

Pseudoporfyri er et symptomkompleks

Marie Juul Velander¹, Sunna Þorsteinsdóttir² & Anette Bygum³

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, Svendborg Sygehus
2) Dansk BørneAstma Center, Gentofte Hospital
3) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V11140599

Pseudoporfyri er et symptomkompleks, som består af en lyslokaliseret bulløs hudsygdom med kliniske og histologiske træk som porphyria cutanea tarda, men med normal porfyrinmetabolisme. Pseudoporfyri kan ses som en fototoksisk reaktion på lægemidler eller ukendte kromoforer og er særlig hyppigt beskrevet hos patienter i hæmodialyse.

Pseudoporfyri blev første gang beskrevet i 1975 hos fem patienter, der havde kronisk nyresvigt og fik et lyslokaliseret vesikobulløst udslæt uden biokemiske tegn på porphyria cutanea tarda [1]. Siden har der været publiceret mange artikler om pseudoporfyri udløst af forskellige medikamenter og sol-/solariumeksponering.

I international litteratur benyttes forskellige betegnelser for pseudoporfyri: *pseudoporphyria*, *pseudoporphyria cutanea tarda*, *bullous dermatosis of hemodialysis* og *bullous dermatosis in end-stage renal failure*.

EPIDEMIOLOGI

Pseudoporfyri er beskrevet hos 1,2-13% af patienterne, der har kronisk nyresvigt, er i hæmodialyse og bliver behandlet med forskellige medikamenter, herunder højdosisfurosemid [2, 3]. I en dansk opgørelse fandt man pseudoporfyri hos 21,4% af patienterne, der havde kronisk nyresvigt og var i højdosisfurosemidbehandling [4]. Hos børn, der har reumatoid arthritis og bliver behandlet med nabumeton, er incidensen 11,4% [5]. Der foreligger ingen systematiske

opgørelser over ultraviolet (UV)-strålingsudløst pseudoporfyri, som forekommer hyppigst hos unge kvinder, der har lys hudtype og dyrker sol eller solarium.

KLINISKE MANIFESTATIONER

Pseudoporfyri viser sig ved skrøbelig hud, vesikler eller bullae, som efterlader erosioner og crustabelagte sårddannelser. Hudforandringerne kan være ømme eller let kløende og er lokaliseret på lyseksponerede hudområder typisk dorsalt på hænder og underarme [6]. De læsionelle hudområder kan hele med miliarriadannelse og cicatricer (se **Figur 1**). Hypertrikose og hyperpigmentering, som er typiske ved porphyria cutanea tarda, er sjældne symptomer ved pseudoporfyri [7]. Særligt hos børn ses der kliniske træk, som ligner symptomerne ved erythropoietisk protoporfyri med fordybede, angulære og lineære cicatricer i ansigtet [6].

PRÆCIPITERENDE FAKTORER

Pseudoporfyri kan fremkaldes af fotosensibiliserende medicin såsom furosemid, nabumeton, tetracyclin og excessiv UVA-eksponering, såsom solariebrug. En oversigt over lægemidler, der er associeret med pseudoporfyri ses i **Tabel 1**. Voriconazol er et lægemiddel, som for nylig er beskrevet at være associeret med pseudoporfyri [8].

Nyresvigt og hæmodialyse kan i sig selv fremkalde pseudoporfyri [6]. Blandt de nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) er phenylpropionatderivaterne den dominerende gruppe af dem, som udløser pseudoporfyri. Ofte er det en kombination af præcipiterende faktorer, såsom nabumeton og lyseksponering, højdosisfurosemid og hæmodialyse eller behandling med flere fotosensibiliserende lægemidler, som udløser pseudoporfyri. I flere tilfælde er der beskrevet remission af hudforandringer trods fortsat eksponering for et givent fotosensibiliserende lægemiddel, men hvor en anden præcipiterende faktor er elimineret [4, 9].

DIAGNOSE OG DIFFERENTIALDIAGNOSER

Ved mistanke om pseudoporfyri optages der grundig sygehistorie med fokus på lysfølsomhed, skrøbelig hud med blæredannelse, intensiv soleksposektion eller solariebrug, nyresvigt og hæmodialyse, medicinforbrug (håndkøb, receptpligtig og naturmedicin), fa-

FIGUR 1

Manifestation af pseudoporfyri. A. Solpigmenteret hud med vesikler og bulla på fodryg og tæer. B. Fortykket og likeniseret hud med mindre hæmoragiske bullae dorsalt på hænderne. C. Små sår og dyspigmentering dorsalt på underarmen. D. Vulnerabel hud med blærer og sår på håndryggen. E. Miliaria.



miliær disposition for hudsygdom (porphyria cutanea tarda og erythropoietisk protoporfyri) og fotosensitivitet samt arbejde og fritidsbeskæftigelse.

Den objektive undersøgelse bør omfatte tilstedeværelse eller fravær af hyperpigmentering, hypertrikose, sklerodermoid hudforandringer, kalcifikationer i huden, cikatricer, miliarier og sår.

Lokalisationen af bullae er vigtig. Parakliniske undersøgelser kan indbefatte histopatologi med direkte immunfluorescensanalyse samt undersøgelse af blod, urin og fæces for porfyrier. Plasmaporfyrier skal måles hos patienter, der er i dialyse, og hvor man har mistanke pseudoporfyri, særligt hvis de har anuri.

Differentialdiagnoser indbefatter porphyria cutanea tarda, erythropoietisk protoporfyri, epidermolysis bullosa acquisita, bulløs pemfigoid, bulløs lupus erythematosus og andre fototoksiske eller fotoallergiske tilstande. Sidstnævnte viser sig dog typisk som solskoldninger eller eksematøse hudreaktioner.

HISTOPATOLOGI

Histologisk viser pseudoporfyri sig ved subepidermal bulladannelse med et cellefattigt infiltrat, guirlandagtige dermale papiller, PAS (*periodic acid-Schiff*)-positiv hyalinfortykkelse af basalmembranzonen, elastose, fortykkelse og hyalinisering af karvæggene i dermis, sklerosering og infiltration af mononukleære celler i den papillære dermis [7]. Ved direkte immunfluorescens påvises der ofte aflejring af immunglobulin G og komplement C3 i dermale kar og/eller i basalmembranzonen [7, 10]. Disse fund findes ikke kun i den synligt afficerede hud, men også i perilæsionelle hudområder [11]. Histopatologisk og immunfluorescensmikroskopisk er der ikke de store forskelle mellem porphyria cutanea tarda og pseudoporfyri, og de karakteristiske immunpatologiske fund adskiller porphyria cutanea tarda og pseudoporfyri fra andre bulløse og fototoksiske sygdomme.

PATOGENESE

Pseudoporfyri er en variant af lægemiddelinduceret fototoksicitet, hvor patogenesen dog ikke er klarlagt i detaljer. Patientgruppen har endogene eller eksogene stoffer (fototoksiske medikamenter), som aktiveres af langbølget UV-lys [6, 11, 12]. Stofferne virker som kromoforer, der ved lyseksponering kan igangsætte en række fotodynamiske reaktioner, som beskadiger hudens cellemembraner og væv [11, 13]. Nedsatte antioxidantmekanismer kan også gøre patienternes hud mere modtagelig over for oxidativt stress [14]. Hæmsyntesen er normal ved pseudoporfyri i modsætning til ved porphyria cutanea tarda, hvor der er arvelig eller erhvervet nedsat aktivitet af uroporfyrynogen decarboxylase i leveren [7, 15].

Op mod 70% af de patienter, der er i hæmodialyse og ikke har klinisk manifestation af pseudoporfyri, kan dog have let forhøjede plasmaporfyryniveauer [16]. Den abnorme plasmaporfyrynprofil hos patienter med kronisk nyresvigt og pseudoporfyri skyldes formentlig nedsat ekskretion af porfyrier, selvom azotæmi er påvist at kunne reducere aktiviteten af uroporfyrynogen decarboxylase [17]. Patienter med kronisk nyresvigt og/eller hæmodialysebehandlede patienter er ligeledes mere modtagelige for oxidativt stress på grund af lave niveauer af glutathion, som er en potent antioxidant [14].



TABEL 1

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer

Celecoxib
Diclofenac
Ibuprofen
Ketoprofen
Nabumeton
Naproxen

Antibiotika

Ampicillin/sulbactam
Ciprofloxacin
Nalidixinsyre
Tetracyclin

Diuretika

Bumetanid
Chlortalidon
Furosemid
Hydrochlorthiazid

Retinoid

Acitretin
Isotretinoin

Andre præparater

Amiodaron
Ciclosporin
Dapson
Erythropoietin
Flutamid
Fluorouracil
Imatinib
Metformin
P-piller
Pyridoxin
Sunitinib
Tolterodin
Voriconazol

Andre faktorer

Cola
Hæmodialyse eller kronisk nyresvigt
Klorofyl
Solarium eller solbadning
UV-terapi

Medicin og andre faktorer, der er associerede med pseudoporfyri i litteraturen [6].

En komplet referenceliste til tabellen kan fås ved henvendelse til forfatterne.

! FAKTABOKS

Pseudoporfyri er en diagnose, som er baseret på:

Blærer og erosioner på lyseksponterede hudområder, der ligner porphyria cutanea tarda.

Hudbiopsi med subepidermal bulla, PAS (*periodic acid-Schiff*)-positiv hyalinfortykkelse af basal-membranzonen og direkte immunfluorescens med granulær aflejring af immunglobulin G og C3 samt negativ indirekte immunfluorescens.

Normale porfyrinverdier i urin, fæces og blod.

Et sjældent symptomkompleks, som primært forekommer hos patienter, der er i hæmodialyse eller højdosis furosemidbehandling, samt patienter, der har reumatisme og er i behandling med non-steroidale antiinflammatoriske stoffer.

BEHANDLING OG FOREBYGGELSE

Den primære og vigtigste behandling er seponering af et evt. udløsende lægemiddel og solprofylakse, herunder ophør med evt. brug af solarium. Sygdomstegn i form af blærer og sår kan dog udvikle sig op til flere uger efter seponering af et lægemiddel eller ophør med f.eks. brug af solarium. Der kan gå flere måneder, før hudens skrøbelighed forsvinder, mens cikatricer oftest vil persistere [18, 19]. Patienter med pseudoporfyri, der er udløst af et NSAID-præparat bør skifte til et præparat, der er mindre fotosensibiliserende, f.eks. indometacin [20].

I tilfælde af hæmodialyseassocieret pseudoporfyri kan symptomerne forsvinde fuldstændigt ved behandling med N-acetylcystein 800-1.200 mg dagligt, hvilket øger glutationsproduktionen og dermed virker som en antioxidant [16, 21, 22]. Trods denne behandlings effektivitet, kan der gå måneder, inden sygdommen er i remission [6]. Behandlingseffekten kan dog også forekomme hurtigt med remission efter to ugers behandling med glutation 300 mg dagligt [23]. Samme hurtige effekt ses også, hvis man ændrer dialysering med skift fra *low-flux*- til *high-flux*-membranhæmodialyse i kombination med N-acetylcysteinbehandling [16].

KONKLUSION

Pseudoporfyri er et symptomkompleks med vulnerabel hud og blærer på soludsatte hudområder. Det drejer sig om en subgruppe af lægemiddeludløst fotosensitivitet, som klinisk og histopatologisk ligner porphyria cutanea tarda. Hæmsyntesen og porfyrinsyntesen er dog normal.

Behandlingen er således seponering af medikamenter, der mistænkes for at udløse pseudoporfyri, og solprofylakse. Patienter med kronisk nyresvigt og pseudoporfyri kan have god effekt af behandling med N-acetylcystein eller glutation.

Diagnosticeringen af pseudoporfyri hviler på karakteristisk klinik og histopatologi.

Symptomkomplekset er vigtigt at kende, da det

forekommer hyppigt hos visse patientgrupper, og der jævnligt beskrives nye præparater som udløsende årsag til pseudoporfyri

SUMMARY

Marie Juul Veler, Sunna Þorsteinsdóttir & Anette Bygum:

Clinical review of pseudoporphyria

Ugeskr Læger 2015;177:V11140599

Pseudoporphyria is a photosensitive bullous disease, which resembles porphyria cutanea tarda. Normal porphyrin levels in urine, stool and blood define pseudoporphyria.

Pseudoporphyria is associated with chronic renal failure, haemodialysis, a variety of drugs (e.g. naproxen, nabumetone, furosemide, ciprofloxacin, voriconazole, acitretin), tanning beds and UVA exposure. Treatment consists of UV protection and cessation of suspected agents. Patients in haemodialysis can benefit from treatment with N-acetylcysteine or glutathione.

KORRESPONDANCE: Marie Juul Veler, Medicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, Svendborg Sygehus, Valdemarsgade 53, 5700 Svendborg.

E-mail: marie@juulvelander.dk/marie.juul.velander@rsyd.dk

ANTAGET: 2. december 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. februar 2015

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

LITTERATUR

- Gilchrist B, Rowe JW, Mihm MC. Bullous dermatosis of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1975;83:480-3.
- Brivet F, Drüeke T, Guillemette J et al. Porphyria cutanea tarda-like syndrome in hemodialyzed patients. *Nephron* 1978;20:258-66.
- Chazot C, Chazot I, Charra B et al. Functional study of hands among patients dialysed for more than 10 years. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:347-51.
- Heydenreich G, Pindborg T, Schmidt H. Bullous dermatosis among patients with chronic renal failure on high dose furosemide. *Acta Med Scand* 1977;202:61-4.
- Schädl SG, Kraus A, Haubitz I et al. Early onset pauciarticular arthritis is the major risk factor for naproxen-induced pseudoporphyria in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R10.
- Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:100-8.
- Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS et al. Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients. *Mayo Clin Proc* 2001;76:488-92.
- Kwong WT, Hsu S. Pseudoporphyria associated with voriconazole. *J Drugs Dermatol* 2007;6:1042-4.
- Riordan CA, Anstey A, Wojnarowska F. Isotretinoin-associated pseudoporphyria. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:69-71.
- Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol* 1992;19:40-7.
- Dabski C, Beutner EH. Studies of laminin and type IV collagen in blisters of porphyria cutanea tarda and drug-induced pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:28-32.
- Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:431-43.
- Kochevar IE. Phototoxicity of nonsteroidal inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 1989;125:824-6.
- Massone C, Ambros-Rudolph CM, Di Stefani A et al. Successful outcome of haemodialysis-induced pseudoporphyria after short-term oral N-acetylcysteine and switch to high-flux technique dialysis. *Acta Derm Venereol* 2006;86:538-40.
- Markova A, Lester J, Wang J et al. Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: a review and update. *Semin Dial* 2012;25:408-18.
- Cooke NS, McKenna K. A case of haemodialysis-associated pseudoporphyria successfully treated with oral N-acetylcysteine. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:64-6.
- Day RS, Eales L. Porphyrins in chronic renal failure. *Nephron* 1980;26:90-5.
- Al-Khenaizan S, Schechter JF, Sasseville D. Pseudoporphyria induced by propionic acid derivatives. *J Cutan Med Surg* 1999;3:162-6.
- Epstein JH, Tuffanelli DL, Seibert JS et al. Porphyria-like cutaneous changes induced by tetracycline hydrochloride photosensitization. *Arch Dermatol* 1976;112:661-6.
- Checketts SR, Morrison KA, Baughman RD. Nonsteroidal anti-inflammatory-induced pseudoporphyria: is there an alternative drug? *Cutis* 1999;63:223-5.
- Tremblay JF, Veilleux B. Pseudoporphyria associated with hemodialysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1189-90.
- Vadoud-Seyedi J, de Dobbeleer G, Simonart T. Treatment of haemodialysis-as-

- sociated pseudoporphyria with N-acetylcysteine: report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;142:580-1.
23. Kasuya A, Hashizume H, Hirakawa S et al. Haemodialysis-induced pseudoporphyria successfully treated with glutathione. *Eur J Dermatol* 2012;22:137-8.