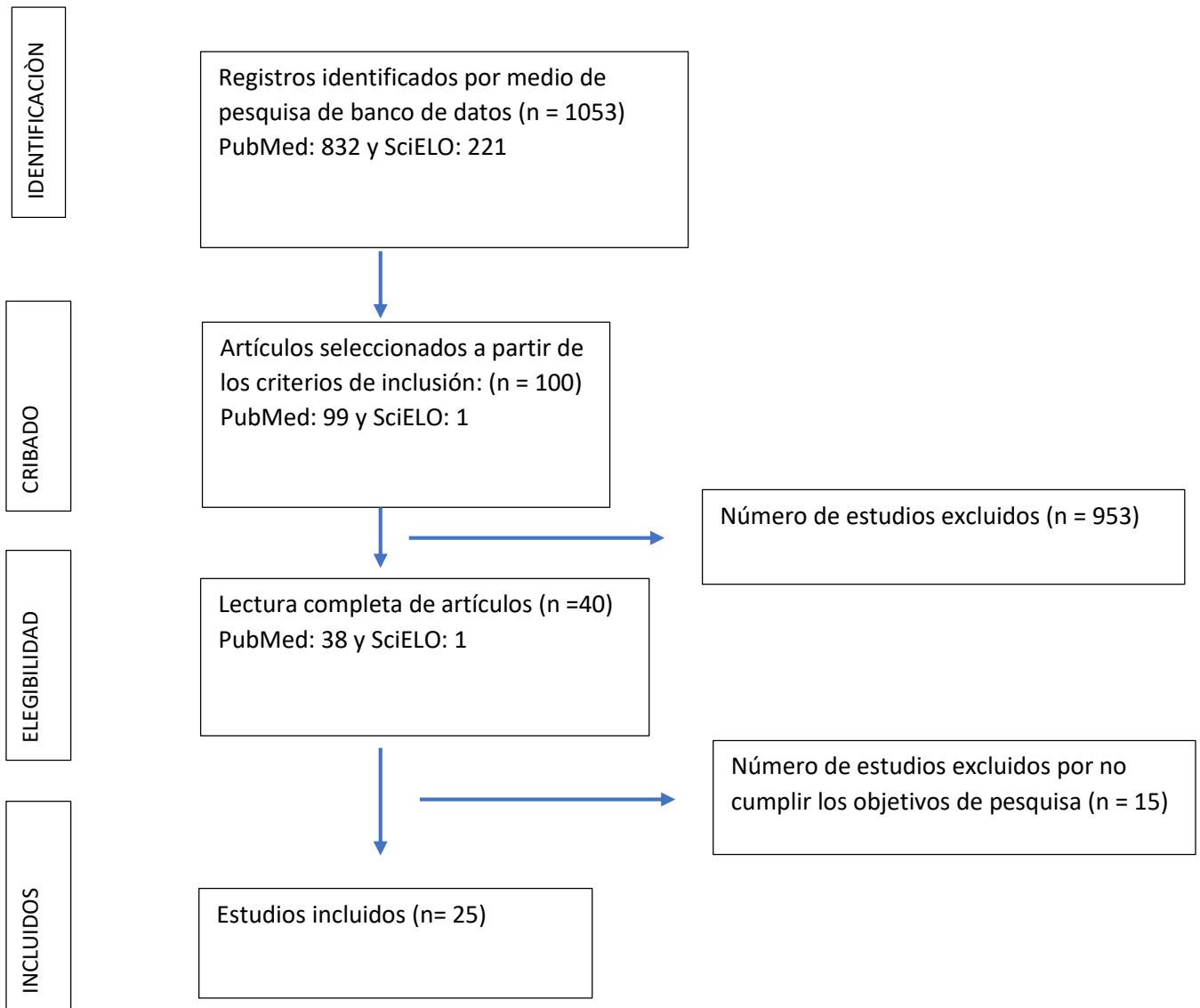
Los criterios de exclusión: Fueron aquellos que artículos que no se centraban directamente en el tema y tenían más de 10 de antigüedad.

RESULTADOS

25 artículos científicos fueron analizados con una distribución de mayor a menor porcentaje correspondiendo en 96 % de la base de datos de PubMed, y con el resto obtenidos en SciELO.

En un principio se analizaron 832 artículos de PubMed y 221 de SciELO que, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se determinó que 684 fueran excluidos por no centrarse en el tema objetivo, 342 fueran excluidos por no cumplir con el rango de antigüedad establecido y 2 por no tener el texto gratuitamente disponible. Por lo que a la final de la pesquisa se incluyeron 25 artículos en el trabajo de investigación.

Figura 1: flujograma para selección de artículos científicos



Fuente: Elaborado por el autor

DISCUSIÓN

La porfiria es un conjunto de trastornos metabólicos hereditarios o adquiridos, asociados con defectos enzimáticos de la vía de biosíntesis del hemo. Algunas de estas porfirias presentan manifestaciones cutáneas prominentes, por lo que se agrupan como porfirias cutáneas. Entre ellas, las más importantes son: Porfiria cutánea tarda (PCT), Porfiria protoporfírica eritropoyética (EPP: Erythropoietic Protoporphyrin) y la porfiria eritropoyética congénita (PEC, CEP o enfermedad de Günther).

DEFINICIÓN

Porfiria Cutánea Tarda (PCT) es la forma más común de porfiria cutánea. Se caracteriza por deficiencia de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD), la quinta enzima de la vía de síntesis del hemo, en el hígado; esta deficiencia puede ser hereditaria (tipo familiar) o adquirida. La acumulación de porfirinas hepatocelulares, especialmente uroporfirina, heptacarboxiporfirinas y otras conduce a efectos tóxicos por foto activación, que se manifiestan en la piel de zonas expuestas al sol (4).

Porfiria Protoporfírica Eritropoyética (EPP) es un trastorno genético (generalmente por mutaciones en el gen que codifica la ferroquelatasa; también puede haber variantes ligadas al X en algunas versiones) que causa disminución de la actividad de esta enzima. Esto lleva a acumulación de protoporfirina IX en eritrocitos, plasma, hígado y heces. La protoporfirina es un fotocatalizador potente que, al exponerse a luz visible y a cierta porción de luz ultravioleta, produce reacciones fototóxicas. Clínicamente se caracteriza por fotosensibilidad aguda, dolor, quemazón, edema en áreas expuestas, con pocos o ningún signo cutáneo visible inmediatamente, pero con daño acumulativo crónico (5).

Porfiria Eritropoyética Congénita (Gunther disease, CEP) es una de las formas más graves y raras de porfiria. Es hereditaria (autosómica recesiva, típicamente por mutaciones en UROS, uroporfirinógeno III sintasa) y produce acumulaciones de isómeros no fisiológicos del porfirinógeno tipo I (uroporfirina I, coproporfirina I, etc.), los cuales son fototóxicos. Se manifiesta desde el nacimiento o la primera infancia con fotosensibilidad severa,

ampollas, ulceraciones, daño cutáneo importante, mutilaciones, y además anemia hemolítica marcada, hígado (6).

ETIOLOGÍA

Aunque todas estas condiciones tienen una base enzimática, tanto genética como adquirida, los factores que modulan su expresión clínica (por qué unas personas con mutación tienen síntomas y otras no, o por qué los síntomas se desencadenan o empeoran) incluyen elementos internos y externos.

En la Porfiria Cutánea Tarda, existe una disminución de la actividad de UROD en el hígado. En la forma hereditaria (tipo familiar), hay una mutación en UROD con herencia autosómica dominante pero baja penetrancia: en muchos portadores la enfermedad no se manifiesta clínicamente sin que concurren factores precipitantes. En la forma esporádica, no hay mutación identificable de UROD, pero otros factores provocan inhibición de la enzima en el hígado o aumentan estrés oxidativo hepático, favoreciendo la acumulación de porfirinas. Factores ambientales/adquiridos incluyen sobrecarga de hierro hepático, abuso de alcohol, exposición a estrógenos (por ejemplo, anticonceptivos orales o tratamiento hormonal), infecciones crónicas como hepatitis C o VIH, tabaquismo, exposición a halogenados o hidrocarburos, enfermedad hepática subyacente, entre otros (7).

En EPP, la etiología es genética, con mutaciones en el gen FECH o en otros genes que afectan la capacidad de ferroquelatasa de incorporar hierro a la protoporfirina IX para convertirlo en hemo. La acumulación de protoporfirina libre (metal-libre) es lo que causa los problemas. Factores modificadores pueden incluir cantidades de exposición lumínica, capacidad hepática de excreción / metabolismo de porfirinas, estado oxidativo, y en algunos casos daño hepático secundario (8).

En CEP (Günther), el defecto es en UROS, genético y autosómico recesivo (o en algunos casos mutaciones especiales ligadas al X). La severidad varía dependiendo de la mutación, de la cantidad de actividad residual, de la exposición solar, de la función hepática, de los depósitos de porfirinas en tejidos, de la presencia de hemólisis, etc. Algunas formas perinatales muy graves pueden incluso provocar hidrops fetal (9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas entidades combina historia clínica, hallazgos físicos, análisis bioquímicos de porfirinas en orina, plasma, eritrocitos, heces, y genéticos cuando es posible.

Para PCT, los exámenes incluyen medición de porfirinas en orina (especialmente uroporfirinas), plasma, y heces (por ejemplo, isocoproporfirina en heces). Pruebas de hierro sérico, ferritina, capacidad de unión al hierro, también funciones hepáticas y búsqueda de infección por hepatitis C o VIH. En algunos casos, pruebas genéticas para el gen UROD si se sospecha la forma familiar (10).

Para EPP, se miden los niveles de protoporfirina libre en eritrocitos (y también en plasma/heces). La confirmación genética usualmente detecta mutaciones bialélicas en FECH o en otros genes relacionados. También se valoran pruebas hepáticas dado riesgo de compromiso hepático (11).

Para CEP, diagnóstico bioquímico con niveles elevados de uroporfirina I, coproporfirina I, tanto en eritrocitos, orina, y excrementos, junto con análisis genético de mutaciones en UROS o gen GATA1 si aplicable. También se evalúa anemia hemolítica, hallazgos hepáticos, daño cutáneo crónico (12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CUTÁNEAS

PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

Las manifestaciones cutáneas en la PCT tienden a aparecer en la edad adulta, generalmente después de los 30 años, aunque puede ser más temprana si hay predisposición genética. Son lesiones en zonas expuestas al sol: dorso de manos, antebrazos, cara, cuero cabelludo, a veces antebrazos y la zona retroauricular. Las características incluyen fragilidad cutánea, ampollas subepidérmicas, bullas que se rompen con facilidad, erosiones, costras, y tras la recuperación, cicatrices, milia (pequeños quistes perlados), cambios en la pigmentación (hiper o hipopigmentación) y telangiectasias; aumento del crecimiento de vello (hipertrichosis), sobre todo facial; piel engrosada, con apariencia semejante a daño solar crónico (13).

En la PCT, la reducción de la actividad de UROD provoca acumulación de porfirinas muy carboxiladas que se oxidan parcialmente, y se transportan vía sangre al hígado y luego

liberadas al plasma hasta la piel. En la piel, bajo la exposición a luz solar (especialmente UVA), estas porfirinas absorben radiación, producen especies reactivas de oxígeno, daño de membranas celulares, daño de vasos dermales, lo que facilita formación de ampollas, separación subepidérmica, necrosis focal, etc. También la presencia de hierro actúa como catalizador de reacciones oxidativas, aumentando la generación de radicales libres y oxidando los uroporfirinogénos (14).

PORFIRIA PROTOPORFÍRICA ERITROPOYÉTICA (EPP)

En EPP, las manifestaciones cutáneas se comienzan en la infancia o niñez, aunque muchas veces el diagnóstico se retrasa. Los síntomas cutáneos más tempranos incluyen sensación de quemazón, escozor, dolor, hormigueo en la piel expuesta al sol, pocos minutos después de exposición solar, muchas veces sin que se hagan ampollas evidentes; puede haber eritema y edema. Estos síntomas pueden persistir horas o días, mucho después de la exposición (15).

Con exposiciones repetidas, se desarrollan signos crónicos: en liquenificación, formación de pseudovesículas, pérdida de lúnula de uñas, fibrosis, cicatrices, pigmentación irregular, endurecimiento, zonas de piel que parecen cuerosas. Importante es que el dolor suele ser desproporcionado al daño visible: muchas veces el paciente refiere dolor intenso, quemazón, ardor, incluso sensación urente, aunque los signos inflamatorios visibles (eritema, edema) sean leves o tardíos. Esto se debe al efecto fotoquímico de la protoporfirina IX que, activada por luz visible (y parte de UVA), genera daño oxidativo, liberación de mediadores inflamatorios, daño vascular cutáneo, etc. La protoporfirina puede estar presente también en vasos cutáneos, depositarse en tejido y producir reacciones sistémicas menores. Además, existe riesgo de compromiso hepático en algunos pacientes con EPP: hasta 20-30% presentan alguna alteración hepática leve, y alrededor de 5% pueden progresar a enfermedad hepática más grave. Este daño puede hacer que la eliminación de protoporfirina sea menos eficiente, incrementando la carga (16).

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (CEP, GÜNTHER)

Las manifestaciones cutáneas de CEP son muy severas y tempranas. Desde los primeros meses de vida, o incluso al nacer, puede haber fotosensibilidad extrema. Con la exposición al sol (o luz ultravioleta, incluyendo luz de ventanas si suficientemente intensa, luz artificial con UV), produce ampollas, vesículas, erosiones, ulceraciones que curan con cicatrices densas, pigmentación irregular, mutilaciones en los dedos, nariz, orejas, etc. Hay formación de costras, atrofia cutánea, decoloraciones, áreas de engrosamiento esclerodermiforme, a veces deformidades faciales. Se observa hipertrichosis en zonas expuestas, típicamente eritrodoncia que al iluminarse con luz Wood fluorescente se evidencian; esto es debido al depósito de porfirinas en los tejidos dentales. Se tienen otras manifestaciones oculares como fotosensibilidad ocular, queratoconjuntivitis, daño en córnea, etc. (17).

Además, el daño de la piel repetido lleva a compromiso de la barrera cutánea, riesgo de infecciones, pérdida funcional (por ejemplo, mutilaciones), cicatrices retráctiles, acroosteólisis si los tejidos blandos y óseos de los extremos digitales están involucrados, pigmentaciones muy marcadas, atrofia.

EXPOSICIÓN A LUZ ULTRAVIOLETA

La exposición a luz ultravioletas (UVA, UVB) y especialmente a luz visible es clave en todas estas porfirias cutáneas, aunque no en todas con la misma rapidez o intensidad.

Las porfirinas acumuladas en plasma / eritrocitos / tejidos cutáneos absorben luz en ciertas longitudes de onda. En el caso de protoporfirina IX, absorbe en la región del visible (alrededor de 400-410 nm, el “pico Soret”) y también UVA. Cuando estas moléculas absorben fotones, se excitan, luego pueden formar radicales libres, generar estrés oxidativo, dañar membranas celulares, vasos, desencadenar inflamación, daño tisular (18).

En EPP, la reacción es muy rápida tras exposición solar breve, lo que obliga al paciente a evitar el sol. En PCT y CEP, las lesiones visibles pueden tomar más tiempo para manifestarse, pero la foto activación inicia al momento de exposición o poco después, aunque los signos clínicos tardan. En CEP, la severidad es muy alta, incluso pequeñas exposiciones lumínicas pueden producir daño severo.

IMPORTANCIA DE LA LUZ VISIBLE

En muchos casos de EPP, los brotes ocurren no solo por los rayos ultravioletas que uno piensa habitualmente, sino por luz visible, que penetra más y no es bloqueada por muchos filtros solares comunes. Por eso, fotoprotectores que solo bloquean UVB (o UVB+UVA) pueden ser insuficientes, se requieren filtros que también atenúen luz visible. Estudios recientes han trabajado en productos con factor de protección específico contra luz visible para EPP (19).

PAPEL DE LA FOTOPROTECCIÓN

La fotoprotección juega un rol central en el manejo tanto preventivo como terapéutico de las porfirias cutáneas. Dado que las porfirinas absorben energía lumínica, no solo en el espectro UV sino también luz visible (especialmente alrededor de los 400 nm); la exposición a la luz desencadena reacciones fototóxicas que resultan en quemazón, eritema, edema, formación de ampollas o vesículas, fragilidad cutánea, erosiones, cicatrices, alteraciones pigmentarias, y en casos crónicos engrosamiento, esclerosis o cambios similares a los del foto envejecimiento (20).

Una estrategia de fotoprotección eficaz debe incluir múltiples componentes. En primer lugar, barreras físicas como ropa protectora (tejidos densos, mangas largas, pantalones largos), sombreros de ala ancha, guantes y protección para las áreas más expuestas como manos, cara, antebrazos resultan básicas. En segundo lugar, evitar exposición solar durante las horas de máxima irradiación (10 a.m. a 3 p.m.), buscar sombra, usar filtros en ventanas (coches, casas) para bloquear luz visible/UV, y ser consciente de la reflexión solar por superficies como agua, concreto, arena, nieve (21).

En cuanto a los protectores solares, las recientes investigaciones han señalado que no todos los productos disponibles brindan la protección necesaria para los pacientes con porfirias. En particular, los filtros que bloquean solo UVB/UVA pueden ser insuficientes, pues la luz visible puede también activar porfirinas. Un estudio reciente mostró que para la protoporfiria eritropoyética se desarrolló un índice denominado “porphyrin protection factor” (factor de protección contra porfirina) que considera el espectro de absorción de la protoporfirina IX, y se identificaron productos cosméticos (bases, polvos,

maquillajes) que proporcionan protección significativamente mayor que protectores solares convencionales, incluso con dosis pequeñas (22).

Estudios de hábitos recientes con pacientes porfíricos muestran que la eficacia de protección percibida es el criterio más importante al elegir un fotoprotector, seguido de la facilidad de uso, costo y disponibilidad. Sin embargo, existe una gran variación en el uso real de productos etiquetados específicamente para protección contra luz visible; según una encuesta reciente, el 56% de pacientes con porfiria utilizaba estos productos, frente al 11% en pacientes con otras fotosensibilidades. También se reportan descontentos por irritaciones, textura, aspecto cosmético y dificultad para aplicar de modo adecuado (23).

Además de medidas externas, en PCT el tratamiento de los factores subyacentes (como sobrecarga de hierro hepático, infecciones por hepatitis C, uso de estrógenos) es esencial para disminuir la acumulación de porfirinas y, por lo tanto, reducir la necesidad de fotoprotección extrema o su intensidad. Por ejemplo, un estudio reciente demostró que el uso de antivirales directos para hepatitis C (ledipasvir/sofosbuvir) en pacientes con PCT más hepatitis C vacuna clínica y bioquímicamente la porfiria, sin necesidad de flebotomías u otros tratamientos adicionales (24).

Finalmente, investigaciones recientes han explorado nuevas formulaciones de fotoprotectores que integran filtros que cubren espectros más amplios, incluidos filtros para luz visible alta energía, así como combinaciones de maquillaje con protección, y desarrollo de métodos estandarizados para evaluar la protección contra luz visible. También se están utilizando tratamientos estéticos y reparadores (como láseres fraccionados, luz pulsada intensa, CO₂) para mejorar las secuelas cutáneas una vez que la enfermedad está controlada, aunque estos no reemplazan la necesidad de fotoprotección. Un ejemplo reciente es un caso de PCT con cicatrización severa tratado con combinación de láser Er: YAG fraccionado, IPL y láser de CO₂, que mejoró textura, pigmentación y visibilidad de las cicatrices (25).



CONCLUSIÓN

En conjunto, estas porfirias cutáneas comparten que la exposición solar (y luz visible) actúa como desencadenante del daño cutáneo, porque las porfirinas acumuladas absorben la radiación, se activan, y liberan radicales que lesionan la piel. Pero difieren en rapidez de aparición del síntoma, gravedad, edad de inicio, permanencia del daño, y posibilidad de complicaciones. La fotoprotección es esencial y los tratamientos farmacológicos no reemplazan la necesidad de evitar la luz visible.

REFERENCIAS

1. Makiko Yasuda BC,RJD. PubMed. [Online].; 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594473/>.
2. Amy K. Dickey RKL,MB. PubMed. [Online].; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37540847/>.
3. Ulrich Stölzel MO,DS. PubMed. [Online].; 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085196/>.
4. Nicolás Herмосilla B GDTMM. SciELO. [Online].; 2018. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872018000800943&script=sci_arttext&tlng=en.
5. Manisha Balwani ea. PubMed. [Online].; 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23016163/>.
6. Porika Saikrishna ea. PubMed. [Online].; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38576642/>.
7. Sean Rudnick ea. PubMed. [Online].; 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741761/>.
8. U Urbanski JF,NN. PubMed. [Online].; 2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26669872/>.
9. Angélica L. Erwin RJD. PubMed. [Online].; 2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685241/>.
10. Ulrich Stölzel MO,DS. PubMed. [Online].; 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085196/>.
11. Dawe R. PubMed. [Online].; 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152226/>.
12. Jordi To-Figueras ea. PubMed. [Online].; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38717058/>.
13. Josefina Mistegård ea. PubMed. [Online].; 2025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41025764/>.
14. Rebecca K. Leaf AKD. PubMed. [Online].; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39644053/>.
15. Brittany C Kunz ea. PubMed. [Online].; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226294/>.



16. Ida M. Heerfordt ea. PubMed. [Online].; 2023. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37052136/>.
17. Ali Kahila ea. PubMed. [Online].; 2020. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728454/>.
18. Bruce Wang ea. PubMed. [Online].; 2023. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36642627/>.
19. Petrides PE. PubMed. [Online].; 2022. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35885523/>.
20. Takashi Teramura ea. PubMed. [Online].; 2018. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266358/>.
21. RPE Sarkany JDP. PubMed. [Online].; 2024. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38813949/>.
22. Ulrich Stölzel TS,IK. PubMed. [Online].; 2021. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185109/>.
23. David Bajek ea. PubMed. [Online].; 2025. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40546020/>.
24. Herbert L. Bonkovsky ea. PubMed. [Online].; 2023. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811718/>.
25. Chelsea E. Kesty KRK. PubMed. [Online].; 2025. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40167326/>.