

Mitotan som mulig årsag til akut intermitterende porfyri

Finn Edler von Eyben

KASUISTIK

Medicinsk Afdeling,
Orkdal Sygehus,
St. Olavs Hospital, Norge

Akut intermitterende porfyri (AIP) og adrenokortikalt karcinom er to sjældne sygdomme. Mitotan er et antineoplastisk medikament for patienter med adrenokortikalt karcinom – enten som førstevalgsbehandling for dem med metastaserende sygdom eller som adjuverende behandling for dem med stor risiko for postoperativt recidiv [1]. Mitotan har betydelige bivirkninger. Halveringstiden i blodet er op til seks måneder, og man kan ikke forcere udskillelsen af det absorberede mitotan. I sygehistorien beskrives en patient, der havde AIP og fik et langvarigt anfald af porfyri efter behandling med mitotan.

SYGEHISTORIE

En 54-årig kaukasid kvinde fik kvalme, mavesmerter, opkastninger og diare, efter at hun havde været behandlet med mitotan i 155 dage. Som 29-årig havde hun fået påvist AIP og en mutation af hydroxymethylbilansyntase (HMBS) R26H (allelvariant .0015 af HMBS, også kaldet porfobilinogendeaminase, EC 4.3.1.8) [2]. Mutationen er et diagnostisk kriterium for AIP, og nedsætter hos heterozygote AIP-patienter enzymaktiviteten af HMBS til det halve af det normale. Stimuleret aktivitet af aminolævulinsyresyntase øger produktionen af produkter i porfyrynsyntesen, såsom 5-δ-aminolævulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG), og den nedsatte HMBS-aktivitet medfører, at disse produkter ophobes i kroppen, hvilket anses for at være mekanismen bag anfald af AIP. Barbiturater, griseofulvin og østrogener provokerede anfald af porfyri, som varede op til en uge. Patienten røg to cigaretter om dagen, og rygning kan provokere anfald af porfyri [3]. Alligevel fik hun ikke nye anfald i de følgende 15 år. Herefter fik hun foretaget en ikke-radikal adrenalectomi for et lokaliseret adrenokortikalt karcinom og fik i efterforløbet adjuverende behandling med mitotan doseret 2-4 g dagligt. Plasmakonzentration af mitotan blev målt flere gange (Figur 1A) [4].

Efter 155 dages behandling med mitotan havde patienten fået 655 g. På dette tidspunkt blev hun dødsig og fik de nævnte gastrointestinale symptomer. Hendes symptomer modsvarede dem, hun havde oplevet under tidligere anfald. To dage senere blev behandlingen med mitotan standset. Resultatet af en klinisk undersøgelse var upåfaldende, og hun havde ikke feber eller andre tegn på infektion og inflammations-

tion. Urinen indeholdt forhøjede koncentration af ALA, PBG og porfyriener (Figur 1B), og urinporfyrienerne bestod hovedsagelig af uroporfyrin med et lille indslag af koproporfyrin. Det akutte anfald blev behandlet med daglige intravenøse infusioner af en 10% glukoseopløsning.

I løbet af de følgende fem måneder havde hun episoder med hypertension, hyponatræmi og akut nyresvigt, mens urinen havde fluktuerende grad af forhøjede koncentrationer af ALA, PBG og porfyriener. Derefter udvikledes der akut somnolens, ataksi og fleksionsparese af hånder, hænder og fingre, og hun fik supplerende behandling med infusion af hæmarginat, en behandling, som blev fortsat gennem de følgende måneder. Ti måneder efter mitotanbehandlingen var blevet indstillet, fik hun desuden intensiv fysioterapi og ergoterapi, uden at hun var blevet fuldt restitueret.

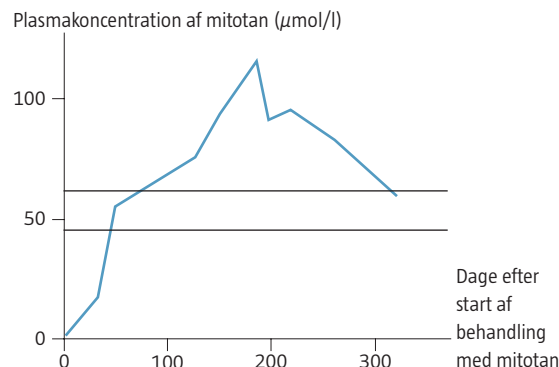
Patienten har givet skriftlig samtykke til, at sygehistorien bliver offentliggjort.

DISKUSSION

De nævnte symptomer og biokemiske abnormiteter er karakteristiske for anfald af porfyri [5]. Som de tidligere anfald synes det omtalte at være induceret af et lægemiddel, selvom det varede lang tid. Mitotans farmakologi støtter, at medikamentet havde en vigtig

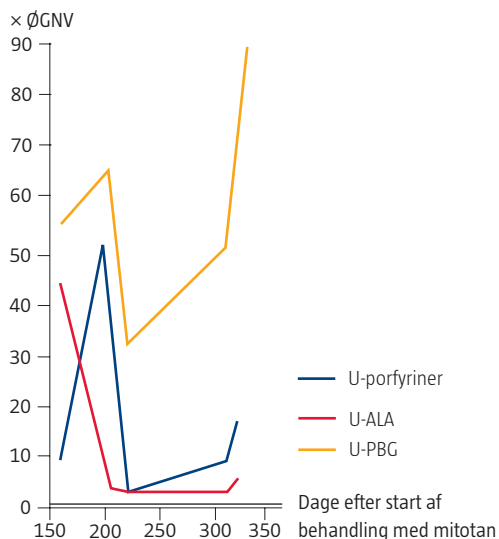
FIGUR 1A

Plasmakonzentrationen af mitotan for en patient med akut intermitterende porfyri. Behandlingen med mitotan blev påbegyndt dag 0 og afsluttet dag 157. De vandrette streger viser terapeutisk interval for plasmakonzentrationen for mitotan (44-62 $\mu\text{mol/l}$).




FIGUR 1B

Urinkoncentrationerne af 5- δ -aminolævulinsyre (U-ALA), porfobilinogen (U-PBG) og porfyriner (U-porfyriner) efter behandling med mitotan afbildet i forhold til den øvre grænse for normale værdier ($\times \text{ØGNV}$) vist som en tynd vandret streg. Grænserne var 5,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatinin for U-ALA, 0,8 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatinin for U-PBG og 30 nmol/ μmol kreatinin for U-porfyriner. Første måling fandt sted seks dage efter mitotanbehandlingen var afsluttet.



rolle. Det er et lipofilt lægemiddel, og disse medikamenter udløser oftere end andre typer anfald af akut porfyri. Halveringstiden for mitotan er meget lang. Desuden inducerer mitotan cytokrom P-450-systemet og derved produktionen af hæm.

Flere provokerende faktorer kan samvirke og udløse anfald af porfyri [2]. Denne patient var udsat for kendte porfyrinogener som psykisk stress, rygning, underernæring og en forholdsvis lav blodkoncentration af glukose [5], og disse faktorer kan have bidraget til, at hendes aktuelle anfald varierede i intensitet.

Patienter, som får daglige doser af mitotan på 2 g eller mere, får ofte gastrointestinale og neurologiske symptomer [1]. Men hos denne patient forekom den længste periode af anfaldet, efter at mitotan var blevet seponeret. Da hun havde den højeste plasmakoncentration af mitotan, havde hun ikke de mest belastende symptomer; tværtimod udvikledes de sværeste neurologiske symptomer på et senere tidspunkt, hvor plasmakoncentrationen var blevet betydeligt mindre.

Da sygehistorien blev anmeldt til det regionale bivirkningsnævn, havde hverken den norske bivirkningsdatabase eller WHO's bivirkningsdatabase oplysninger om, at mitotan kunne udløse anfald af porfyri for patienter med AIP. I en detaljeret gennemgang af mitotans virkninger og bivirkninger var der

ingen omtale af, om mitotan kunne øge niveauet af porfyrinprodukter [1], men på foranledning af sygehistorien registrerede RELIS Midt-Norge mitotan som et muligt porfyrinogen.

Sygehistorien har videre perspektiver. Patienter, som har metabolisk sygdom og får mitotan, bør overvåges for de skadevirkninger, medikamentet kunne medføre for sygdommen. Endvidere bør patienter, der har AIP og får medicin med et ukendt potentiale som porfyrinogen, overvåges regelmæssigt med målinger af urinkoncentrationen af ALA, PBG og porfyriner for at se, hvordan medikamentet påvirker porfyrinmetabolismen.

KORRESPONDANCE: Finn Edler von Eyben, Medicinsk Afdeling, Orkdal Sygehus, St. Olavs Hospital, 7300 Orkanger, Norge. E-mail: finn.edler.von.eyben@stolav.no

ANTAGET: 10. november 2010

FØRST PÅ NETTET: 28. marts 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Forfatteren takker Rikke Holm Løvaas, RELIS Midt-Norge, Afdeling for Klinisk Farmakologi, St Olavs Hospital, Trondheim, for flere datasøgninger i den norske bivirkningsdatabase og WHO's bivirkningsdatabase.

LITTERATUR

- Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4619-29.
- Llewellyn DH, Elder GH, Kalsheker NA et al. DNA polymorphism of human porfobilinogen deaminase gene in acute intermittent porphyria. *Lancet* 1987;2:706-8.
- Lip GY, McColl KE, Goldberg A et al. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *BMJ* 1991;302:507.
- Andersen A, Kasperlik-Zaluska AA, Warren DJ. Determination of mitotane (o,p-DDD) and its metabolites o,p-DDA and o,p-DDE in plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1999;21:355-9.
- Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:612-8.