

## **Congenital erythropoietisk porfyri (CEP)** (Erythropoietisk porfyri, Günthers sykdom)

CEP er en autosomal recessiv sykdom som forårsakes av betydelig redusert aktivitet av det fjerde enzymet i hemesyntesen, uroporfyrinogen III syntase (UROS). Den enzymatiske defekten fører til akkumulering av uroporfyrin I og koproporfyrin I som er biologisk ufunksjonelle, men som ved akkumulering i huden gir fotosensitivitetssymptomer. CEP er panetnisk, og i litteraturen er ca 150 tilfeller blitt rapportert på verdensbasis.

### **Generelt:**

Kliniske manifestasjoner, debutalder og alvorlighet ved CEP varierer betydelig, med et spekter fra alvorlig hemolytisk anemi in utero og hydrops fœtalis til mildere late-onset former som kun i gir hudlesjoner i voksenlivet. Hos de fleste utvikles fotosensitivitet kort tid etter fødsel. Faktorer som påvirker det fenotypiske uttrykket er genetisk bakgrunn med tanke på gjenværende UROS-aktivitet, grad av hemolyse, erythropoietisk stimulering og eksposisjon for ultrafiolett lys. Hovedproblemene hos CEP-pasienter er lyssensitivitet og anemi. Generelt er forventet levetid redusert hos affiserte pasienter på grunn av hematologiske komplikasjoner og økt risiko for infeksjoner, men dette avhenger av det fenotypiske uttrykket.

### **Symptomatologi:**

#### *Hudproblematikk:*

Hos de fleste CEP pasienter begynner fotosensitiviteten i tidlige barneår i form av sårbar hud og blemmedannelse i epidermis, spesielt på hender og ansikt og andre soleksponte områder. Bullae og vesikler inneholder serøs væske og rupturerer lett og er utsatt for sekundær infeksjon. Huden kan også bli fortykket med områder med hypopigmentering. Det er ofte uttalt hypertrikose i ansikt og på ekstremiteter. Sollys og annet ultrafiolett lys samt mindre hudskader forverrer hudmanifestasjonene. Vesikkeldannelsen med påfølgende sekundære infeksjoner kan føre til arrdannelse og deformiteter, med betydelig affeksjon av fingre, øyelokk, nese og ører. Pasienter med sen debut i voksen alder har mildere kliniske symptomer og har ofte kun hudmanifestasjoner av sykdommen.

#### *Hematologiske funn:*

Ved CEP kan en se fra mild til alvorlig hemolyse som sannsynligvis skyldes akkumuleringen av uroporfyrin I i erytrocytter. Det forekommer også sekundær splenomegali som et resultat av økt opptak av de unormale erytrocyttene fra sirkulasjonen, dette kan igjen forverre anemien og også føre til leukopeni og trombocytopeni. Trombocytopenien er i enkelte tilfeller sett å være assosiert med alvorlig blødning, og splenektomi har hatt god effekt i disse tilfellene, men effekten kan ha kort varighet. Den hemolyseinduserte anemien kan være alvorlig hvis benmargen ikke greier å kompensere, og alvorlig affiserte pasienter kan være transfusjonsavhengige.

### *Andre funn:*

Av okulære komplikasjoner forekommer blant annet blefaritt, cicatricial ektropion og lagophthalmos. Arrdannelse på cornea kan føre til blindhet. Lagring av porfyriner i tennene gir en rødbrun farge i naturlig lys som kalles erytrodonti. Tennene kan fluorisere når de blir eksponert for langbølget ultrafiolett lys. Porfyrin blir også avleiret i ben, og bentap og deformiteter pga demineralisering eller ekspansjon av en hyperplastisk benmarg er også beskrevet.

### **Diagnose:**

CEP bør mistenkes ved alvorlig fotosensitivitet i nyfødtp perioden eller barndom, og rød til mørkfarget urin eller misfarging av bleier kort tid etter fødsel kan være første tegn til sykdommen. I noen tilfeller er sykdommen mindre uttalt og debuterer først i voksenlivet med hemolytisk anemi eller hudlesjoner som kan simulere porfyria cutanea tarda (PCT). Høye nivå av uroporfyrin I og coproporfyrin I i urin er diagnostisk for CEP. CEP arves autosomt recessivt, og DNA-undersøkelse benyttes for påvise den genotypiske profil med tanke på familieutredning. NAPOS har eget rekvisisjonsskjema som kan lastes ned fra [www.napos.no](http://www.napos.no) og kliniske opplysninger må følge med. Prøvemateriale til innsending må bestå av: 20 ml morgenurin, 5 g feces, 10 ml EDTA-blod og 10 ml heparinblod. Alt prøvemateriale må lysbeskyttes (pakkes i aluminiumsfolie).

### **Behandling:**

#### ***Hudskjerming:***

Skjerming av huden fra sollys og mindre traume er essensielt ved CEP. Lysømfintligheten kan variere i stor grad fra person til person, fra de som er ekstremt fotosensitive allerede ved fødsel til de som får lette hudsymptomer først i voksen alder. Hver enkelt må derfor på grunnlag av egne erfaringer finne sin individuelle lystoleranse. Hvor fort og hvor sterke symptomer en får, er også avhengig av lysintensiteten der og da. Lysintensiteten varierer på mange måter, både årstid, tidspunkt på dagen, sol fra skyfri himmel kontra overskyet og grad av skydekke spiller inn. Refleksjon av lyset fra omgivelsene (for eksempel snø eller vannoverflaten) har også betydning for hvor lenge uteaktiviteten kan vare uten at grensen overskrides. Dersom en må oppholde seg utendørs kan en redusere den direkte solstrålingen på huden ved påkledning eller andre hjelpemidler. Det kan for eksempel brukes en bredbremmet hatt, bomullshansker og tynne, luftige klær. Det anbefales også å ha med seg et tynt skjerf i bomull eller annet lett tekstil til å kunne dekke ansiktet med når lyspåvirkningen blir for stor. Direkte eller indirekte sollys gjennom et vindu eller bilrute også kan gi symptomer, og mange må derfor også beskytte seg mot lyset selv når de er innendørs eller i bilen. Alle lyskilder som inneholder lys med bølgelengde rundt 400 nm vil kunne utløse symptomer, for eksempel solariumlamper, visse arbeidslamper og operasjonsbelysning.

Man kan bruke solbeskyttende spesialfilm som filtrerer bort den blå delen av lysspekteret (350 – 450 nm) som gir hudskadene ved CEP. Resten av spekteret (>470 nm) slipper gjennom. Filteret er beregnet for permanent montering på glass, for eksempel vinduene i hus, bilruter (relativt flate), men kan også brukes på annen måte (rullegardinløsninger, personlig visir).

Leverandør: Ganta Trading, Boks 39 Sentrum, 0101 Oslo  
Tlf: +47 23232270  
Kontaktperson: Hans Henriksen, [hans@ganta.no](mailto:hans@ganta.no)

Betegnelse: Sun stop gul EPP film / 122 (Vare nr. 29140)

Mål: Rull på 120 cm bredde

### ***Solkremer med fysisk filter gir den beste beskyttelsen***

Disse bør inneholde en kombinasjon av flere fysiske filtre (titandioksid, sinkoksid og jernoksid). Vanlige solkremer mot UV-stråler har kjemiske filtre og gi ingen beskyttelse. Generelt bør solkrem med fysisk filter smøres på i et godt lag ca. 30 minutter før man går ut, og smøringen bør gjentas annenhver time.

I litteraturen finnes det noen få studier som har sett på hvor godt ulike kremer med fysisk filter kan hindre skadelige stråler i å nå under huden. De studerte kremene er beige/lysebrune på farge fordi de inneholder alle de tre fysiske blokkerne, og gir en relativt god effekt. Det er den fysiske blokkeren jernoksid som gir farge til solkremen. Solkrem med farge gir også en mer kosmetisk akseptabel farge av huden, da vanlige solkremer med fysiske filtre (hvite) ofte gir en hvit/blåaktig farge av huden.

#### *Kremer med dokumentert effekt:*

##### *Solkremer*

- Photoderm Max Tinted Cream 50+ fra Bioderma
- Avene Compact SPF 50 fra Avene
- Reflectant Sunscreen fra Tayside pharmaceuticals

##### *Dekkremer*

- Continious Coverage fra Clinique
- Covermark (varm beige) fra Covermark Cosmetics

Ingen av disse er å få kjøpt på det norske markedet. De kan kjøpes via ulike utenlandske internettsider. Ønsker du å vite hvor du kan få tak i disse, ta kontakt med NAPOS.

Reflectant Sunscreen fra Tayside pharmaceuticals er utviklet spesielt for personer med EPP, men vil ha samme virkning for personer med CEP. Personer med CEP kan via en spesialist få foreskrevet denne solkremen på blåresept etter søknad om individuell refusjon: Se nyhetssak: "[Spesialsolkrem på blåresept](#)" for ytterligere informasjon om søknadsprosess.

### ***Selvbruningskremer som inneholder DHA (Dihydroxyacetone)***

Disse kremene gir en brunfarging av huden uten soling og har vist seg å være gunstige hos personer med annen fotosensitiv porfyrisykdom både ut fra et kosmetisk synspunkt og dessuten ved at brunfargen reduserer lyspåvirkningen i dypere hudlag, og det er mulig dette kan ha effekt også ved CEP. I selvbruningskremen finnes en ufarlig kjemisk forbindelse som heter dihydroxyacetone (DHA). Når kremen smøres på, trekkes DHA ned i huden og binder seg til hornsubstansen. Dette gjør at huden nå får en lett gyldenbrun farge. Etter noen dager avstøtes dette laget, og derfor må påsmøringen stadig fornyes.

### ***Sekundær infeksjoner***

Sekundær infeksjon av rupturerte vesikler/bullae krever god behandling for å unngå arrdannelse og mutilering.

### ***Øyekomplikasjoner***

Kunstig tårevæske kan være nyttig for å hindre øyeuttørring.

### ***Benmargsuppresjon:***

Hos enkelte pasienter kan det være nødvendig med blodtransfusjoner. Repeterte transfusjoner kan føre til nedsatt erytropoiese, og dette kan dermed redusere porfyrinproduksjonen og dermed porfyrinnivået og fotosensiviteten. Man mener at denne typen terapi er sannsynlig å være vellykket hvis hematokrit forblir over 32 %, og man samtidig reduserer jernoverskuddet.

### ***Annen behandling:***

Man kan også vurdere behandling med hydroxyurea for å redusere syntesen av porfyriner i benmargen. Bruk av oralt kull kan øke utskillelsen av porfyriner i feces og kan være nyttig hos pas som ikke er transfusjonsavhengige og som har mildere sykdom, men dosene man må bruke er svært store, og det er derfor praktisk vanskelig å gjennomføre.

### ***Benmargstransplantasjon:***

Allogen benmargstransplantasjon er kurativt for pasienter med CEP, men utføres primært hos barn. Mellom 5-10 pas er blitt transplantert, og når dette har vært vellykket har det resultert i en markert reduksjon i porfyrinnivåene og fotosensiviteten, men benmargstransplantasjon innebærer i seg selv en betydelig risiko.

### ***Kontroll og oppfølging:***

Hypighet av kontrollintervall vil være avhengig av pasientens sykdomsgrad og symptomer. Ved kontroll bør en vurdere pasientens fotosensitivitetssymptomer, anemi/grad av hemolyse (Hb, bilirubin, LD, haptoglobin og reticulocytter) og eventuell hypersplenisme (trombocytter, lymfocytter med differensialtelling). Mengden porfyriner i urin, erytrocytter, plasma og feces bør også undersøkes.

Generelt er det viktig at pasientene har god tilgang til adekvat legehjelp i forbindelse med sekundær infeksjoner. Da pasientene skjerner seg fra sollys, bør de også bruke D-vitamin tilskudd.

## Generelt om porfyri og porfyrisykdom:

For mer informasjon se [www.napos.no](http://www.napos.no)

Porfyrisykdommene kalles ofte for imitatorsykdommer fordi pasientenes symptomer likner på dem man finner ved mange andre sykdommer. Pasienter med porfyri vil kunne ha symptomer som abdominalsmerter, pareser, psykiatriske symptomer, bullae og vesikler på lyseksponeerte områder og økt lysfølsomhet.

Porfyrier er relativt sjeldne arvelige sykdommer som skyldes defekter i syntesen av heme. Porfyrisykdommene har sitt navn fordi de oppstår pga. defekter i syntesen av porfyriener som er forstadier i dannelsen av heme. Hver enkelt porfyri har en enzymdefekt som fører til en spesiell opphoping og utskillelse av porfyriener og deres forstadier. Porfyri kommer av det greske porphuros som betyr purpur og henviser til fargen på urinen til mange porfyriepasienter.

Hver enkelt porfyri har en enzymdefekt i hemebiosyntesen som fører til en spesiell opphoping og utskillelse av porfyriener og deres forstadier. Hemesyntesen er en meget komplisert og velregulert prosess. Den starter og avslutter i mitokondriene, men store deler av syntesen er lokalisert til cytosol. Heme syntetiseres i alle celler i kroppen bortsett fra modne erytrocytter. I de ulike organ er det imidlertid forskjellige enzymer som er kritiske eller hastighetsbegrensende for syntesen. Derfor vil f.eks. en defekt i enzymet PBG-deaminase føre til opphoping av ALA og PBG i leveren, men ikke i erytroid marg, mens en defekt i ferrokelatase fører til opphoping av protoporfyrin i erytroid marg, men kun i liten grad (om noen) i leveren. Porfyriene kan bl.a. deles opp i hepatiske og erytropoietiske alt etter hvor overproduksjonen av porfyriener foregår

Porfyri er en fellesbetegnelse for sykdommer som skyldes forstyrrelser i dannelsen av heme og som fører til at forskjellige typer porfyriinmetabolitter øker unormalt i konsentrasjon. Hver av de ulike porfyrisykdommene gir et visst mønster av porfyriinmetabolitter. Forskjellige porfyriinmetabolitter gir ulike symptomer.

To hovedtyper av symptomer finnes:

- **Anfall med akutte symptomer** (magesmerter/ nevrologiske-/ psykiske symptomer).
- **Unormal lysømfintlighet** (blemmer/sår eller unormalt lett "solforbrenning" av huden).

De ulike porfyrisykdommene kan ha ett av disse hovedsymptomene eller en kombinasjon av dem.

*Porfyrisykdom med kun akutte symptomer:*

**Akutt intermitterende porfyri (AIP)** karakteriseres av akutte anfall som utløses av en rekke vanlige medisiner, fysisk og psykisk stress, faste og hormonelle faktorer. AIP arves autosomt dominant, men den kliniske penetransen er lav. AIP forekommer relativt hyppig i de skandinaviske landene på grunn av forekomst av founder-mutasjoner (W198X, Arjeplog/Saltdalssjukan)

*Porfyrisykdommer med akutte symptomer og lysømfintlighet:*

**Porfyria variegata (PV)** og **Hereditær koproporfyri (HCP)** har både akutte og kutane symptomer. De akutte symptomene kan ikke skilles klinisk fra de som forekommer ved AIP. De kutane symptomene arter seg som blærer og vesikler samt sårbar hud, på soleksponerte områder. Hudsymptomene kan ikke skilles klinisk fra hudsymptomene man ser ved PCT (se nedenfor)

*Porfyrisykdommer med kun lysømfintlighet:*

**Erytropoietisk protoporfyri (EPP)** karakteriseres av intense, stikkende smerter i huden. Disse plagene kommer relativt kort tid etter soleksponering. I Norge kjenner vi til ca. 25 pasienter med denne sykdommen.

**Porfyria cutanea tarda (PCT)** På verdensbasis er dette den vanligste av alle typer porfyrier. PCT finnes både i en arvelig og en ikke-arvelig form, men begge formene utløses av faktorer som jernoverskudd, leversykdom, østrogen og alkohol. PCT gir hudsymptomer i form av blemmer og sår på hudområder som har vært utsatt for mye sol.

**Congenital erytropoietisk porfyri (CEP)** Svær lysoverfølsomhet fra tidlige barneår som kan føre til mutilerende lesjoner på nese og fingre. Sykdommen er relativt sjelden og kun få tilfeller er beskrevet i Norden.

