

Akutte porfyrisygdomme

STATUSARTIKEL

Niels Erik Petersen & Axel Brock

Porfyrisygdommene er metabolisk og biokemisk relateret til biosyntesen af h em, der ud over at indg a i h emoglobin og myoglobin ogs a indg ar i cytokromerne og i enzymerne peroxidase og katalase. H em er udviklingsm essigt et gammelt molekyle, som findes i alle eukaryote og i de fleste prokaryote celler. Syntesen af h em starter og slutter i mitokondrierne. Hvert af de otte trin i syntesen er katalyseret af et specifikt enzym. Nedsat aktivitet af et af disse kan medf ore en porfyrisygdom (Fig. 1).

Klassifikation af porfyrisygdomme

Porfyrisygdommene har siden  rhundredets begyndelse v eret genstand for forskellige – ofte indbyrdes modstridende – klassifikationsfors og, som overvejende har v eret baseret p a kliniske forl bsformer kombineret med p avisning af forskellige metabolitter i urin og f eces. Den nugældende klassifikation (1) er baseret p a aktuel enzymdefekt, organlokalisering og klinisk forl bsform og fremg ar af Tabel 1. Opdelingen i akutte og ikke-akutte porfyrier refererer til forekomsten af episoder med bl.a. abdominalsmerter, perifer neuropati og mental dysfunktion ved de akutte former (skyldes bl.a. ophobning af 5-aminol evulinat [ALA], der er en strukturel analog til neurotransmitteren 4-aminobutyrat [GABA]). Ved b ade akutte og ikke-akutte porfyrier kan der forekomme fototoksiske hudmanifestationer, der skyldes ophobning af porfyriinderivater i huden. I praksis omfatter de akutte porfyrier sygdommene akut intermitterende porfyri (AIP), heredit r koproporfyri (HCP) og variegat porfyri (VP), idet de  vrige er ekstremt sj eldent forekommende.

Hyppighed

AIP anses for at v ere den hyppigst forekommende akutte porfyrisygdom her i landet. Antallet af anl egsb erere i Danmark kendes ikke, men estimerer af hyppigheden i Finland (2) og Frankrig (3) baseret p a unders ogelser af PBG-deaminaseaktivitet i erythrocytlysater fra bloddonorer tyder p a, at frekvensen er mindst 1:2.000. Kun 10-20% heraf vil nogensinde f a kliniske symptomer. Hyppigheden af HCP og VP i Danmark kendes ikke.

Symptomer

Ved langt de fleste akutte porfyrianfald ses voldsomme abdominalsmerter, ofte ledsaget af opkastninger og obstipation (4). I mere end halvdelen af tilf eldene forekommer neu-

ropsykiatriske symptomer som kraftneds ettelse og smerter i ekstremitetsmuskulaturen, pareser og evt. psykoser. I ca. 15% af tilf eldene er anfaldene ledsaget af epileptiske anfald og par estasier. I en del tilf elde ses takykardi og/eller arteriel hypertension. Af og til ses moderat temperaturforh ojelse og leukocytose. De fleste porfyrianfald remitterer spontant i l obet af nogle dage, men et mindre antal patienter udvikler i relation til anfaldet irreversible neurologiske udfaldssymptomer svarende til en akut polyradiculitis.

Gennem de senere  r er der publiceret en r ekke tilf elde af prim r hepatocellul r cancer hos patienter med akut porfyri. S aledes synes helt op til 25% af patienterne med AIP i Nordsverige at udvikle denne sj eldne type af cancer (5). Dette har i Sverige fundamentalt  ndret h andteringen af disse patienter, som nu f olges regelm essigt med et kontrolprogram, som har til form al at forebygge porfyriattakker og at afsl ore komplikationer p a et tidligt tidspunkt, hvor muligheden for intervention er optimal (5). I en ny dansk/svensk registerunders ogelse bekr eftes denne overhyppighed af hepatocellul rt karcinom hos patienter med AIP og hos patienter med den ikke-akutte porfyriform, porphyria cutanea tarda (6). Ogs a hos patienter med heredit r koproporfyri (7) og variegat porfyri (8) er der beskrevet tilf elde af prim rt hepatocellul rt karcinom. En mulig forklaring p a den  gede forekomst af hepatocellul rt karcinom hos patienter med akut porfyri er den  gede akkumulering af porfyrimetabolitter, som kan for arsage en endogen produktion af karcinogene substanser via autooxidering af ALA (9).

Genetiske faktorer

Porfyrisygdommene arves autosomt dominant (bortset fra de to yderst sj eldne, recessivt arvelige porfyriformer amino-

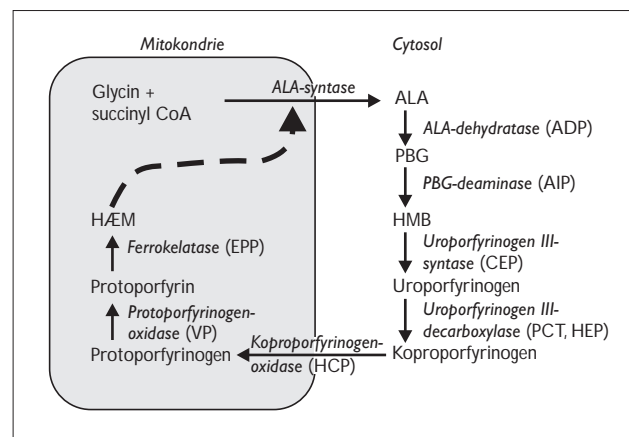


Fig. 1. H emsyntesevejen. De involverede enzymer er angivet med kursiv og de relaterede porfyrisygdomme med forkortelse i parentes. ALA: 5-aminol evulinat, HMB: Hydroxy methyl bilan, PBG: Porphobilinogen, ADP: Aminol evulinat dehydratase-porfyri, AIP: Akut intermitterende porfyri, CEP: Kongenit erythropoietisk porfyri, PCT: Porphyria cutanea tarda (og den homozygote form, HEP: Hepato-erythropoietisk porfyri), HCP: Heredit r koproporfyri, VP: Variegat porfyri, EPP: Erythropoietisk protoporfyri.

Antaget den 15. september 1999.

Odense Universitetshospital, afdeling KKA, klinisk biokemi, Viborg Sygehus, klinisk biokemi.

Det Danske Porfyricenter, som foruden de to ovenfor anf orte klinisk biokemiske afdelinger, omfatter f olgende afdelinger p a Odense Universitetshospital: Afdeling KKA, klinisk genetik, endokrinologisk afdeling M og dermatologisk afdeling I.

lævulinat dehydratase-porfyri og kongenit erythropoietisk porfyri, som ikke omtales yderligere i denne artikel). Hvis der er mutationer i den ene allel på locus for et af hæmsyntesevejens enzymer, er resultatet ofte, at genproduktet fra denne allel ikke har fuld aktivitet. Dette disponerer personen for porfyrisygdom, men selv mutationer, som medfører en stærkt nedsat aktivitet af et af disse enzymer behøver ikke nødvendigvis at medføre symptomer.

Generne for alle de i hæmsyntesen involverede enzymer er klonede gennem de sidste ti år (Tabel 1). I enkelte områder af verden har man befolkningsgrupper med fælles genetisk ophav, hvor porfyri næsten altid er forårsaget af den samme mutation (eng. *founder effect*). Dette kendes ved akut intermitterende porfyri i befolkningen i Nordsverige (10) og ved variegat porfyri hos sydafrikanere (11). De fleste tilfælde af de enkelte porfyrisygdomme forårsages imidlertid af en lang række forskellige mutationer, således at hver familie i princippet har hver sin mutation, såkaldt »private« mutationer.

Udløsende faktorer

Hos den disponerede patient kan et porfyrianfald udløses af en række forskellige faktorer som faste, stress, endogene hormonsvingninger, alkohol i større mængder og visse lægemidler. De involverede mekanismer er ikke endeligt afklaret, men et fælles træk synes at være en induktion af cytokrom P450 med deraf følgende øget behov for hæg. En øget hæmsyntese vil, såfremt enzymaktiviteten i et af trinene er reduceret, bevirke en ophobning af en eller flere metabolitter. Ved arvelig disposition for akut intermitterende porfyri vil der således pga. den nedsatte porfobilinogen (PBG)-deaminaseaktivitet forekomme en ophobning af PBG og ALA. Ved arvelig disposition for koproporfyri og variegat porfyri vil der på samme måde kunne forekomme en ophobning af koproporfyriinogen og protoporfyriinogen, som begge nedsætter aktiviteten af PBG-deaminase med deraf følgende sekundær ophobning af PBG og ALA. Mange forskellige lægemidler er rapporteret at virke porfyriogent. For en oversigt over, hvilke lægemidler, der menes at kunne fremkalde porfyrianfald, og hvilke lægemidler der erfaringsmæssigt ikke gør det, henvises til den seneste liste (12). En tilsvarende liste

ajourføres af »Det Danske Porfyricenter« og forventes tilgængelig via Internettet fra foråret 2000.

Diagnostik

Ved akutte anfald

Diagnosen akut porfyri (AIP, HCP, VP) er baseret på familieanamnese, kliniske symptomer og påvisning af forøget udskillelse af ALA og PBG i urinen. ALA og PBG bør altid bestemmes kvantitativt, idet kvalitativ påvisning af PBG i urinen ved hjælp af Ehrlichs aldehydeagens kun er positiv, såfremt koncentrationen af PBG er større end ca. 100 µmol/l (referenceværdier: ALA < 40 µmol/døgn, PBG < 15 µmol/døgn). Normal udskillelse af ALA og PBG i urinen udelukker porfyrisygdom som årsag til patientens symptomer. Da behandlingen af et akut porfyrianfald er uafhængig af, om det drejer sig om AIP, HCP eller VP, kan denne baseres alene på kvalitativ bestemmelse af U-ALA og U-PBG. Efterfølgende suppleres med bestemmelse af porfyriudskillelsesmønstret i urin og – ved mistanke om HCP eller VP – i fæces. Nedsat aktivitet af PBG-deaminase i erythrocytter understøtter diagnosen AIP.

Uden for anfald

AIP: Mindre end 20% af personerne med arvelig disposition for AIP har uden for anfald forøget udskillelse af ALA og PBG. Under forudsætning af normal erythrocytaldersfordeling, udelukker normal aktivitet af PBG-deaminase i erythrocyterne, medmindre det drejer sig om en af de meget sjældne mutationer i exon 1, arvelig disposition for AIP. Såfremt familiens mutation er kendt, baseres undersøgelsen for arvelig disposition for AIP på molekylærgenetiske principper.

HCP: Antallet af personer med arvelig disposition for HCP, der uden for anfald har forøget koproporfyriudskillelse i urin og/eller fæces, kendes ikke. Såfremt familiens mutation er kendt, baseres undersøgelsen for arvelig disposition for HCP på molekylærgenetiske principper.

VP: Kun få personer med arvelig disposition for VP har uden for anfald forøget udskillelse af protoporfyri i fæces. Såfremt familiens mutation er kendt, baseres undersøgelsen

Tabel 1. Porfyrisygdommens inddeling, arvegang, kromosomale placering, genstruktur og hovedklasser af symptomer.

Porfyrisygdom	Afficeret enzym	Arvegang	Genlokalisering	Genstruktur	Symptomer	
					neurologiske	kutane
<i>Akutte, hepatiske</i>						
Aminolævulinat dehydratase-porfyri	5-ALA dehydratase	AR	9q34	13 kb, 13 exons	+	+
Akut intermitterende porfyri	PBG-deaminase	AD	11q24.1-24.2	10 kb, 15 exons	+	
Arvelig koproporfyri	Koproporfyriinogenoxidase	AD	3q12	14 kb, 7 exons	+	(+)
Variegat porfyri	Protoporfyriinogenoxidase	AD	1q21-23	4,7 kb, 13 exons	+	(+)
<i>Ikke akutte, hepatiske</i>						
Porphyria cutanea tarda	Uroporfyriinogen III-decarboxylase	Kompleks*)	1p34	3 kb, 10 exons		+
<i>Ikke akutte, erythropoietiske</i>						
Erythropoietisk protoporfyri	Ferrokelatase	AD	18q21.3	45 kb, 11 exons		+
Kongenit erythropoietisk porfyri	Uroporfyriinogen III-syntase	AR	10q25.2-26.3	45 kb, 10 exons		+

AR: autosomal recessiv; AD: autosomal dominant.

*) Kun en del af patienterne med PCT har mutationer i uroporfyriinogen decarboxylase-genet, resten er »sporadisk« optrædende. Patienter med hepatoporphyrinogenoxidase-porfyri er homozygote for mutationer i uroporfyriinogen decarboxylase-genet.

for arvelig disposition for VP på molekylærgenetiske principper.

Molekylærgenetisk udredning

Kendskab til sygdommens genetiske grundlag har afgørende betydning for valg af metode til den molekylærgenetiske diagnostik. Såfremt familiens mutation ikke er kendt, er det vigtigt, at de molekylærgenetiske undersøgelser udføres på en proband med så klare og entydige symptomer/biokemiske fund som muligt. Sygdommen udviser stor allelheterogenitet, og som i andre undersøgte befolkninger har vi i den danske befolkning kun i få tilfælde fundet ubeslægtede AIP-familier med samme mutation i PBG-deaminasegenet. Det er derfor nødvendigt a priori at gå ud fra, at en ny familie har sin egen »private« mutation i det relevante gen.

Påvisning af »private« mutationer kræver i princippet af søgning af hele genet, da man ikke på forhånd kan udpege et område af genet, som med særlig sandsynlighed indeholder en sygdomsrelateret mutation. Til afsøgning af hele genområdet for mutationer er der i det væsentlige to fremgangsmåder: Enten direkte sekventering af genet eller påvisning af allelvariationer med anvendelse af en »screeningsteknik« efterfulgt af sekventering af et eller nogle få områder af genet udpeget med »screeningsteknikken«. Ved anvendelse af denne strategi reduceres sekventeringsarbejdet meget væsentligt, hvilket er af stor betydning, da sekventering udgør et nåleøje for de fleste laboratorier. Ved Det Danske Porfyrcenter foretages »genscreening« med denaturerende gradient gel-elektroforese (DGGE)-teknikken (13) til mutationsundersøgelse af DNA fra patienter, hos hvem man mistænker AIP, hereditær koproporfyri, porphyria cutanea tarda og variegat porfyri.

Behandling og monitorering

Generelt anvendes kun medikamenter, der vides ikke at kunne fremkalde porfyrianfald. For at supprimere glukoneogenesen gives under anfald isoton glukoseopløsning i.v. (3-4 l/døgn). Mod smerter gives pethidin eller morphfin. Ved sværere anfald kan anvendes hæmarginat, der via negativ feedback hæmmer hæmsyntesens første trin. Effekten af den givne behandling kan evt. følges ved måling af indholdet af ALA og især PBG i urinen. En del patienter kan også selv lære at håndtere mindre porfyrianfald ved peroral indtagelse af glukoseholdige væsker.

På grund af den forøgede forekomst af hepatocellulært karcinom hos disse patienter anbefaler nogle (5) årlig UL-scanning af leveren og eventuelt måling af alfaføtoprotein i serum fra 55-års-alderen.

Håndtering af porfyrisygdomme i Danmark

De akutte porfyrisygdomme hører til blandt de sjældne metaboliske sygdomme. Som en konsekvens heraf blev »Det Danske Porfyrcenter« etableret omkring 1990 med det formål at samle den biokemiske og molekylærbiolegiske diagnostik og herved sikre tilstrækkelig kompetence og erfaringsgrundlag.

Centeret har siden da udviklet sig og omfatter i dag kli-

nisk biokemisk afdeling, Viborg Sygehus (metabolitter og enzymer) og en række afdelinger på Odense Universitetshospital: Afdeling KKA, klinisk biokemi (molekylærbiolegisk diagnostik) og klinisk genetik (genetisk rådgivning), endokrinologisk afdeling M (diagnostik, behandling og rådgivning vedrørende medikamenter) og dermatologisk afdeling I (diagnostik og behandling af kutane porfyrier).

I DNA fra 31 familier henvist til centeret på mistanke om akut porfyrisygdom fandtes hos 60 personer mutation i PBG-deaminasegenet (15 forskellige mutationer), mens tre havde mutation i koproporfyriinogen-oxidasegenet (to forskellige mutationer). Mange af de karakteriserede mutationer er kun eller først påvist i DNA fra de danske probander. Ud over diagnostik og behandling af akutte og ikke-akutte porfyrisygdomme kan centeret tilbyde kontakt til andre specialkyndige kolleger.

Centerets forskning, som foregår i samarbejde med forskere i udlandet, omfatter bl.a. udvikling af nye biokemiske og molekylærgenetiske metoder til diagnostik af de forskellige porfyrisygdomme, studier af genotype-fænotyperelationer på enzymniveau, cellulært niveau og i relation til det kliniske forløb samt studier af porfyrisygdommens patogene genetiske forhold.

Reprints: *Niels Erik Petersen*, afdeling KKA, klinisk biokemi, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: nep@dou.dk

Litteratur

- Moore MR, McColl KEL, Rimington C, Goldberg A. I: Wintrobe MM, ed. Disorders of Porphyrin Metabolism. New York: Plenum Medical Book Company, 1987: 119.
- Mustajoki P, Kauppinen R, Lannfelt L, Lilius L, Koistinen J. Frequency of low erythrocyte porphobilinogen deaminase activity in Finland. *J Intern Med* 1992; 231: 389-95.
- Nordmann Y, Puy H, Da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C et al. Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *J Intern Med* 1997; 242: 213-7.
- Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. I: Scriver CA, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.
- Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1996; 240: 195-201.
- Linnet MS, Gridley G, Nyrén O, Mellekjær L, Olsen JH, Keehn S et al. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 1010-5.
- Andant C, Puy H, Deybach JC, Soule JC, Nordmann Y. Occurrence of hepatocellular carcinoma in a case of hereditary coproporphyria. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1389-90.
- Germanaud J, Luthier F, Causse X, Kerdraon R, Grossetti D, Gargot D et al. A case of association between hepatocellular carcinoma and porphyria variegata. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 671-2.
- Battle AM. Porphyrins, porphyrias, cancer and photodynamic therapy - a model for carcinogenesis. *J Photochem Photobiol B* 1993; 20: 5-22.
- Lee JS, Anvret M. Identification of the most common mutation within the porphobilinogen deaminase gene in Swedish patients with acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10912-5.
- Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, Ziman M, Corrigan AV, Roberts AG et al. A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegated porphyria. *Nat Genet* 1996; 13: 95-7.
- Moore MR, Hift RJ. Drugs in the acute porphyrias - toxicogenetic diseases. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1997; 43: 89-94.
- Nissen H, Petersen NE, Mustajoki S, Hansen TS, Mustajoki P, Kauppinen R et al. Diagnostic strategy, genetic diagnosis and identification of new mutations in intermittent porphyria by denaturing gradient gel electrophoresis. *Hum Mutat* 1997; 9: 122-30.