

Diagnostik og biokemisk kontrol af porfyrisygdomme

Axel Brock^{1,2,3}, Lars Melholt Rasmussen³ & Jens Michael Hertz⁴



STATUSARTIKEL

1) Klinisk Biokemisk

Afdeling, Regions-
hospitalet Viborg

2) Institut for Klinisk
Medicin, Health,
Aarhus Universitet

3) Afdeling for Biokemi
og Farmakologi, Odense
Universitetshospital

4) Klinisk Genetisk
Afdeling, Odense
Universitetshospital

Ugeskr Læger

2015;177:V06130413

Porfyrierne udgør symptomatologisk en meget heterogen gruppe af overvejende arveligt betingede sygdomme, der alle skyldes forstyrrelse i biosyntesen af hæg, den funktionelle gruppe i bl.a. hæmoglobin, myoglobin og cytokromer.

Biosyntesen af hæg ud fra succinyl-CoA og glycin foregår i otte trin, der er reguleret af hvert sit enzym (**Figur 1**). I overensstemmelse hermed opererer vi i dag med otte forskellige porfyrisygdomme, hvoraf fire er årsag til akutte neuroviscerale symptomer (akutte porfyrier), mens de resterende fire har et overvejende kronisk forløb (**Tabel 1**).

For de akutte porfyriers vedkommende reguleres syntesen af 5-aminolevulinsyre (ALA) ved negativ feedback af leverens intracellulære hæmpool [1, 2]. Reduktion af denne hæmpool, f.eks. ved øget forbrug pga. opregulering af cytokrom P450-systemet (omsætning af medikamenter og steroidhormoner) eller øget nedbrydning pga. opregulering af hæmoxygenasen (endotoksiner, faste eller stress), giver anledning til øget dannelse af ALA [3, 4]. Nedsat aktivitet af enzymet porfobilinogendeaminase medfører ophobning af ALA og porfobilinogen (PBG). Nedsat aktivitet af enzymerne koproporfyrirogenoxydase eller proto-porfyrirogenoxydase medfører ophobning af ALA, PBG og porfyrier. Nedsat aktivitet af enzymerne uroporfyrirogenodecarboxylase eller ferrokelatase medfører ophobning af porfyrier.

Ophobning af ALA menes pga. den strukturelle lighed med neurotransmitteren gammaaminosmørsyre at være årsag til de neuroviscerale symptomer, der forekommer ved akut intermitterende porfyri (AIP), hereditær koproporfyri (HCP) og variegat

porfyri (VP) [1]. Ophobede porfyrier i huden absorberer solenergi, hvilket medfører akutte eller kroniske forandringer af de solesponerede hudområder.

Undersøgelings- og monitoreringsstrategier afhænger af, om det drejer sig om akutte porfyrier eller kutane porfyrier.

AKUTTE PORFYRIER

De akutte porfyrier, hvis neurologiske/neurovisceralt betingede symptomer stort set er identiske, udgøres af AIP, VP, HCP og ALA-dehydratasedeficient porfyri (ADP), der er ekstremt sjældne og ikke påvist i Danmark.

Akut porfyrianfald

De akutte porfyrier forekommer anfallsvis og er ens, hvad angår symptomer i relation til anfald (**Tabel 2**).

Et akut porfyrianfald er altid ledsaget af øget udskillelse af ALA og PBG i urinen, for PBG's vedkommende ofte til mere end 50 gange den øverste referenceværdi [5]. Mere end halvdelen af de hereditært disponerede patienter har desuden forhøjet U-ALA og U-PBG uden for anfald [5-7].

Mange porfyrianfald udløses af ganske almindeligt forekommende farmaka [8] eller andre eksogene faktorer, bl.a. alkohol [6].

Akut intermitterende porfyri

AIP er den hyppigste akutte porfyri i Danmark med en erkendt prævalens på 2-3:100.000. I Sverige er prævalensen 10:100.000, højest i Nordsverige [9]. Sygdommen skyldes nedsat aktivitet (op mod 50%) af enzymet PBG-deaminase kombineret med øget forbrug/øget nedbrydning af leverens intracellulære hæmpool.

AIP forekommer anfallsvis med store individuelle forskelle, hvad angår varighed og hyppighed. Symptomerne (**Tabel 2**) er meget varierende [6, 10] og debuterer typisk i 20-30-årsalderen. Anfald ses sjældent hos personer over 50-60 år. De fleste patienter er kvinder.

Sygdommens hereditære grundlag er en mutation i *HMBS*-genet (**Tabel 1**). På verdensplan kendes mere end 350 sygdomsrelaterede mutationer i genet [11]. Sygdommen nedarves autosomt dominant med en penetrans på 20-40% [6, 9].



FAKTABOKS

Porfyrisygdomme er sjældne, overvejende arveligt betingede sygdomme, hvor man nu har en sikker diagnostik og gode behandlingsmuligheder.

Porfyrier skyldes forstyrrelse i biosyntesen af hæg – den funktionelle gruppe i hæmoglobin, myoglobin og en række enzymer, specielt cytochrom P450-familien.

Fra at være en »rodekasse«, hvad angår klassifikation, symptomatologi og diagnostiske kriterier, er porfyrisygdommene nu erkendt som otte distinkte og forskellige sygdomme, lokaliseret til hvert sit af de otte trin i biosyntesen af hæg.

Pga. den lave prævalens af sygdommene (0-10:100.000) er den biokemiske diagnostik, den klinisk genetiske diagnostik/rådgivning og behandlingsansvaret for de akutte porfyrier nu samlet på samme matrikel: Odense Universitetshospital.

Hereditær koproporfyri og variegat porfyri

Sygdommenes hereditære grundlag er hhv. en mutation i *CPOX*-genet, der koder for enzymet koproporfyriinogenoxydase, eller en mutation i *PPOX*-genet, der koder for protoporfyriinogenoxydase (Figur 1). Sygdommene nedarves autosomt dominant med nedsat penetrans. De to sygdomme er sjældne i Danmark (mindre end 20 kendte tilfælde) og kan ikke skelnes fra hinanden klinisk. Neuroviscerale symptomer er som ved AIP (Tabel 2). Symptomerne skyldes ophobning af ALA og PBG, idet øgede koncentrationer af koproporfyriinogen og især protoporfyriinogen hæmmer PBG-deaminasen [12]. Evt. hudsymptomer kan ikke klinisk skelnes fra symptomerne ved porphyria cutanea tarda (PCT). Symptomerne skyldes en ophobning af porfyriiner i huden. Variegat porfyri har stor udbredelse i Sydafrika.

DIAGNOSTISKE STRATEGIER VED MISTANKE OM AKUT PORFYRI

Akut anfald

Ved mistanke om akut porfyrianfald (AIP, HCP og VP) bestemmes udskillelsen af ALA og PBG i en spoturin. For at mindske betydningen af urinens varierende koncentrationsgrad og for at undgå opsamling af døgnurin udtrykkes udskillelsen i forhold til kreatinin. Normal udskillelse af PBG (< 0,8 mmol/mol kreatinin) i relation til f.eks. voldsomme mavesmerter udelukker, at det drejer sig om et porfyrianfald [7]. Ved klinisk mistanke sandsynliggør U-PBG > 1,5 mmol/mol kreatinin eller mere end det dobbelte af den pågældende patients basisniveau (niveau uden for anfald, såfremt dette er kendt) akut porfyrianfald. Såfremt udskillelsen af PBG i urinen er større end 1,7 mmol/mol kreatinin, er sandsynligheden for et sandt positivt resultat større end 99,9% [7]. Bestemmelse af porfyriiner i urin eller plasma er uden betydning, hvis det alene drejer sig om diagnosen »akut porfyrianfald« og ikke hvilken type af akut porfyri.

En del patienter med porfyri har konstant forøget udskillelse af PBG, hvorfor en forhøjet U-PBG ikke i sig selv er diagnostisk for anfald. Det er vigtigt at overveje andre årsager til aktuelle symptomer, da patienter med porfyri også kan fejle andet.

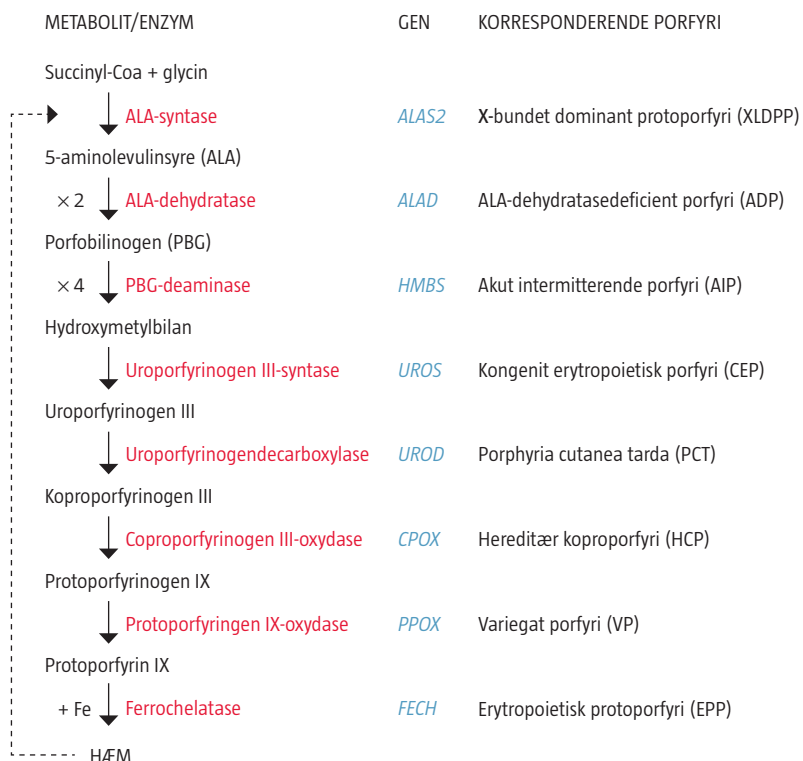
Behandlingseffekt monitoreres ud fra udskillelsen af ALA og PBG i urinen. Bestemmelse af porfyriiner i urin eller plasma er i denne sammenhæng som regel uden betydning.

Typen af akut porfyrisygdom

Typen af akut porfyri (AIP, HCP eller VP) er uden betydning for behandlingen af et akut porfyrianfald og afgøres biokemisk ud fra indholdet af porfyriiner i plasma, urin og evt. fæces [2-4].

FIGUR 1

Oversigt over porfyriensyntesen, de involverede enzymer, de aktuelle gener og de korresponderende porfyrisygdomme. Den stiplede pil viser den negative feedbackregulering. Enzymerne ALA-dehydratase, PBG-deaminase, uroporfyriinogenosyntase og uroporfyriinogendecarboxylase er lokaliseret til cytosolen. De øvrige enzymer er mitokondrielle. III og IX refererer til stereoisomere former.



Indholdet af porfyriiner i urin og plasma er ikke i sig selv diagnostisk med hensyn til typen af akut porfyrisygdom. Typisk ses der i forbindelse med anfald forhøjet uroporfyri- og koproporfyriiniveau i ukarakteristisk mønster. Uden for anfald findes der oftest normale forhold.

Ved VP findes ved spektrofluorimetrisk skanning af plasma en emissionstop omkring 626 nm [13] samt øget udskillelse i fæces af koproporfyriin III og især protoporfyriin.

Ved HCP ses markant forøget udskillelse af koproporfyriin III i urin og fæces med en koproporfyriin III/I-ratio i fæces på > 2 [14].

Ved AIP er der nedsat aktivitet af enzymet PBG-deaminase i erythrocytterne, men pga. stor interindividuel variation er overlappet mellem hereditært disponerede og ikkedisponerede så stort, at undersøgelsen efter udviklingen af robuste molekylærbiologiske metoder har mistet sin betydning. I praksis betyder dette, at den biokemiske diagnose AIP er baseret på udelukkelse af HCP og VP ved sikker forekomst af akut porfyrisygdom.

TABEL 1

De forskellige porfyrisygdomme, deres manifestation/symptomatologi og deres dominerende vævslokalisering.

Sygdom	Mani- festation	Symptomatologi	Vævslokalisering
X-bundet erythropoietisk protoporfyri	Kronisk	Kutan	Knoglemarv
Aminolevulinsyredehydratasedeficient porfyri	Akut	Neurovisceral	Lever
Akut intermitterende porfyri	Akut	Neurovisceral	Lever
Kongenit erythropoietisk porfyri	Kronisk	Kutan	Knoglemarv
Porphyria cutanea tarda	Kronisk	Kutan	Lever
Hereditær koproporfyri	Akut	Neurovisceral (+ kutan)	Lever
Variogat porfyri	Akut	Neurovisceral (+ kutan)	Lever
Erythropoietisk protoporfyri	Kronisk	Kutan	Knoglemarv

TABEL 2

Symptomer ved anfald af akut porfyri.

Symptomer	Hypighed, %
<i>Abdominale</i>	
Abdominalsmærter	85-90
Kvalme og opkastning	ca. 50
Obstipation	ca. 50
Hypertension	ca. 40
Takykardi	ca. 40
<i>Kardiovaskulære</i>	
Hypertension	ca. 40
Takykardi	ca. 40
<i>Neurologiske</i>	
Træthed og muskelsvaghed	ca. 50
Muskelsmerter	30-50
Pareser	15-20
Sensibilitetsforstyrrelser	10-20
Universelle krampes	10-15
<i>Psykiatriske</i>	
Instabilitet, hallucinationer	30-50

Molekylærgenetisk bekræftes den biokemiske diagnose ved påvisning af mutation i det relevante gen. Selv om de molekylærgenetiske metoder i dag er meget robuste, udelukker negative fund ikke med 100% sikkerhed diagnosen akut porfyrisygdom.

Undersøgelse af, om en klinisk rask person har hereditært anlæg for akut porfyri, er kun relevant, hvis der forekommer porfyri i familien. Såfremt familiens mutation er kendt, undersøges der for denne.

KUTANE PORFYRIER

De kutane porfyrier udgøres af PCT, erythropoietisk protoporfyri (EPP), X-bundet dominant protoporfyri (XLDPP) og kongenit erythropoietisk porfyri (CEP).

XLDPP er ikke påvist i Danmark, og kun et enkelt tilfælde af CEP, der nedarves autosomt recessivt, kendes indtil videre her i landet.

Porphyria cutanea tarda

PCT skyldes nedsat aktivitet af uroporfyriinogen-decarboxylase i leveren. Kun i mindre end halvdelen af tilfældene kan der påvises en mutation i *UROD*-genet [2, 15, 16]. PCT er i Danmark den hyppigst forekommende porfyrisygdom med en prævalens på ca. 10:100.000.

Symptomerne skyldes, at ophobede porfyriiner i huden absorberer solenergi, hvilket medfører kroniske forandringer i form af bullae og vesikler på soleksponerede hudområder (Figur 2). Symptomerne provokeres bl.a. af alkohol og østrogen. Ofte ses der ardannelser efter ophede sår, hyperpigmentering og hypertrikose. Øgede jerndepoter synes at være en forudsætning for symptomudvikling [2, 16]. Diagnosen stilles på basis af porfyrimønsteret i plasma og/eller urin. Behandlingseffekten monitoreres ved bestemmelse af porfyriinniveau i plasma og/eller urin.

Erythropoietisk protoporfyri

EPP skyldes nedsat aktivitet af enzymet ferrokelatase i knoglemarven med deraf følgende ophobning af protoporfyriin i bl.a. huden. Sygdommens hereditære grundlag er en mutation i *FECH*-genet (Tabel 1). Kliniske symptomer forudsætter oftest en kombination af mutation og tilstedeværelse af lavaktivitetsallel (polymorfi), da der kun opstår kliniske symptomer, hvis ferrokelatases aktivitet er mindre end ca. 30% af det normale [17, 18]. I Danmark er prævalensen af sygdommen ca. 1:100.000.

Symptomerne skyldes, at den i huden ophobede protoporfyriin absorberer solenergi, hvilket medfører lysoverfølsomhed. Der er stor individuel variation med hensyn til lysfølsomheden. Symptomerne er som ved solskoldning. Sygdommen debuterer oftest i barnealderen. En del patienter med EPP har leverpåvirkning, og nogle forløb kompliceres af udvikling af levercirrose. Diagnosen stilles ved påvisning af forøget indhold af frit protoporfyriin i erythrocytterne.

Diagnostiske strategier ved kutan porfyri

Ved mistanke om PCT bestemmes porfyrimønsteret i plasma og/eller urin. Ved PCT ses et karakteristisk mønster med dominans af uroporfyriin og heptacarboxylporfyriin. Ved manglende påvisning heraf trods klinisk mistanke om kutan porfyri undersøges der for EPP.

Ved mistanke om VP eller HCP undersøges som beskrevet under afsnittet om akutte porfyrier.

Ved mistanke om EPP bestemmes indholdet af



FIGUR 2

Porphyria cutanea tarda. (Venligst udlånt af Mette Deleuran, Dermatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital).



frit protoporfyrin og zinkprotoporfyrin i erythrocyterne. Et alment accepteret diagnostisk kriterium er, at den samlede koncentration af frit protoporfyrin og zinkprotoporfyrin skal være større end 4 mikromol/l, og at frit protoporfyrin skal udgøre mere end 70%. Diagnosen kan evt. bekræftes ved påvisning af mutation i *FECH*-genet.

ORGANISERING AF OMRÅDET I DANMARK OG INTERNATIONALT

Porfyrierne falder i medicinsk sammenhæng midt imellem en række kliniske specialer. Af historiske årsager varetages behandlingen af de akutte porfyrier af så forskellige specialer som hæmatologi (typisk i USA), gastroenterologi/hepatologi og endokrinologi. For de kutane porfyriers vedkommende drejer det sig naturligt nok overvejende om dermatologi. Med Sundhedsstyrelsens specialeplan er behandlingsansvaret for akut porfyri som højt specialiseret funktion tillagt Medicinsk-endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital. Indtil årsskiftet 2012-2013 blev den biokemiske del af diagnostikken varetaget på Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, men er nu flyttet til Afdeling for Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital. Siden ca. 1995 har den genetiske diagnostik/rådgivning ligeledes været varetaget på Odense Universitetshospital.

I skandinavisk sammenhæng har man organiseret sig på tilsvarende vis med et center i Bergen, Stockholm og Helsinki. Støttet af EU foregår der i europæisk sammenhæng et stort arbejde med at ensrette og kvalitetssikre de diagnostiske procedurer, hvad angår både de analytiske og de fortolkningsmæssige aspekter [14, 19].

KORRESPONDANCE: Axel Brock, Skagbanke 44, 9990 Skagen.

E-mail: axel.brock@dadlnet.dk

ANTAGET: 6. november 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:509-40.
2. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrias. *Lancet* 2010;375:924-37.
3. Thunell S, Harper P, Brock A et al. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. II. Diagnosis and monitoring in the acute porphyrias. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:541-60.
4. Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005;365:241-55.
5. Kauppinen R, von und zu Frauenberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem* 2002;48:1891-900.
6. 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.
7. Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S. Estimation and application of biological variation of urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in healthy individuals and in patients with acute intermittent porphyria. *Clin Chem* 2006;52:650-6.
8. The Drug Data base for Acute Porphyria. www.drugs-porphyria.org (20. nov 2013).
9. Floderus Y, Shoolingin-Jordan PM, Harper P. Acute intermittent porphyria in Sweden. *Clin Genet* 2002;62:288-97.
10. Mustajoki S. Molecular genetics of acute intermittent porphyria in Finland [disp]. Helsinki: University of Helsinki, 1999.
11. The Human Gene Mutation Database. <https://portal.biobase-international.com> (20. nov 2013).
12. Meissner P, Adams P, Kirsch R. Allosteric inhibition of human lymphoblast and purified porphobilinogen deaminase by protoporphyrinogen and coproporphyrinogen. *J Clin Invest* 1993;91:1436-44.
13. Hift RJ, Davidson BP, van der Hoof C et al. Plasma fluorescence scanning and fecal porphyrin analysis for the diagnosis of variegate porphyria: precise determination of sensitivity and specificity with detection of protoporphyrinogen oxidase mutations as a reference standard. *Clin Chem* 2004;50:915-23.
14. European Porphyria Network (for healthcare professionals). www.porphyria-europe.com (20. nov 2013).
15. Christiansen L, Brøns-Poulsen J, Hørder M et al. Expression and characterization of six clinically relevant uroporphyrinogen decarboxylase gene mutations. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:227-35.
16. Aarsand AK, Boman H, Sandberg S. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: characterization and diagnostic strategies. *Clin Chem* 2009;55:795-803.
17. Elder GH, Gouya L, Whatley SD et al. The molecular genetics of erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol* 2009;55:112-26.
18. Wahlin S, Floderus Y, Stål P et al. Erythropoietic protoporphyria in Sweden: demographic, clinical, biochemical and genetic characteristics. *J Intern Med* 2011;269:278-88.
19. Aarsand AK, Villanger JH, Støle E et al. European specialist laboratories: diagnostic strategies, analytical quality, clinical interpretation, and reporting as assessed by an external quality assurance program. *Clin Chem* 2011;57:1514-23.