



Iho-oireiset hepaattiset porfyriat

Porfyriat ovat perinnöllisiä aineenvaihduntasairauksia, jotka johtuvat maksan tai luuytimen hemin valmistushäiriöstä ja porfyriinien ja niiden esiasteiden kertymisestä elimistöön. Iho-oireet käynnistyvät auringonvalon ja verenkierrossa olevien porfyriinien aiheuttamasta fototoksisesta reaktiosta ihon verisuonten seinämässä. Tämä johtaa ihon haurastumiseen, rakkulointiin ja arpeutumiseen valolle altistuneilla alueilla. Iho-oireita saavia hepaattista porfyriaa sairastavia potilaita on Suomessa noin 200. Porphyria variegata ja porphyria cutanea tarda iho-oireet eivät eroa toisistaan, mutta vain jälkimmäiseen on tarjolla tehokas hoito. Erotusdiagnoosiikka on tärkeää porphyria variegatassa esiintyvien akuuttien kohtausten vuoksi. Koska iho-oireet eivät ole porfyrioille spesifisiä, on potilaalta löydettävä huomattava porfyriinien ylimäärä plasmasta, virtsasta ja ulosteesta mitattuna ennen kuin porfyriadiagnoosi voidaan tehdä.

Porfyrian diagnoosiikka voi olla hankalaa, koska muut sairaudet ja lääkkeet voivat aiheuttaa ohimenevää virtsan tai ulosteen porfyriinipitoisuuksien suurentumista ja jopa porfyriaan sopivia histopatologisia muutoksia.

Porfyriat ovat perinnöllisiä ja joskus hankinnaisia aineenvaihduntasairauksia, jotka johtuvat hemin valmistushäiriöstä ja porfyriinien ja niiden esiasteiden (aminolevuliinihappo ja porfobilinogeeni) kertymisestä elimistöön (Anderson ym. 2001). Hemiä tuotetaan kaikissa ihmisen soluissa mutta eniten luuytimessä (85 %) ja maksassa (15 %) (Anderson ym. 2001). Porfyriat luokitellaan erytropoieettiin ja hepaattisiin tautimuotoihin porfyriinien ja niiden esiasteiden alkuperän mukaan. Porfyriinien ylituotanto aiheuttaa auringon valon myötävaikutuksesta iho-oireita, mutta esiasteiden ylituotannosta seuraa pelkästään enkefalopatiaa ja neuropatiaa.

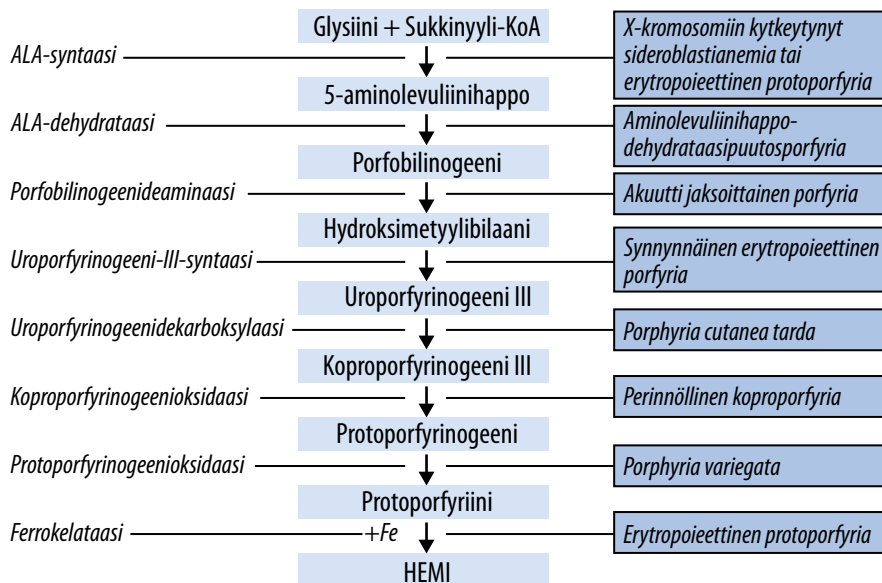
Hemin valmistukseen tarvitaan kahdeksan eri entsyymiä, joiden vajaatoiminta aiheuttaa porfyrian (KUVA 1). Aminolevuliinihapposyntaasi 1 säätelee entsyymiketjun aktiivisuutta maksassa, eikä sitä vastaavaa porfyriaa tunnetta. Aminolevuliinihapposyntaasi 2:n vajaatoiminta punasoluissa aiheuttaa X-kromosomiin kytkeytyneen sideroblastianemian ja sen yliaktiivisuus X-kromosomiin kytkeytyneen erytropoieettisen protoporfyrin (Timonen ym. tässä numerossa).

Porfyriat periytyvät yleensä autosomissa vallitsevasti, mutta myös autosominen peittyvä ja monimuotoisempi periytymistapa tunnetaan. Hemin valmistukseen tarvittavien entsyymien geeneissä on todettu satoja porfyriaa aiheuttavia mutaatioita (www.hgmd.cf.ac.uk). Suomessa on noin 500 porfyriapotilasta, joista puolet sairastaa ihoporfyriaa (porphyria cutanea tarda, porphyria variegata, erytropoieettinen protoporfyrin). Yleisimmät porfyriat meillä ovat kuitenkin äkillisiä kohtauksia aiheuttavat akuutti jaksoittainen porfyria ja porphyria variegata.

Miksi porfyriinit aiheuttavat iho-oireita?

Iho-oireet johtuvat veressä kiertävien porfyriinien ja valon yhteisvaikutuksesta (Poh-Fitzpatrick 1986). Porfyriinimolekyylillä on runsaasti kaksoissidoksia sisältävä tetrapyrroli, joka absorboi valoenergiaa, voimakkaimmin näkyvää valoa. Absorptiomaksimi on näkyvän

Hemin biosynteesiin liittyvät häiriöt



KUVA 1. Kaavio hemin biosynteesistä. Porfyriatyypit määräytyvät sen mukaan, missä entsyymissä toimintahäiriö esiintyy.

valon violetilla alueella eli 400–410 nm:ssä. Valovaikutuksen seurauksena porfyriinimolekyyli virittyy korkeampaan energiatilaan, ja reagoidessaan hapen kanssa se aiheuttaa fototoksisen kudoksen ylädermiksen verisuonten seinämässä. Komplementtijärjestelmän aktivoituminen ja metalloproteiinien ja TGF-beetan vapautuminen saattavat olla osallisina iholeesioiden synnissä (Lanconi ym. 2008). Iho-oireet ilmenevät joko hitaina valoreaktioina, kuten porphyria cutanea tarda ja porphyria variegata, tai välittöminä valoreaktioina, kuten erythropoieettisessa protoporfyrissa.

Potilastapaus

Viisikymmentäkolmevuotias mies tuli vastaanotolle elokuussa, koska kädenselässä esiintyi toistuvasti rakkuloita. Lisäksi pienetkin kolhaisut aiheuttivat haavaumia, joiden paraneminen kesti viikkokausia. Kädenselässä ja sormien selkäpuolilla havaittiin alle senttimetrin kokoisia rakkuloita, punertavia arpia sekä miliumeja (intraepidermaalisia keratiinikystia) (KUVA 2). Läheltä tarkastellessa erottui ylimääräistä karvankasvua ohimoilla. Anamneesin ja iholöydösten perusteella epäiltiin hepaattista ihoporfyrria. Potilas

ei osannut yhdistää iho-oireiden ilmaantumista aurinkoaltistukseen, koska oireet eivät alkaneet heti auringossa olon jälkeen ja edellisenä vuonnakin ne olivat jatkuneet myöhäiseen syksyyn. Akuuttiin porfyriaan viittaavia raajakipuja tai vatsaoireita miehellä ei ilmennyt, ei myöskään hänen lähisukulaisilla. Alkoholia potilas käytti noin kuusi lasillista viiniä viikonloppuisin. Potilaalta tutkittiin plasman porfyriinispektri (P-porf-O) ja hepaattisen porfyrian epäilyn perusteella porfyriinien eritysvuorokausivirtsan ja ulosteeseen (dU-Porf, F-Porf) (TAULUKKO 1).



KUVA 2. Porphyria cutanea tarda sairastavan potilaan kädenselässä näkyy terveeltä iholta nousevia rakkuloita, arpia ja miliumeja. Porphyria variegata ja hereditaarissa koproporfyrissa iholöydökset ovat samankaltaisia.

TAULUKKO 1. Porfyrria cutanea tarda sairastavan potilaan laboratoriotutkimustuloksia.

Tutkimus	Alatyypit	Viitearvot	Potilas
P-porf-O		Negatiivinen	Positiivinen, huippu 619 nm:ssä
dU-Porf	Uroporfyrriini I	0–35 nmol	2476 nmol
	Uroporfyrriini III	0–10	1632
	7-COOH	0–15	1860
	6-COOH	0–7	18
	5-COOH	0–6	245
	Koproporfyrriini I	0–75	82
	Koproporfyrriini III	0–165	234
F-Porf	Koproporfyrriini	0–100 nmol/g	150 nmol/g
	Koproporfyrriini I		90
	Koproporfyrriini III		60
	Isokoproporfyrriini	negatiivinen	positiivinen
	Protoporfyrriini	0–130 nmol/g	30 nmol/g
E-UROD		65–100 nmol/h/mg	68 nmol/h/mg

P-porf-O = plasman porfyriinispektrin mittaus, dU-Porf = porfyriinien eritysvuorokausivirtsaan, F-Porf = porfyriinien eritysvuorokausivirtsaan, E-UROD = punasolujen uroporfyrinogeenidekarboksylaasin aktiivisuus

Plasman porfyriinispektrin huippu oli 619 nm:ssä, ja uroporfyrriinin (isomeerit I ja III) ja 7-karboxyyli-porfyrriinin (7-COOH) erittyminen virtsaan oli lisääntynyt voimakkaasti. Nämä löydökset sopivat porfyrria cutanea tarda, samoin ulosteen isokoproporfyrriinifraktio. Punasolujen uroporfyrinogeenidekarboksylaasin (UROD) aktiivisuus oli normaali, mikä viittasi taudin sporadiseen muotoon (KUVA 3).

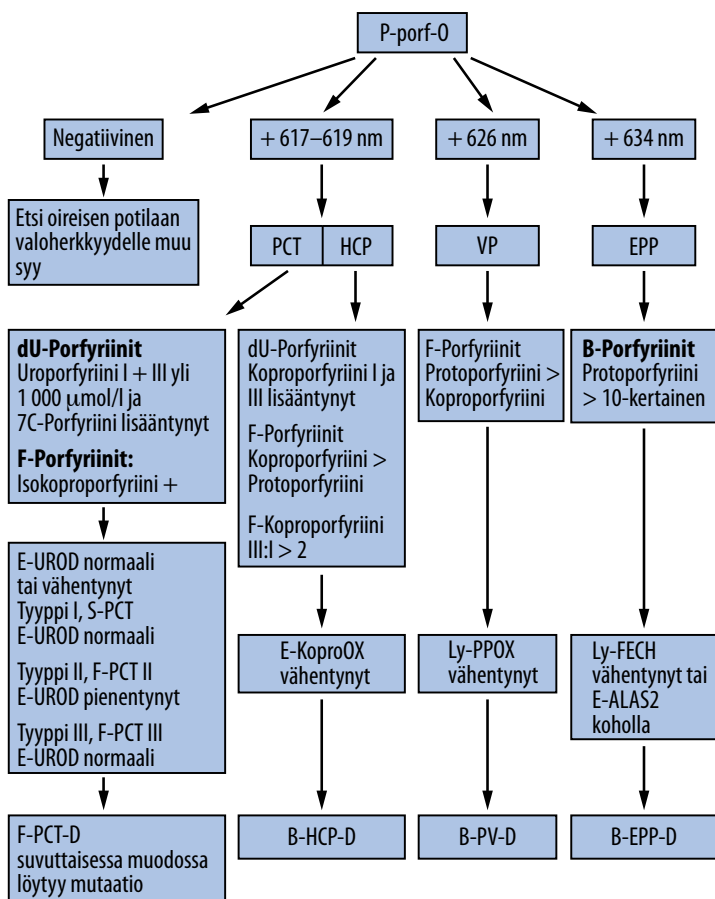
Porphyria cutanea tarda

Porphyria cutanea tarda (PCT, OMIM-tietokanta nro 176100) on maailman yleisin porfyrria, mutta Suomessa se on diagnosoitu vain noin sadalla potilaalla. Vuosittain meiltä löytyy 5–6 uutta potilasta. Maksan UROD:n aktiivisuuden vähentyminen aiheuttaa uroporfyrriinien (isoformi III > I) ja 7-karboxyyli-porfyrriinin kertymisen elimistöön (Caballes ym. 2012). Valtaosalla potilaista UROD:n toimintahäiriö rajoittuu maksaan eikä sukulaisilta löydetä tätä tautia, joten sporadisen PCT:n periytymistapa ei ole tiedossa (tyyppi I) (KUVA 3).

Potilaista 25–50 %:lla on autosomissa vallitsevasti periytyvä tautimuoto, jossa entsyymiaktiivisuus on heikentynyt kaikissa soluissa

(tyyppi II eli suvuttainen PCT). Potilailta ja sukulaisilta löytyy usein mutaatio UROD-geenissä. Harvinaisessa tyyppin III PCT:ssä UROD:n aktiivisuus on normaali punasoluisissa mutta vähentynyt maksassa. Potilaalla on PCT:tä sairastavia sukulaisia, ja hänellä todetaan mutaatio UROD-geenissä. Ei tiedetä, kuinka suurella todennäköisyydellä mutaation kantaja saa kliinisiä oireita. Todennäköisesti heidän olisi hyvä välttää runsasta alkoholin käyttöä ja estrogeenivalmisteita.

PCT:n laukaisevat tekijät. Kaikkiin PCT:n alamuotoihin liittyy laukaisevia tekijöitä (Munoz-Santos ym. 2010, Caballes ym. 2012). Alkoholin käyttö on näistä yleisin, mutta se ei ole välttämätön edellytys sairauden puhkeamiselle. Neljäsosa naispotilaista on käyttänyt estrogeenivalmisteita. PCT:hen liittyy lähes aina hepatopatia, jonka vaikeusaste vaihtelee lievästä maksaentsyymiarvojen suurentumisesta kirroosiin. Rasvamaksa on tavallisin löydös. Maksan histopatologisessa tutkimuksessa voidaan todeta kaksoistaittavia porfyriinikiteitä, hemosideroosia, rasvoittumista, tulehdus- ja kirroosimuutoksia sekä fibroosia. Maksasolusyvän riski kasvaa hoitamattomas-



I vaihe:
Iho-oireisen potilaan seulontakoe on plasman porfyyriin-spektri (P-porf-0), jonka maksimi vaihtelee porfyyriin-tyyppiin mukaan. Vahvassa EPP-epäilyssä mitataan myös punasolujen porfyyriinien määrä

II vaihe:
Virtsan ja ulosteen porfyyriinit varmistavat hepatiittisen porfyyriin-tyyppiin

III vaihe:
Entsyymi-aktiivisuuden mittaaminen

IV vaihe:
Mutaation osoitus perinnöllisen porfyyriin varmistamiseksi. Mutaation osoitus on ensisijainen tutkimus sukulaisten seulonnessa PV:ssä

KUVA 3. Porfyyrioiden laboratoriodiagnostiikka. PCT = porphyria cutanea tarda, HCP = hereditaarinen koproporfyyria, PV/VP = porphyria variegata, EPP = erythropoieettinen protoporfyyria, D = DNA-tutkimus

sa taudissa (Siersema ym. 1992). C-hepatiitti on yleinen riskitekijä Etelä-Euroopassa ja Yhdysvalloissa (35–70 %), mutta Suomessa se on löytynyt vain 15 %:lta potilaista kuten muissakin Pohjois-Euroopan maissa (Caballes ym. 2012). Myös pitkäaikainen hemodialyysihoito ja HIV-infektio voivat laukaista PCT:n.

Raudalla on keskeinen osuus patogeenisissä (Bulaj ym. 2000, Phillips ym. 2007). UROD:n estäjänä toimii uroporfometeeni, joka muodostuu uroporfyrinogeenista raudan indusoiman hapettumisen kautta. Valtaosalla potilaista todetaan suurentunut plasman ferritiinipitoisuus ja transferriniin saturatioaste. Hemokromatoosiin liittyvät mutaatiot lisäävät PCT-riskiä (Bulaj ym. 2000). Maksasolujen hepsidiinipitoisuus on alentunut, mutta PCT-

potilaiden seerumissa on todettu kohonneita pitoisuuksia (Darwick ym. 2012).

Diagnostisten tutkimusten ohella (TAULUKKO 2) potilailta tutkitaan verenkuvaa ja maksan toimintakokeet. Lisäksi tulee selvittää, onko potilaalla raudan kertymiseen viittaavia löydöksiä, rasvamaksa, virushepatiitti tai HIV-infektio. Maksa kuvataan ja maksabiopsiaa harkitaan tapauskohtaisesti.

Oireet. Iho-oireet alkavat yleensä keski-iässä tai myöhemmin. Tyypilliset oireet ovat rakkulointi ja lisääntynyt haavautumisalttius käden-selissä ja sormien dorsaalipinnoilla (KUVA 2). Oireita voi esiintyä myös muilla pitkäaikaisesti valolle altistuvilla alueilla, kuten kasvoilla, kaulalla, kyynärvarsissa ja sääressä. Terveen näköiseltä iholta nousevien rakkuloiden koko

vaihtelee muutamasta millimetristä useaan senttimetriin, jolloin ne muistuttavat pemfigoidirakkuloita (Sarkany 2008). Haavaumat ovat pinnallisia ja verestäviä eroosioita. Oireet ilmaantuvat kesällä ja voivat jatkua myöhäiseen syksyyn, vaikka valoaltistus on jo loppunut. Rakkuloiden ja haavaumien paraneminen kestää useita viikkoja. Niiden kohdille saattaa jäädä tummanpunertavia arpia ja miliumeja, jotka voivat olla diagnoosivaiheen ainoita löydöksiä. Lisääntynyttä karvankasvua ohimoilla ja poskipäissä esiintyy 50–70 %:lla potilaista ja kasvojen pigmentaatiota kolmasosalla. Kasvoissa ja ylärinnessä on kuvattu skleroderman kaltaisia vaaleita paksuuntuneita muutoksia (TAULUKKO 3).

Hoito. PCT-potilaan tulee välttää alkoholia sekä rauta- ja estrogeenivalmisteita. Hoidon tavoitteena on virtsaan erittyvän uroporfyriniinimäärän normalisoituminen. Toistuvia venesektioita suositellaan, jos todetaan raudan kertymistä (suurentunut plasman ferritiinipitoisuus ja transferriniin saturatioaste, maksan sideroosi). Rautavarastojen vähentyminen korjaa porfyriinien ylituotannon maksassa. Verta poistetaan 300–500 ml kerrallaan kahden viikon välein, kunnes plasman ferritiinipitoisuus vähenee viitealueen alarajalle (Caballes ym. 2012), tavallisesti yhteensä 4–10 litraa.

Klorokiini on hyvä hoitovaihtoehto silloin, kun potilas ei siedä venesektioita tai kun uroporfyriniinien erittyminen virtsaan on lievää (< 3 000 nmol/vrk). Klorokiini muodostaa porfyriinien kanssa vesiliukoisen kompleksin, joka erittyy virtsaan ja vähentää siten maksan porfyriinivarastoja. Hoidossa käytetään pientä klorokiiniannosta (125–250 mg) kahdesti viikossa. Maksaentsyymiarvojen suurentuminen on tavallista hoidon alkuvaiheessa, mutta klorokiinihoito saattaa laukaista myös akuutin toksisen maksavaurion. Päivittäinen klorokiinin anto aiheuttaa aina akuutin maksavaurion ja on siten vasta-aiheinen. Näin ollen klorokiinihoitoon tulisi yhdistää venesektiot; esimerkiksi viiden venesektion jälkeen jatketaan klorokiinihoidolla. C-hepatiitin yhteydessä PCT hoidetaan remissioon venesektioilla ennen antiviraalista lääkitystä.

TAULUKKO 2. Porphyria cutanea tarda:n diagnostiset löydökset.

Tyypilliset iho-oireet
 Plasman porfyriinispektrin huippu 617–619 nm:ssä
 Uroporfyrini I:n ja III:n pitoisuudet vuorokausivirtsassa ovat suurentuneet ja niiden yhteenlaskettu arvo ylittää 1 000 nmol/l ja 7-karboksyyliporfyriniin (7-COOH) pitoisuus on selvästi suurentunut
 Ulosteeissa todetaan isokoproporfyriinia
 Punasolujen UROD:n aktiivisuus on pienentynyt suvuihtaisessa PCT:ssä
 DNA-tutkimus ei ole rutiinikäytössä

TAULUKKO 3. Hepaattisten porfyrioiden iho-oireet.

Ihon hauraus kädenselissä, joskus kasvoissa
 Rakkulointi kädenselissä, joskus kasvoissa
 Arvet ja miliumit kädenselissä
 Lisääntynyt karvankasvu kasvojen iholla
 Lisääntynyt pigmentaatio kasvojen iholla
 Harvoin skleroderman kaltaisia ihomuutoksia

Hoitojen seurauksena uroporfyriniin erittyminen virtsaan vähenee lähelle viitealuetta 6–12 kuukaudessa ja maksaentsyymiarvot pienentyvät yleensä samanaikaisesti. Remissio kestää 1–2 vuotta, ja osalla potilaista se on pysyvä, varsinkin jos altistavia tekijöitä ei enää ole. Mikäli uroporfyriniin erittyminen virtsaan pysyy vähäisenä, potilas sietää auringonvaloa normaalisti eikä erityistä suojautumista tarvita. Tästä huolimatta alkoholin ja estrogeenivalmisteiden käyttöä tulee välttää taudin uusiutumisen estämiseksi. Jos potilas ei halua luopua hormonikorvaushoidosta, voidaan sen aloitusta harkita uudestaan hoidon jälkeen transkutaanisena. Jos uroporfyriniin erittyminen virtsaan alkaa jälleen lisääntyä, tulee hoito keskeyttää.

Hoidon jälkeen porfyriinien erittymistä vuorokausivirtsaan seurataan 3–12 kuukauden välein vähintään kolme vuotta. Venesektiot ja klorokiinihoito aloitetaan uudestaan, jos uroporfyriniin (I + III) erityis lisääntyy arvoon 500–1 000 nmol/vrk, vaikka potilaan iho olisi oireeton. Tavoitteena on pysyvästi vähäinen

uroporfyriinien erittyminen maksavaurion ja maksasolusyöpäriskin pienentämiseksi.

Porphyria variegata

Porphyria variegatan (PV/VP), OMIM-tietokanta nro 76200) aiheuttaa autosomissa vallitsevasti periytyvä mutaatio protoporfyrinogeenioksideasiin (PPOX) geenissä (www.hgmd.cf.ac.uk). Suomessa on diagnosoitu tähän mennessä noin 150 PV-potilasta, joista noin 40 %:lla on oireita. Iho-oireita esiintyy kolmasosalla mutaation kantajista mutta 80 %:lla oireilevista potilaista. Potilasvalistuksen ansiosta akuutteja oireita on nykyisin vain 15 %:lla (von und zu Fraunberg ym. 2002). Suomessa on löydetty tähän mennessä 22 mutaatiota. Valtaosalla perheistä on sama länsirannikolla yleinen mutaatio (R152C), joka on kuvattu myös muualta Euroopasta. Suomessa taudin esiintyvyys on toiseksi suurin maailmassa (2:100 000) Etelä-Afrikan jälkeen, mutta keskimäärin vain noin yksi uusi potilas sairastuu vuosittain.

Oireet. Iho-oireet alkavat useimmiten varhaisessa aikuisuudessa murrosiän jälkeen. Ne ovat yleensä lievempiä kuin porphyria cutanea tardassa ja rakkuloita esiintyy harvemmin (KUVA 2) (TAULUKKO 3). Oireiden vähäisyyden vuoksi potilaat eivät välttämättä hakeudu lääkäriin. Oikea diagnoosi on tärkeää akuuttien kohtausten riskin vuoksi (TAULUKKO 4). Kohtaus alkaa usein lieville psyykkisillä oireilla (levottomuus, unettomuus jne.), joihin liittyy autonominen neuropatia (verenpaineen nousu, syketaajuuden suurentuminen, oksentelu, ummetus, rakkopareesi jne.) ja vatsakivut (Kauppinen 2005). Lisäksi potilailla saattaa olla raajakipuja ja virtsa voi muuttua punaiseksi tai tummaksi. Laukaisevia tekijöitä ovat infektiot, paasto, kuukautiset, alkoholi ja lääkeaineet (www.porphyrria-europe.com, www.drugs-porphyrria.org). Akuutit kohtaukset ja iho-oireet ilmaantuvat toisistaan riippumatta, eikä laukaisevilla tekijöillä ole vaikutusta iho-oireiden puhkeamiseen.

Hoito. Porphyria variegatan iho-oireisiin ei ole spesifistä hoitoa. Iho-oireiden estämiseksi tulee välttää käsiin kohdistuvia kolhuja sekä

TAULUKKO 4. Porphyria variegatan diagnostiset löydökset oireisella potilaalla.

Tyypilliset iho-oireet tai akuutti kohtaus

Plasman porfyriinispektrin huippu 626 nm:ssä

Ulosteen protoporfyriniipitoisuuden 2–5-kertainen suurentuminen

Ulosteen koproporfyriniinien sekä vuorokausivirtsan uroporfyriniinien ja koproporfyriniinien pitoisuudet voivat olla normaalit tai suurentuneet

Porfobilinogeenin ja delta-aminolevuliinihapon erittyminen virtsaan on selvästi lisääntynyt akuutin kohtauksen aikana mutta yleensä normaali taudin oireettomassa tai iho-oireisessa vaiheessa

Lymfosyyttien PPOX:n aktiivisuus on yleensä vähentynyt noin 50 %, mutta yksinään tämä löydös ei riitä diagnoosiin

DNA-tutkimus varmistaa virtsan ja ulosteen porfyriinimääritysten perusteella tehdyn diagnoosin, ja sitä käytetään lähisukulaisten seulontakokeena

käsien altistamista auringonvalolle. Potilaan on hyvä käyttää suojakäsineitä; tehokkaista kaan valosuojavoiteista ei ole riittävästi hyötyä. Infektoituneet ihohaavaumat hoidetaan antibakteerisella voiteella ja tarvittaessa sisäisellä mikrobilääkityksellä.

Akuutit kohtaukset hoidetaan antamalla hemiä (Normosang, Orphan drug), joka hillitsee porfyriinien esiasteiden synteisiä negatiivisen palautteen välityksellä (Kauppinen ym. 1997, Kauppinen 2005). Kuukautiskierron laukaisemia kohtauksia voidaan estää hormonihoidolla. Potilaiden ja oireettomien mutaation kantajien neuvonta on tärkeää ja tuloksellista akuuttien kohtausten ehkäisyssä. Ohjeet annetaan kirjallisina (www.duodecim.fi/terveysportti/potilasohjeet/porfyria). Potilaan lähisukulaisille tulisi tehdä DNA-testi viimeistään murrosiässä. Potilaita seurataan oireiden mukaisesti. Maksasyöpäriski on pieni, eikä kuvantamisseurantaa tarvita (Kauppinen ja Mustajoki 1988). Jos akuutit kohtaukset tai iho-oireet alkavat tai yllättäen pahenevat 50 ikävuoden jälkeen, on maksasolusyöpä suljettava aina pois.

Hereditaarinen koproporfyrria

Hereditaarisen koproporfyrrian (HCP, OMIM-tietokanta nro 121300) aiheuttaa autosomissa vallitsevasti periytyvä koproporfyrinogeeni-

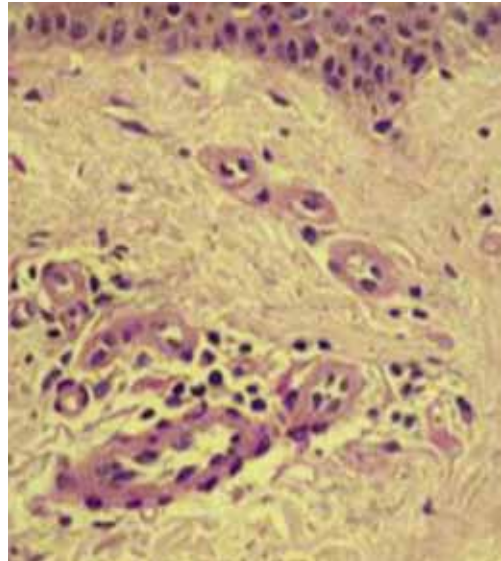
oksidaasin puute (Anderson ym. 2001). Hereditaarinen koproporfyria on porphyria variegata huomattavasti harvinaisempi, eikä sitä ole toistaiseksi diagnosoitu Suomessa. Iho-oireet ovat samanlaisia kuin porphyria cutanea tardassa ja porphyria variegatassa, ja ne voivat olla jälkimmäisen tapaan lieviä (TAULUKKO 3). Siinä esiintyy samanlaisia akuutteja kohtauksia kuin muissa akuuteissa porfyrioissa. Koproporfyriinin erittyminen vuorokausivirtsaan ja ulosteeseen on lisääntynyt voimakkaasti, 10–200-kertaiseksi normaaliin verrattuna (KUVA 3). Koska koproporfyriinin erittyminen virtsaan saattaa lisääntyä myös muissa tiloissa, tulee diagnostiikassa olla huolellinen. Hereditaarisen koproporfyrian iho-oireiden ja akuuttien kohtausten hoito on sama kuin porphyria variegatassa.

Hepatoerytropoieettinen porfyria

Erittäin harvinaisen hepatoerytropoieettisen porfyrian (HEP, OMIM-tietokanta nro 176100) aiheuttaa UROD-geenin homotsygoottinen mutaatio (Anderson ym. 2001). Iho-oireet alkavat lapsuudessa. Ne ovat samankaltaisia ja yhtä vaikeita kuin synnynnäisessä erytropoieettisessa porfyriassa (ks. Timonen ym. tässä numerossa). Tauti voi esiintyä myös lievöireisenä, jolloin iho-oireet ovat samanlaisia kuin porphyria cutanea tardassa. Uroporfyriinin erittyminen virtsaan on lisääntynyt voimakkaasti, ja punasolujen protoporfyriinipitoisuus on suurentunut. Protoporfyriini on suurimmaksi osaksi sinkkiin sitoutunutta, kuten muissakin homotsygoottisissa porfyrioissa (ks. Timonen ym. tässä numerossa). Iho-oireisiin ei ole muuta hoitoa kuin auringonvalon ja ihovammojen välttäminen. Akuutteja kohtauksia ei esiinny.

Ihon histopatologinen tutkimus

Ihon histopatologisessa tutkimuksessa tyypillinen löydös kaikissa iho-oireisissa porfyrioissa on ylädermoksen verisuonten seinämän homogeeninen paksuuntuminen, jolloin verisuonet näkyvät PAS-värjäyksessä munkkirinkilän kaltaisina (KUVA 4) (Timonen ym. 1990,



KUVA 4. Porphyria cutanea tarda sairastavan potilaan kädenselän kudoksenäytteestä tehdyssä histopatologisessa tutkimuksessa todetaan ylädermoksen verisuonten seinämän homogeeninen paksuuntuminen. PAS-värjäys x 120.

Maynard ja Peters 1992). Verisuonimuutokset kehittyvät toistuvien fototoksisten vaurioiden seurauksena, joten ne eivät ole spesifisiä porfyrialle. Ihobiopsia ei ole diagnostiikassa välttämätön, mutta se voi olla hyödyllinen epäselvissä tapauksissa.

Ihoporfyriassa rakkula muodostuu epidermoksen alapuolelle ja siinä on niukasti tulehdussoluja.

Immunofluoresenssitutkimuksessa tyypillinen löydös on homogeeninen IgG-värjäytyvyys ylädermoksen verisuonten seinämissä. Muita immunoglobuliineja ja komplementtia esiintyy vaihtelevasti. Myös epidermoksen tyvikalvossa voi esiintyä immunoglobuliineja. Verisuonten immunofluoresenssilöydös erottaa porfyrian muista subepidermaalista rakkulataudeista, kuten pemfigoidista ja hankinnaisesta epidermolysis bullosasta, joissa immunoglobuliineja ja komplementtia havaitaan ainoastaan epidermoksen tyvikalvossa (Maynard ja Peters 1992).

Pseudoporfyriassa iho-oireet ja ihon histopatologiset löydökset ovat samanlaisia kuin PCT:ssä mutta porfyriiniaineenvaihdunta on

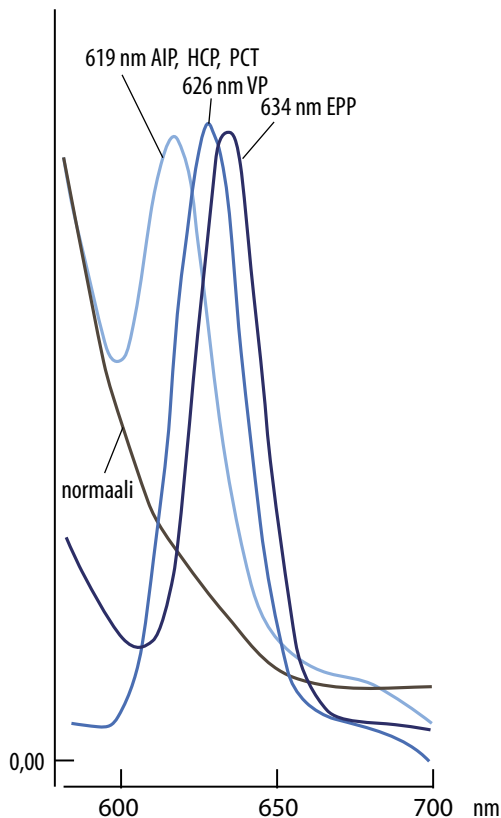
normaali. Pseudoporfyriaa on kuvattu aiheutuvan tulehduskipulääkkeistä (ketoprofeeni ja naprokseeni), mikrobilääkkeistä (mm. tetrasykliini), nesteenpoistolääkkeistä ja muista lääkkeistä, kuten amiodaronista, siklosporiinista ja retinoideista (LaDuca ym. 2002). Kysymyksessä on todennäköisesti lääkeaineen aiheuttama fototoksinen reaktio. Myös hemodialyysipotilailla ja solariumissa runsaasti käyvillä henkilöillä on kuvattu porfyrian kaltaisia ihomuutoksia ilman porfyriiniaineenvaihdunnan häiriötä.

Lopuksi

Nyrkkisääntö ihoporfyrian diagnostiikassa on, että oireilevalta potilaalta tulee aina löytyä selvästi poikkeavat löydökset porfyriinimittauksissa (KUVA 3). Plasman porfyriinispektri on hyvä seulontatutkimus, joka erottelee hyvin Suomessa esiintyvät ihoporfyriat (KUVA 5). Väärä negatiivinen tulos on mahdollinen, mikäli näytettä ei ole käsitelty ohjeen mukaan. Jos valoihottumapotilaan kliininen kuva ei ole porfyrialle tyypillinen, seulontatutkimukseksi riittää plasman porfyriinispektri (Sarkany 2008).

Maksan toimintahäiriöt, raskasmetallimyrkytykset, altistuminen halogenoideille liuotimille sekä jotkut lääkeaineet, kuten karbamatsepiini, voivat muuttaa porfyriinien ja niiden esiasteiden aineenvaihduntaa ja lisätä sekundaarisesti koproporfyriiniin, harvemmin uroporfyriiniin, erittymistä virtsaan (Anderson ym. 2001). Suoliston verenvuoto ja bakteeriflooran muutokset voivat suurentaa ulosteen protoporfyriinipitoisuutta, mikä voi johtaa väärään porphyria variegata -diagnoosiin. Erotusdiagnoosissa auttaa plasman porfyriinien osoitustesti, joka on tulokseltaan negatiivinen edellä mainituissa tiloissa mutta aina positiivinen oireilevalla ihoporfyriapotilaalla (KUVA 3).

On tärkeää, ettei perinnöllisen taudin diagnoosia tehdä ohimenevästi suurentuneiden virtsan tai ulosteen porfyriinipitoisuuksien perusteella. Porfyriinimääritykset kannattaa toistaa vähänkin epäselvissä tapauksissa. Muista syistä johtuvat porfyriinipitoisuuksien suurentumiset ovat yleensä ohimeneviä, ja arvot ovat



KUVA 5. Plasman spektrometrisellä määrittämällä (P-porf-O) voidaan erottaa toisistaan tavallisimmat iho-oireiset porfyriatyypit. AIP = akuutti jaksottainen porfyria, HCP = hereditaarinen koproporfyria, PCT = porphyria cutanea tarda, VP = porphyria variegata, EPP = erythropeettinen protoporfyria.

tavallisesti pienempiä kuin porfyrioissa. Ne eivät myöskään aiheuta porfyrialle tyypillisiä iho-oireita tai akuutteja kohtauksia.

Entsyymiaktiivisuuden määrittystä suositellaan tehtäväksi vasta sitten, kun porfyriadiagnoosi on varmistettu biokemiallisilla mittauksilla (KUVA 3). Entsyymiaktiivisuuksien vaihteluvälit ovat suuria. Joskus porfyriapotilailla todetaan normaaleja ja terveillä henkilöillä lievästi pienentyneitä aktiivisuuksia. Tutkimusta käytetäänkin ainoastaan diagnoosin tueksi, porphyria cutanea tardan tyyppityksessä ja sukulaisten seulontatutkimuksena, mikäli geenidiagnostiset tutkimukset eivät ole käytettävissä.

Geenidiagnostiset tutkimukset tehdään oireisilla potilailla vasta biokemiallisten tut-

kimusten jälkeen. Kun porfyriapotilaan mutaatio on löytynyt, seulotaan sukulaiset ensisijaisesti DNA-tutkimuksella. Tutkimus on rutiinikäytössä porphyria variegatassa. Mikäli sukulaiselta löytyy mutaatio, tehdään biokeemialliset jatkoselvittelyt taudin aktiivisuuden kartoittamiseksi (TAULUKKO 4). Lisään-

tynyt koproporfyriniin erittyminen virtsaan (> 1 000 nmol/vrk) ennakoii iho-oireiden puhkeamista, ja normaali protoporfyrinipitoisuus ulosteessa viittaa oireettomaan tautiin mutaatiosta huolimatta (von und zu Fraunberg ym. 2002). ■

KAISA TIMONEN, LT, ihotautilien erikoislääkäri
Helsingin Lääkärikeskus Aava

PAULIINA NUUTINEN, LL, ihotautilien erikoislääkäri, osastonlääkäri
HUS Iho- ja allergiasairaala

RAILI KAUPPINEN, dosentti, sisätautilien erikoislääkäri
HUS Sisätautilien klinikka

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. Kirjassa: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, toim. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill 2001, s. 2991–3062.
- Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, ym. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. Blood 2000; 95:1565–71.
- Caballes FR, Hossein S, Bonkovsky HL. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. Liver Int 2012;1478–3231.
- Darwich E, To-Figuera J, Molina-Lopez RA, ym. Increased serum hepcidin levels in patients with porphyria cutanea tarda. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04511.x.
- Kauppinen R. Porphyrias. Lancet 2005; 365:241–52.
- Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 1988;57:117–20.
- Kauppinen R, Timonen K, Mustajoki P. Porfyrioiden geenidiagnostiikka ja hoito. Duodecim 1997;113:1487–92.
- LaDuca JR, Bouman PH, Gaspari AA. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced pseudoporphyria: a case series. J Cutan Med Surg 2002;6:320–6.
- Lanconi G, Ravinal RC, Costa RS, Roselino AM. Mast cells and transforming growth factor-beta expression: a possible relationship in the development of porphyria cutanea tarda skin lesions. Int J Dermatol 2008;47:575–81.
- Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. J Cutan Pathol 1992;19:40–7.
- Munoz-Santos C, Guilabert A, Moreno N, ym. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical and biochemical features and risk factors in 152 patients. Medicine (Baltimore) 2010;89:69–74.
- Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin MR, Kushner JP. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. Proc Natl Acad Sci 2007;104:5079–84.
- Poh-Fitzpatrick MB. Molecular and cellular mechanisms of porphyrin photosensitization. Photodermatol 1986;3:148–57.
- Sarkany RP. Making sense of the porphyrias. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008;24:102–8.
- Siersema PD, ten Kate FJ, Mulder PG, Wilson JH. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. Liver 1992;12:56–61.
- Timonen K, Niemi KM, Mustajoki P, Tenhunen R. Skin changes in variegated porphyria. Clinical, histopathological, and ultrastructural study. Arch Dermatol Res 1990;282:108–14.
- von und zu Fraunberg M, Timonen K, Mustajoki P, Kauppinen R. Clinical and biochemical characteristics and genotype-phenotype correlation in Finnish variegated porphyria patients. Eur J Hum Genet 2002;10:649–57.

Summary

Hepatic porphyrias with cutaneous symptoms

Cutaneous symptoms of porphyrias are initiated from a phototoxic reaction caused by sunlight and circulating porphyrins in the vascular walls of the skin. This leads in fragility, blistering and scarring of the skin on light-exposed areas. There are approximately 200 patients having hepatic porphyrias with cutaneous symptoms in Finland. Cutaneous symptoms of variegated porphyria and porphyria cutanea tarda are indistinguishable, but an effective treatment is available only for the latter. Differential diagnosis is important due to acute episodes occurring in variegated porphyria.