

# Porfyri

## Symptomer – diagnostisering – behandling

**P**ORFYRI er en samlebetegnelse på en gruppe sjeldne, metabolske sykdommer som i hovedsak er arvelige. Det finnes åtte forskjellige porfyrisykdommer, av disse er seks påvist i Norge.

Hver av dem forårsakes av en bestemt enzymatisk defekt i hemesyntesen som fører til opphoping og økte mengder porfyriner og porfyrinforstadier i urin, blod og feces.

Av **AASNE KARINE AARSAND** og **SVERRE SANDBERG**, Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS), Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssjukehus.

Artikkelen er basert på et kapittel i boka "Klinisk biokjemi og fysiologi" av **TOR-ARNE HAGVE** og **JENS PETTER BERG** (red.) som kommer i ny utgave våren 2011.

Sollys er direkte eller indirekte ansvarlig for å opprettholde alle former for liv på jorden. Planter absorberer sollyset og omdanner det til energi i form av karbohydrater, og karbondioksyd omdannes til oksygen, som er nødvendig for alle former for høyerestående liv. Sentralt i hele denne prosessen er et molekyl som inneholder porfyrin, nemlig klorofyll. Porphyrinmolekylet er en tetrapyrrol som består av fire monopyrrolringer bundet sammen med metenbroer (figur 1). Også i menneskekroppen er porfyrinstrukturen helt sentral, nemlig i form av heme som består av en porfyrinring koblet sammen med jern, og utgjør i denne formen basis for både hemoglobin og myoglobin. Heme er også en essensiell del av molekyler som beskytter cellene mot toksiske oksygenderivater (katalase og peroksydase). I tillegg deltar det i respirasjonsskjeden (mitokondrielle cytochromer) og medvirker til at oksygenet blir brukt og karbondioksyd dannet.

### En diagnostisk utfordring

Betegnelsen porfyri kommer av det greske ordet porphuros som betyr purpur, og

henviser til den rødlige fargen på urinen som kan sees hos mange porfyripasienter.

De fleste porfyrisykdommene arves autosomt dominant, og diagnostikken er basert både på biokjemiske analyser av blod, urin og feces, samt DNA-undersøkelse av relevante gener. Siden symptomene på porfyri kan være generelle og forekomme ved en rekke andre tilstander, kan diagnostikken by på utfordringer. I tillegg er både kliniske funn og biokjemiske utfall til dels overlappende mellom de forskjellige porfyrisykdommene, og samme symptomer forårsaket av forskjellig type porfyrisykdom, krever ulik behandling.

### Biokjemi

Hemesyntesen er en meget komplisert og velregulert prosess, og heme syntetiseres i alle kroppens celler bortsett fra i modne erytrocytter. Den startes og avsluttes i mitokondriene, men store deler av syntesen er lokalisert til cytosol (figur 1). Hemeproduksjonen reguleres av det første enzymet i hemesyntesen, ALA-syntase (ALAS). ALAS har kort halveringstid og

endringer inntreffer derfor raskt. Heme i seg selv har en hemmende effekt på ALAS-syntesen, ved at det destabiliserer ALAS mRNA, mens en rekke medikamenter fører til induksjon av ALAS i lever. I forskjellige organ er det i tillegg ulike enzymer som er hastighetsbegrensende for porfyrisyntesen. En defekt i enzymet porfobilinogen-deaminase (PBG-deaminase) vil derfor føre til opphoping av  $\delta$ -aminolevulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG) i leveren, men ikke i erytroid vev. Tilsvarende vil en defekt i ferrokelatase føre til opphoping av protoporfyrin i erytroid vev, men kun i liten grad (om noen) i leveren.

### Åtte ulike sykdommer

Porfyriene kan inndeles ut fra symptomer i såkalte akutte og kutane (i hud) porfyrisykdommer. De akutte porfyrisykdommene er karakterisert av anfall i form av magesmerter, nevrologiske og psykiske symptomer. Anfallet kan utløses av en rekke medikamenter, stress, hormonelle faktorer eller faste. De kutane symptomene arter seg enten som fotosensitivitet i form av hudsmertor og forbrenninger, eller som sårbar hud og blærer på lyseksponerte områder. Type symptomer og alvorlighetsgrad avhenger av hvilken type porfyri som forekommer, og hvor alvorlig sykdommen er hos den enkelte.

#### Kun akutte symptomer:

ALA-dehydratase mangel (ALA-D mangel).

Akutt intermitterende porfyri (AIP).

#### Både akutte og kutane symptomer:

Porphyria variegata (PV).

Hereditær koproporfyrin (HCP).

**Kun kutane symptomer:**

Erytropoietisk protoporfyri (EPP).  
 Porphyrin cutanea tarda (PCT).  
 Kongenital erytropoietisk porfyri (CEP).  
 X-bundet dominant erytropoietisk protoporfyri

Under følger en omtale av de hyppigst forekommende porfyrisykdommene. I tabell 1 er det en oversikt over hvilke metabolitter som akkumuleres i erythrocytter eller som skilles ut i urinen og i feces.

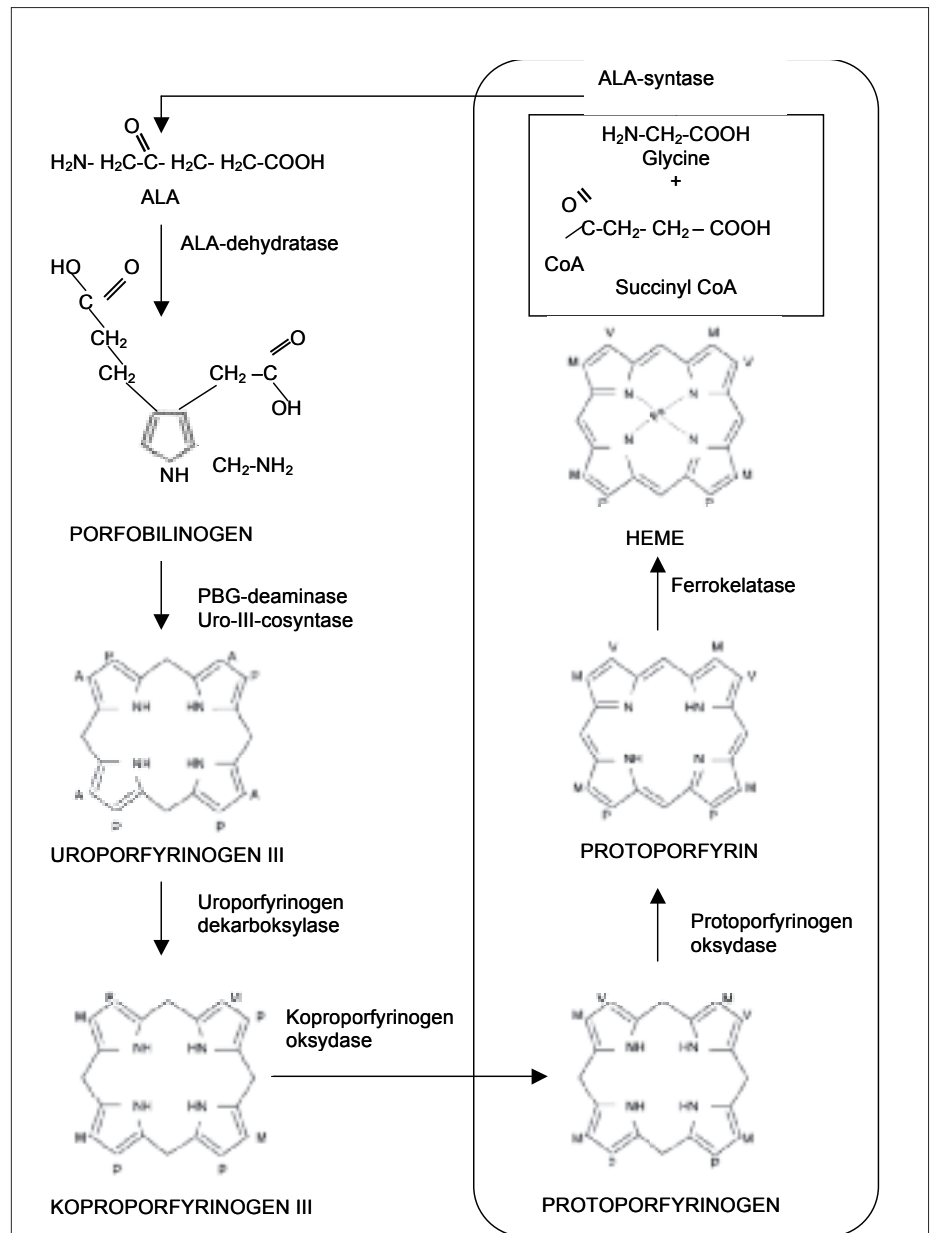
**Akutt intermitterende porfyri (AIP)**

De fleste anleggsbærerne av AIP har nedsett aktivitet av enzymet PBG-deaminase i erythrocytter. Sykdommen arves autosomalt dominant, og er relativt hyppig i de skandinaviske landene, med en prevalens på rundt 10 av 100 000. I Norge er i underkant av 30 ulike mutasjoner påvist. Kun 10 - 20 prosent av de som er genetisk disponert, vil få symptomer.

Symptomene utløses av fysisk og psykisk stress, faste, hormonelle faktorer og en rekke medikamenter. Det er svært sjeldent med symptomer før puberteten. Det vanligste symptomet er magesmerter. Nevrologiske og psykiske symptomer er også relativt vanlige. Kramper kan være forårsaket av hyponatremi, og elektrolyttforstyrrelser kan være uttalt. Forløpet av et porfyrianfall er høyst variabelt, og det kan vare fra timer til uker/måneder.

Diagnosen kan være vanskelig å stille, og man må ofte analysere flere prøvesett. Mellom anfallene vil omtrent to tredjedeler av anleggsbærerne skille ut økte mengder av ALA og PBG i urinen, mens en tredjedel har normale verdier. Under et kraftig AIP-anfall vil PBG-utskillelsen i urin alltid stige. Urinprøve for å påvise økt utskillelse PBG bør derfor taes under, eller like etter, et anfall.

Alle AIP-pasienter blir genetisk undersøkt for å kartlegge familiens mutasjon med tanke på sikker diagnostikk av friske familiemedlemmer (presymptomatisk diagnostikk). Hos pasienter med biokjemisk klar AIP vil en med dagens teknikk kunne påvise en sikker mutasjon hos cirka 95 prosent.



**Figur 1**

Hemesyntesen starter ved at suksinyl-CoA og glysin danner  $\delta$ -aminolevulinsyre (ALA) i mitokondriene. To molekyler ALA kondenseres til porfobilinogen (PBG) utenfor mitokondriene. Uroporphyrinogen I dannes fra fire PBG-molekyler, og endres deretter til uroporphyrinogen III, som omdannes via flere steg til koproporphyrinogen III. Koproporphyrinogen transporteres inn i mitokondriene, og omdannes til protoporfyriinogen og deretter til protoporfyriin. Heme dannes ved at jern inkorporeres i protoporfyriin. De ulike porfyrisykdommene skyldes enzymatiske defekter: ALA-dehydratase-mangel (defekt i ALA-dehydratase), akutt intermitterende porfyri (defekt i PBG-deaminase), kongenital erytropoietisk porfyri (defekt i uroporphyrinogen III cosynthase), porphyria cutanea tarda (defekt i uroporphyrinogen dekarboksylase), hereditær koproporfyri (defekt i koproporphyrinogen oksydase), porphyria variegata (defekt i protoporfyriinogen oksydase), erytropoietisk protoporfyri (defekt i ferrokelatase). Forkortelser: N = nitrogen. Sidekjedder: M = metyl, V = vinyl, P = propyl.

**Tabell 1**

**Utskillelse av porfyriener og porfyriforstadier ved de vanligste porfyrisykdømmene**

Den metabolitten som står øverst ved hver sykdom er den det skiller ut relativt mest av, men mengde utskilte metabolitter varierer mye mellom pasienter med samme sykdom. Ved HCP og PV er utskillelsen av ALA og PBG i urin som oftest normal mellom anfall.

	Erytrocytt	Urin	Feces
<b>Akutt intermitterende porfyri (AIP)</b>		PBG ALA Uroporfyri Koproporfyri	Koproporfyri Protoporfyri
<b>Porphyria variegata* (PV)</b>		PBG ALA Uroporfyri Koproporfyri	Protoporfyri Koproporfyri
<b>Hereditær koproporfyri (HCP)</b>		PBG ALA Koproporfyri	Koproporfyri
<b>Porphyria cutanea tarda (PCT)</b>		Uroporfyri Heptaporfyri	Uroporfyri Koproporfyri
<b>Erytropoietisk protoporfyri (EPP)</b>	Fritt protoporfyri		Protoporfyri

\*PV har karakteristisk plasmafluoresens med emisjonsmaksimum på 626-628 nm, som brukes til å skille PV fra HCP og AIP.

### Porphyria variegata (PV)

Ved porphyria variegata, som skyldes en defekt i enzymet protoporfyrirogen oksydase, kan pasientene ha både akutte og kutane symptomer. Sykdommen arves autosomt dominant. De akutte symptomene kan klinisk ikke skiller fra AIP, og de kutane symptomene kan ikke skiller fra porphyria cutanea tarda (PCT). Pasienter som har akutte anfall vil i 80 prosent av tilfellene også ha hudsymptomer. Sykdommen er spesielt hyppig i Sør-Afrika, men PV er påvist i flere slekter i Norge også.

I akutt stadium påvises opphopning av ALA og PBG i urinen, samt et karakteristisk fluoresensspektrum i plasma. Enzymet protoporfyrirogen oksydase har hos affiserte redusert aktivitet, men enzymanalysen er teknisk krevende og brukes

ikke i rutinediagnostikk. De fleste med latent sykdom vil også ha økt mengde plasmafluoresens og diagnostiseres sikkert med DNA-undersøkelse.

### Hereditær koproporfyri (HCP)

HCP skyldes en defekt i enzymet koproporfyrirogen oksydase, og arves autosomt dominant, men forekommer relativt sjeldent både i Norge og i verden forøvrig. HCP kan som PV ha både kutane og akutte symptomer, men hudsymptomer alene forekommer sjeldent. Diagnosen stilles ved å undersøke fluoresensspektrum i plasma og ved påvisning av økt utskillelse av koproporfyri og invertert koproporfyri III:I ratio i feces.

### Behandling av akutte porfyrisykdømmene

Pasienter med akutte porfyrier, uansett hvilken (AIP, HCP eller PV), behandles på samme måte. Det viktigste er å forebygge anfall. Det gjøres ved at pasientene har et regelmessig levesett, at de unngår unødvendig faste og at de får rask behandling hvis det skulle oppstå infeksjoner. Det er svært viktig å kontrollere at alle medikamenter pasientene får kan brukes ved akutt porfyrisykdom.

De akutte symptomene behandles i første rekke ved økt inntak av karbohydrater, enten peroralt eller intravenøst, alternativt gis et hemedivat som hemmer porfyriensyntesen. Hos noen få pasienter er levertransplantasjon blitt utført med så langt gode resultater.

### Porphyria cutanea tarda (PCT)

PCT er den vanligste av alle porfyrisykdømmene. Prevalensen i Norge er cirka 10 per 100 000, og den årlige insidensen i Norge har de siste årene vært cirka én per 100 000 innbyggere. PCT forårsakes av redusert aktivitet av enzymet uroporfyrirogen dekarboksylase (UROD), og den nedsatte enzymaktiviteten fører til redusert dekarboksylering av uroporfyrirogen. Man får dermed opphopning av primært uroporfyri (med åtte karboksylsidekjeder) og heptaporfyri (med syv karboksylsidekjeder). Overskuddet av porfyriener dannes i hovedsak i leveren, men transporteres blant annet ut i huden. Her eksiteres porfyriener av lys med bølglengde rundt 400 nm, og det blir dannet toksiske oksygenforbindelser som ødelegger vevsstrukturer i den umiddelbare nærhet av porfyriener. De fleste pasienter med PCT har en lett leveraffeksjon med økte verdier av ALAT, samt forhøyede jernlagre, og det sees generelt en økt forekomst av hemokromatose hos norske PCT-pasienter.

Symptomene kommer ikke umiddelbart etter lyseksponering, men pasienten merker at huden blir mer sårbar og det dannes væskefylte blærer. Hudsymptomene hos pasienter med PCT er iden-

tiske med symptomene ved PV og HCP (se over), det er derfor viktig at behandlingen ikke starter før diagnosen er klar. Behandling for PCT har nemlig ikke effekt ved PV eller HCP, men kan tvert i mot utløse anfall.

Diagnosen stilles ved å påvise økt mengde av uro- og heptaporfyriener i urin eller isokoproporfyri i feces (Tabell 1). Utskillelsen er forhøyet når pasienten har symptomer og normaliseres etter vellykket behandling, men det kan ta lang tid. Det finnes ulike typer porphyria cutanea tarda:

- Familiær PCT som arves autosomt dominant utgjør cirka halvparten av pasientene i Norge med PCT.
- Sporadisk, hvor genetisk arvegang ikke kan påvises.
- Toksik. Opptrer etter eksponering for arsenikk eller andre stoffer som virker hemmende på UROD-aktiviteten i lever.
- Ved dialysebehandling (porfyrimolekylene filtreres ikke over dialysemembranen).

Sporadisk og familiær PCT utløses av samme type faktorer; jernoverbelastning, østrogenbruk, leversykdom og alkoholbruk. Hos de som er genetisk disponert regner en med at kun 10-20 prosent vil få symptomatisk sykdom.

Det viktigste ved behandlingen er å fjerne jern ved tapping og derved nedsette produksjonen av porfyriener.

Alternativt kan pasienten få klorokin, som øker porfyriutskillelsen i urinen.

### Erytropoietisk protoporfyri (EPP)

EPP skyldes nedsatt aktivitet i det siste enzymet i hemesyntesen, ferrokelatase, som inkorporer jern i protoporfyri (se figur 1). Dette resulterer i opphoping av fritt protoporfyri i erytrocytter. Protoporfyri er bundet til globin, men frigjøres fra erytrocyttene til plasmaproteiner, som transporterer protoporfyri til andre organer i kroppen, blant annet hud og lever. Her lokaliseres det til lipidholdige strukturer og disse skades når porfyriener blir truffet av lys med bølge-

## Kasuistikk

En 31 år gammel kvinne innlegges etter noen dagers sykehistorie med hodepine, magesmerter og ryggsmarter. Hun er tidligere frisk og har ved innkomst normal klinisk status og normale biokjemiske analysesvar.

Pasienten blir inneliggende i avdelingen, og har vedvarende intenst sterke magesmerter med behov for morfin som smertestillende. Etter hvert utvikler hun uttalt hyponatremi og hypomagnesemi og hun blir svært slapp.

Etter 14 dagers sykehistorie uten diagnostisk avklaring blir det tatt prøver med tanke på porfyri. Undersøkelse av urin viser svært høye nivåer av ALA og PBG, forenlig med akutt porfyri. Videre undersøkelser viser nedsatt PBGD-aktivitet, økt mengde plasmaporfyriener med fluoresenstopp 618 nm, og lett økt protoporfyri i feces, forenlig med akutt intermitterende porfyri. Sekvensering av HMBS-genet påviser en kjent mutasjon (V215E), og ved nærmere samtale med pasienten viser det seg at hennes fars tante hadde kjent porfyrisykdom.

lengde omkring 400 nm.

EPP arves vanligvis autosomt dominant, men for å få symptomatisk sykdom må pasienten i tillegg til en mutasjon fra den ene av foreldrene, også arve en polymorfisme fra den andre av foreldrene som normalt er tilstede i ca 10 prosent av befolkningen. I sjeldne tilfeller skyldes EPP autosomal recessiv arvegang.

Fotosensitivitet oppstår i de første leveår, som oftest i form av smerte og solbrenthet i forbindelse med lyseksponering. Den mest fryktede komplikasjonen er leversvikt, men det forekommer sjeldent.

Ved EPP påvises økt mengde fritt protoporfyri i erytrocyttene. Det kan også påvises ved jernmangel og blyforgiftning, men da er det zink-protoporfyri som akkumuleres. Ved EPP vil også protoporfyri i feces som oftest være forhøyet. Behandlingen er å unngå sollys.

### Kongenital erytropoietisk porfyri (CEP)

Ved CEP fører en defekt i uroporfyri-nogen III cosyntasen til betydelig økt utskillelse av uroporfyri I i urinen. CEP gir svært sterk lysoverfølsomhet fra tidlige barneår. Sykdommen arves autosomt recessivt, og kun få tilfeller er beskrevet i Norden.

### NB! Rød urin

Diagnostikken ved porfyrisykdommer er ofte vanskelig siden de kliniske symptomene kan være uspesifikke. Pasienter som har gjentatte uforklarlige episoder med magesmerter, nevrologiske og psykiske symptomer og/eller lysoverfølsomhet, bør undersøkes for porfyrisykdom.

Det klassiske funnet er utskillelse av rød til rødbrun urin. Urinen kan i enkelte tilfeller først bli rødbrun etter at den har stått en stund i lys. Ved utredning med spørsmål om porfyrisykdom bør en derfor gjøre undersøkelser av både blod (fluoresensspektrum i plasma, porfyriener i erytrocytter og eventuelt enzym-og/eller DNA-undersøkelse), urin og feces. Tabell 1 gir en forenklet oversikt over hvilke metabolitter en finner ved de ulike porfyrisykdommene. Alt prøvemateriale må lyseskyttes, da lyseksponering kan gi falskt lave svar. Det er også viktig å avklare om pasienten har akutte symptomer, kutane symptomer eller begge, om prøvene er tatt i forbindelse med symptomer, og om det er kjent porfyrisykdom i familien. ■

Les mer om porfyri på nettsiden til Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS): [www.napos.no](http://www.napos.no)