

Raili Kauppinen ja Katrin Baumann

Akuutti porfyria klinikon kannalta

Akuutit porfyriat ovat maksan aineenvaihduntasairauksia, jotka liittyvät hemisynteesin geenivirheisiin. Ne periytyvät vallitsevasti, mutta ilmiasuun vaikuttavat lisäksi sukupuoli, muut perinnölliset tekijät ja elintavat. Naisilla akuutit kohtaukset ovat tavallisempia kuin miehillä kuukautiskiertoon liittyvän sukupuolihormonien vaihtelun vuoksi. Muita laukaisevia tekijöitä ovat lääkkeet, alkoholi, laihduttaminen, paasto ja infektiot. Akuutin kohtauksen oireet ilmenevät autonomisen neuropatian, akuutin polyneuropatian ja enkefalopatian yhdistelmänä. Akuutin porfyrian diagnoosi varmistetaan virtsan porfyriinien esiasteiden mittaamisella. Akuutin kohtauksen diagnoosi on kliininen, sillä porfyriinien esiasteet ovat yleensä koholla myös taudin oireettomassa vaiheessa. Kohtaukset hoidetaan hemiiniillä. Toistuvien kohtauksen estohoito tähtää akuuttien ja kroonisten oireiden ehkäisemiseen. Naisten hoidossa käytetään yhdistelmäehkäisyvalmisteita tai gonadotropiineja vapauttavan hormonin agonisteja. Hemiini, givosiraani ja maksansiirto ovat myös tehokkaita. Myöhäiskomplikaatioina voi esiintyä maksasyöpää, kroonista munuaisten vajaatoimintaa ja verenpainetauti.

Akuutit porfyriat ovat harvinaisia maksan aineenvaihduntasairauksia, jotka liittyvät hemisynteesin häiriöihin (1). Ne periytyvät vallitsevasti, mutta ilmiasuun vaikuttavat patogeenisen variantin lisäksi sukupuoli, muut geenit ja elintavat (2). Akuutin porfyrian voivat aiheuttaa neljän entsyymin geenivirheet (**KUVA 1**), mutta kliininen kuva on yhtenevä. Akuutin kohtauksen oireet ilmenevät autonomisen neuropatian, akuutin polyneuropatian ja enkefalopatian yhdistelmänä (**TAULUKKO 1**) (3).

Akuutin kohtauksen laukaisevat tekijät, jotka indusoivat joko suoraan maksan hemisynteesiä säätelevää delta-aminolevuliinihapposyntaasia (ALA-syntaasi 1) tai lisäävät hemin kulutusta. Tällöin porfyriinien esiasteiden, porfobilinogeenin (U-PBG) ja delta-aminolevuliinihapon (U-DALA) erityis lisääntyy aikaisemmasta 2–4-kertaiseksi. Verenkierrossa olevien esiasteiden pitoisuus ei yksinään selitä hermoston toimintahäiriöitä, joten maksasta vapautuvat muut kuten tulehdusta lisäävät tekijät vaikuttavat verisuonten seinämiin ja hermoston toimintaan (4).

Perinnöllistä koproporfyriaa (hereditary coproporphyria, HCP) ja porphyria variegataa

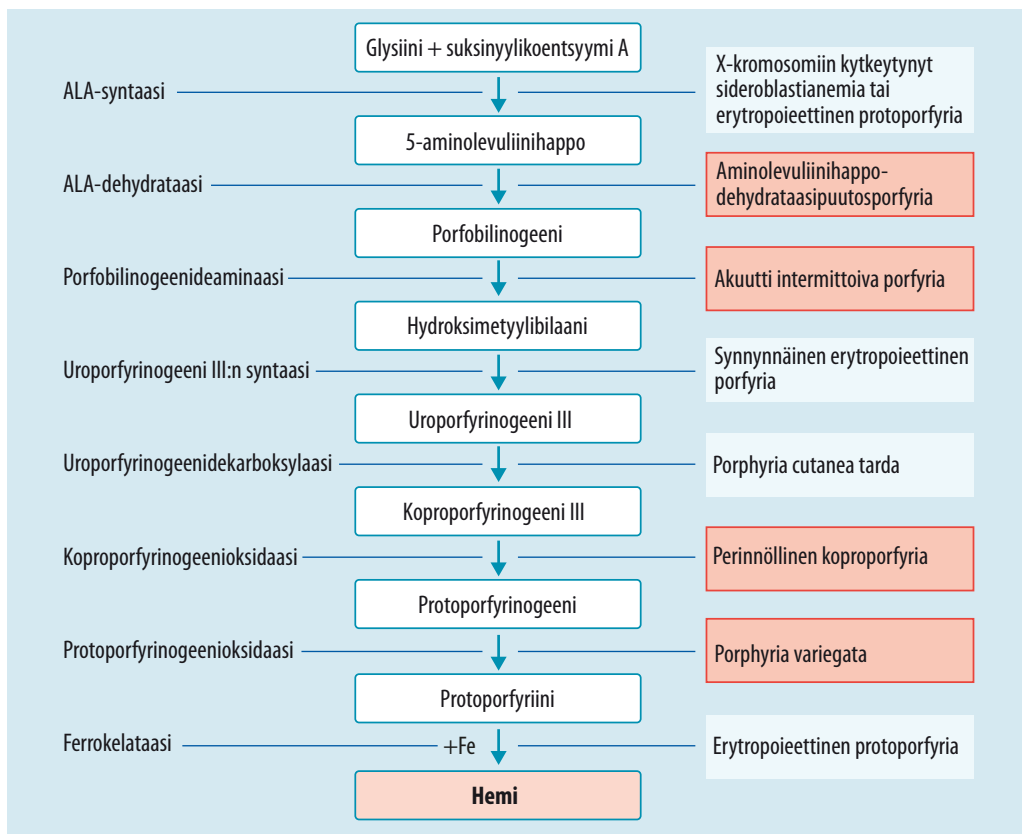
(variegate porphyria, VP) sairastavilla esiintyy myös valoherkkyyttä, jonka patofysiologia on erilainen. Ihon hauraus ja rakkulointi liittyvät verenkierrossa olevien porfyriinikompleksien ja auringonvalon toksiseen reaktioon verisuonten seinämissä (5).

Suomen noin 400 potilaasta 250 sairastaa akuuttia jaksoittaista porfyriaa (acute intermittent porphyria, AIP) ja 150 VP:tä (6,7). HCP:tä sairastavia on diagnosoitu vain muutama, mutta väistyvästi periytyvää ALA-deaminaasinpuutosporfyriaa sairastavia ei ainoatakaan.

Genetiikka

Akuuttien porfyrioiden esiintyvyys (1–10:100 000) vaihtelee globaalisti. Suomessa on tunnistettu 25 patogeenistä varianttia PBGD- ja kymmenen PPOX-geenin alueilta, mutta maailmanlaajuisesti niitä on satoja (6,8). Suomalaiset suvut on pääosin geneettisesti kartoitettu.

Sairautta aiheuttavien varianttien tunnistaminen ennen oireita vähentää sairastumisriskiä (2). Valtaosa oireisista potilaista on fertiili-



KUVA 1. Hemin biosynteesiin liittyvät häiriöt. Hemin synteesiin tarvitaan kahdeksan eri entsyymiä, ja niitä vastaavat perinnölliset porfyriat tunnetaan. Porfyriinien ja niiden esiasteiden määriä mitataan porfyrioiden tyypittämiseksi. Akuutteja porfyrioita ovat akuutti intermittoiva porfyria, porphyria variegata, perinnöllinen koproporfyria ja ALA-dehydrataasipuutosporfyria. ALA-syntaasiin vaikuttavat tekijät kuten hemi säätelevät hemin biosynteesin aktiivisuutta.

ikäisiä naisia, koska kuukautiskierto vaikuttaa laajasti maksan aineenvaihduntaan (9). Keskimäärin naiset oireilevat 24 vuoden iässä, mutta 38 % on oireillut jo alle 20-vuotiaana (10). Diagnoosiviive on oireisilla naisilla ollut keskimäärin kuusi vuotta.

Geenivirheen kantajista 50 % on oireettomia, lähinnä suojaavien perinnöllisten tekijöiden ja elintapojensa ansiosta. Potilaista 30 % saa sairaalahoitoa vaativia kohtauksia elämänsä aikana, mutta 50 %:lla on lievempiä kohtauksia, jotka hoituvat kotona (2). Nykyisin 90 % oireisista on naisia, joista 50 % saa oireita toistuvasti ikävuosiensa 15–35 aikana (10). Oireet ilmaantuvat 5–10 %:lla sairaalahoitoa vaativina 1–4 kuukauden välein, mikä lisää riskiä oireiden kroonistumiseen ja elämänlaadun kurjistumiseen (11).

Kohtauksia laukaisevat tekijät

Oireita laukaisevia tekijöitä ovat tietyt lääkkeineet (informaatiota lääkkeistä: <https://drugporphyria.net>), infektiot, laihduttaminen, paasto ja alkoholi sekä fertiili-ikäisillä naisilla hormonikierto.

Mikäli potilaalle ilmenee akuuttiin kohtaukseen sopivia oireita lääkehoidon yhteydessä, lääke lopetetaan ja porfyriinien esiasteiden eritykset kontrolloidaan. Potilaalta kysytään myös käsikauppavalmisteista, lisäravinteista ja luontaistuotteista, jotka voivat vaikuttaa farmakokinetiikkaan. Jos lääkkeen porfyriinogeenisyydestä ei ole tietoa sen aloitusvaiheessa, voidaan esiasteiden eritystä seurata. Lääkkeen käyttöä ei tarvitse lopettaa lievästä esiasteiden erityksen lisääntymisestä huolimatta, jos klinisiä oireita

TAULUKKO 1. Akuutin kohtauksen oireet ja löydökset.

Neurologinen tausta	Oire tai löydös	Esiintyvyys
Autonominen neuropatia		96 % ¹
+ Gangliopatia tai sensorinen neuropatia	Vatsakipu, VAS 7–10	94 %
Vaguksen toimintahäiriö	Sinustakykardia (80–140/min)	41 %
	Nopeat rytmihäiriöt	6 % ³
	Verenpaineen nousu	31 %
Kolinerginen häiriö	Ummetus, paralyttinen ileus	53 %
	Rakkopareesi	11 %
+ sentraalinen	Pahoinvointi, oksentelu	60 %
Akuutti polyneuropatia	Sensorinen/motorinen	79 % / 33 %
Liittyy usein enkefalopatiaan	Lihasteikkous	31 %
	Myalgia/rabdomyolyyysi	63 % / 31 %
	Heikentynyt tai herkistynyt kivuntunto	13 %
	Tuntopuutokset (hansikas, sukka)	20 %
	Hyporefleksia	29–97 % ²
	Jännevenytysheijasteet säilyvät	
	Pallealihaspareesin aiheuttamat hengitysvaikeudet	6 %
	Aivohermo-oireet (III, VI, IX, X)	15–69 % ²
	Bulbaarioireet – dysartria, dysfagia, dysfonia	25 % ³
Akuutti enkefalopatia	Unettomuus, ärtyneisyys, ahdistuneisuus, masennus	63 %
Psykykkiset oireet tavallisia	Sekavuus, hallusinaatiot	14 %
	Kouristukset, 50 %:lla positiivinen EEG-löydös	6 %
	Tajunnan heikkeneminen	14 %
	PRES (DW)	42 %
	SIADH – hyponatremia	27 %

¹Osuus suomalaisten naispotilaiden sarjasta (10); ²Osuus eri julkaisuista (13); ³(4).

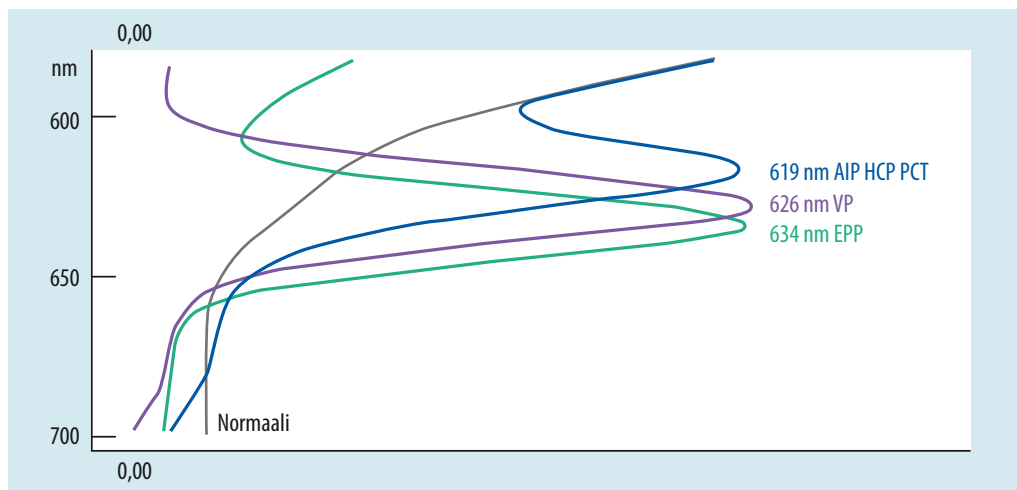
DW = diffuusipainotettu magneettikuvaus; PRES = posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä; SIADH = epätarkoituksenmukaisen anti-diureesin oireyhtymä (inappropriate anti-diuretic hormone syndrome); VAS = kipujana (visual analog scale of pain)

ei ole (1). Myös raskauden aikana porfyriinien erityis virtsaan voi lisääntyä huomattavasti ilman, että se vaikuttaa äidin tai sikiön hyvinvointiin. Siksi raskauden keskeytystä ei näistä syistä tehdä. Raskauden aikana lääkkeen aiheuttama akuutti kohtaus hoidetaan hemiiniillä.

Naisilla loppukierron hormonaaliset muutokset ovat yleisin syy oireiden alkamiselle (10). Oireita edeltää usein laihduttaminen ja kierron epäsäännöllistyminen. Akuutin kohtauksen voivat aiheuttaa myös keskenmeno, lapsivuodeaika tai harvemmin alku- ja loppuraskaus. Noin 5 %:lla naisista yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on liittynyt akuuttiin kohtaukseen (12). Suurin osa suomalaisista naispotilaista on käyttänyt yhdistelmäehkäisyä,

estrogenei- tai keltarauhashormonivalmisteita ongelmitta, eikä niiden käyttöä tai raskaaksi tuloa kielletä. Raskaudet ja synnytykset hoidetaan tavanomaisesti.

Suomalaisista potilaista 40 % on saanut alkoholista porfyriaan sopivia oireita (12). Naisilla alkoholin merkitys on puolittunut 1980-luvun jälkeen (27 %:sta 14 %:iin) (10). Porfyriinogeeniset lääkeaineet ja alkoholin runsas käyttö ovat miehillä tavallisimmat syyt oireisiin. Vaikka alkoholin juominen lisää kohtausriskiä, kohtuullinen käyttö sallitaan. Joillekin pienetkin määrät voivat aiheuttaa oireita ja toistuvasti sairastaville suositellaan alkoholin välttämistä. Tupakointi ja huumeiden käyttö tulee lopettaa, koska ne vaikuttavat maksan toimintaan.



KUVA 2. Plasman porfyriinien emissiospektrillä (P-porf-O) voidaan erottaa porphyria variegata (VP) akuutista intermittoivasta porfyriasta (AIP) ja perinnöllisestä koproporfyriasta (HCP) kohtauksen aikana. VP, porphyria cutanea tarda (PCT) ja erythropoieettinen protoporfyria (EPP) erottuvat hyvin iho-oireiden aikana.

Potilas voi saada akuutteja oireita infektioiden yhteydessä. Taustalla voi olla myös infektion, lääkkeiden ja kuukautiskierron yhteisvaikutus. Paastoaminen voi laukaista kohtauksen, samaa on raportoitu laihdutusleikkauksista, ja riski liittyy myös nopeasti painoon vaikuttaviin lääkeaineisiin. Ruokavalion muutokset vähentävät painoa hitaammin ja ovat potilaille sallittuja.

Infektiot hoidetaan hyvin, ja potilaat sietävät antiviraalista lääkitystä ja mikrobilääkkeitä hyvin sulfavalmistetta lukuun ottamatta. Nykyiset lääkkeet ovat paremmin siedettyjä ja useimmat sairaudet voidaan hoitaa normaalisti. Harvinaisempien lääkeaineiden käyttösuositukset tulee tarkistaa lääketietokannasta (<https://drugsporphyria.net>) ja etenkin, jos ALA-syntaasi 1:tä estävä givosiraani on käytössä, lääkeaineiden yhteisvaikutusten vuoksi.

Oireet

Akuutin kohtauksen diagnoosi on kliininen, oireisiin ja löydöksiin perustuva, sillä porfyriinien esiasteet ovat yleensä koholla myös remissiossa ja kohtauksessa PBG-pitoisuuden suureneminen on 2–4-kertainen (8). Akuutti kohtaus alkaa lievillä psyykkisillä oireilla ja vatsakivulla (kipujana, VAS 7–10). Diffuusin

tai kouristusmaisen vatsakivun paikka voi vaihdella, ja kipuun liittyy usein muita autonomisen neuropatian oireita (**TAULUKKO 1**). Kohtaus väistyy viikon aikana, jos laukaisevat tekijät eliminoidaan. Mikäli kohtaus liittyy kuukautiskiertoon, oireet väistyvät vuodon alkaessa.

Jos potilaan saama energiamäärä on vähäistä tai hän saa porfyriinogeenisiä lääkeaineita, kohtaus pitkittyy ja akuutin polyneuropatian ja enkefalopatian oireita ilmenee (**TAULUKKO 1**). Huonon ennusteen merkkejä ovat bulbaarioireet, tetrapareesi, hengityksen ja tajunnan häiriöt sekä rytmihäiriöt (13).

Akuutin kohtauksen aikana potilaalle voi kehittyä akuutti munuaisen vajaatoiminta kuivumisen, verenpaineen nousun, porfyriinien esiasteiden ja rابدomyolysin myötä. Lievä maksan toimintahäiriö voi kehittyä hemisyn- teesin ja tulehduksellisten tekijöiden aktivoituessa etenkin kohtauksen pitkittyessä (4).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) on lyhykestoinen ja multifokaalinen aivoedeema, joka liittyy verisuonten läpäisevyyshäiriöön. Se ilmenee akuutin kohtauksen aikana tavallisimmin kouristusten, näköhäiriöiden, sekavuuden ja hyponatremian yhteydessä (4). PRES:n taustalla ovat maksan aineenvaihdunnallisen ja tulehduk-

sellisen toiminnan kiihtyminen, verenpaineen nousu ja antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukainen erityys (SIADH-oireyhtymä). Hyponatremiaa esiintyy yleensä SIADH:n aiheuttamana ja liittyy usein PRES:iin ja opioidien käyttöön. Oksentelu ja natriureesi akuutin tubulusvaurion yhteydessä voivat pahentaa sitä.

Diagnostiikka

Akuutin kohtauksen diagnostiikka perustuu tyypillisiin oireisiin ja biokemiallisiin löydöksiin (1). Vaikka PBG:n osoitustesti (U-PBG-O, tulos positiivinen tai negatiivinen) on helposti saatavilla, näytteen tutkimisen viivästyminen ja valaistus heikentävät sensitiivisyyttä. Porfyriinien esiasteiden pitoisuudet (U-PBG ja U-DALA) mitataan kertainäytteenä virtsasta ennen hemiinin aloitusta, koska lääkehoidon aikana eritykset normalisoituvat viikoksi (14). Jos akuutti kohtaus on kliinisesti todennäköinen mutta osoitustesti negatiivinen, virtsanäyte uusitaan, suojataan valolta ja lähetetään pakastettuna mitattavaksi erikoiskemian laboratorioon (HUS Diagnostiikkakeskus). Näyte käsitellään erikseen soittaessa päivystyksellisenä virka-aikaan (**TAULUKKO 2**).

Plasman porfyriinien osoitustesti (P-Porf-O) osoittaa porfyriinikompleksit verenkierrosta ja helpottaa akuutin porfyrian tyypitystä (**KUVA 2**). Virtsan ja ulosteen porfyriinit voidaan mitata myös kohtauksen jälkeen.

PBG:n erityksen tulisi kohtauksen aikana olla yli nelinkertainen viitearvoihin verrattuna, mutta ne ovat usein 10–40-kertaisia (8). Virtsan DALA-pitoisuus suurenee kohtauksen aikana ja voi sen jälkeen lähes normalisoitua, mutta PBG:n erityys jää vuosikausiksi suurentuneeksi (8). Tällöin voi olla vaikeaa erottaa muista syistä aiheutuva vatsakipu, polyneuropatia tai enkefalopatia. Koska akuutin kohtauksen oireet ovat epäspesifisiä, on tavallisemmat kirurgiset tai neurologiset syyt suljettava pois. Mitä enemmän potilaalla on akuutin kohtauksen tyypillisiä oireita (**TAULUKKO 1**), sitä todennäköisempää on, että potilaan oireiden taustalla on akuutti kohtaus, joko yksin tai osatekijänä.

Potilastapaus

Äkillinen vatsakipu oli niin kova, ettei potilas pärjännyt enää kotona. Syöminen ja juominen olivat jääneet vähäisiksi pahoinvoinnin ja oksentelun vuoksi. Yleiskunnon heikennyttyä potilas hakeutui päivystykseen, josta hänet kotiutettiin protonipumpun estäjä -lääkityksen turvin. Lievää tykyttelyä ja verenpaineen nousua pidettiin kipuun liittyvänä. Hän palasi päivystykseen sekavana ja kouristelevana parin päivän kuluttua. Potilaalle kehittyi hypertensiivinen kriisi, paralyyttinen ileus ja virtsaumpi.

Laboratoriotutkimuksista todettiin hyponatremia, hypomagnesemia ja lievä aminotransferasiarvojen suureneminen. Sairaanhoidaja huomioi virtsan tumman värin kestopatetripussissa. Neuroradiologi ehdotti anamneesin ja pään magneettikuvissa näkyvän aivoedeeman perusteella akuuttia porfyriaa.

Virtsan kertainäytteestä todettiin 20-kertainen porfobilinogeenin erityys normaaliin verrattuna. Hemiini-infuusio aloitettiin kouristus-, kipu-, neste- ja verenpaineen hoidon rinnalle. Potilas toipui viikon aikana ja kotiutui ilman lääkitystä. Kahden kuukauden kuluttua hän hakeutui päivystykseen vatsa- ja raajakipujen sekä unettomuuden vuoksi.

Potilaan kohtaukset liittyivät kuukautiskierron loppuvaiheeseen. Painoindeksi oli normaalin alarajoilla laihdutusyrityksen ja kohtauksen vuoksi. Hän oli korjannut ruokavaliotaan, mutta paino oli lisääntynyt vain vähän. Seuraavat kuukautiskierron olivat aikaisempaa pidemmät, ja loppukierron alkaessa hän oli poikkeuksellisesti uneton. Seuraavana päivänä alkoivat raaja- ja vatsakivut.

Hemiini-infuusioiden ja kuukautisten alkamisen jälkeen hän toipui nopeasti. Oireiden väistyessä hänelle aloitettiin yhdistelmäehkäisytabletit, eikä akuuttiin kohtaukseen sopivia oireita ole toistaiseksi ilmennyt. Porfyriinien ja niiden esiasteiden perusteella potilaalla diagnosoitiin akuutti jaksoittainen porfyria. *PBGD*-geenistä tunnistettiin patogeeninen variantti. Sama variantti löytyi oireettoman isän DNA-näytteestä ja muilta sukulaisilta.

Akuutin kohtauksen hoito

Tärkeintä on laukaisevien tekijöiden eliminointi (3). Lievät kohtaukset voidaan hoitaa kotona. Parasetamoli ja tulehduskipulääkkeet auttavat huonosti neuralgiaan, mutta opioideja ei tulisi käyttää kotiolosuhteissa. Hiilihydraatteja suositellaan paastoamisen välttämiseksi. Sairaalassa aloitetaan nestehoito (NaCl-glucose).

TAULUKKO 2. Potilaan seuranta, tutkimukset ja neuvonta.

Indikaatio	Tutkimukset	Neuvonta ja hoito
Akuutin kohtauksen varmistaminen biokemiallisesti Kiiretapauksissa soitto HUSLAB:n erikoiskemian laboratorioon	U-PBG, U-DALA, P-Porf-O ¹ U-PBG-O, jos päivystyksessä edellä mainittuja tutkimuksia ei ole saatavilla	Laukaisevien tekijöiden eliminointi ja oireiden tunnistaminen
Akuutti porfyria tyypitetään biokemiallisesti	nU-PBG, nU-DALA, P-Porf-O, F- ja nU-porfyriinit ¹	Syklisten oireiden tunnistaminen ja varhainen estohoito
Entsyymipuutetta vastaavan yhden geenin analysoiminen patogeenisen variantin tunnistamiseksi	B-AIP-D, B-VP-D tai B-HCP-D ¹	Erikoissairaanhoito
Sukulaisten seulonta tunnistetun variantin osalta	B-AIP-D, B-VP-D tai B-HCP-D	Erikoissairaanhoito tai perusterveydenhoito
Variantin kantajilta murrosiän jälkeen taudin aktivoitumisen ja riskien arvioimiseksi	nU-PBG, nU-DALA, nU- ja F-porfyriinit P-Porf-O (VP- ja HCP-potilailta)	Tulkinta ja neuvonta erikoissairaanhoidossa
Oireisilta potilailta vähintään 1–2 kertaa vuodessa	nU-PBG, nU-DALA, nU-porfyriinit	Seuranta erikoissairaanhoidossa
Aikaisemmin oireisilta tai oireettomilta, joilla on yli nelinkertainen PBG:n erity, 2–4 vuoden välein	nU-PBG, nU-DALA, nU-porfyriinit F-porfyriinit (VP-potilailta)	Seuranta erikoissairaanhoidossa
Oireettomilta potilailta, joilla PBG:n eritykset oireettomassa vaiheessa ovat alle nelinkertaiset tai normaalit 5–10 vuoden välein liitännäissairausriskin vuoksi	nU-PBG, nU-DALA, nU-porfyriinit F-porfyriinit (VP-potilailta) P-Porf-O (VP- ja HCP-potilailta)	Seuranta erikoissairaanhoidossa
Verenpainetauti- ja munuaisen vajaatoimintariskin vuoksi riskitekijöiden seuranta ja hoito yli 30-vuotiaalle oireisille potilaille ja niille, joiden nU-PBG:n eritykset ovat oireettomassa vaiheessa yli nelinkertaiset viitearvoihin verrattuna	Munuais- ja verisuonitautien riskitekijöiden tutkimukset vuosittain	Perusterveydenhoidossa tai erikoissairaanhoidossa
AIP-potilailta maksasyöpäriskin vuoksi kuvantaminen 6–12 kuukauden välein, VP- ja HCP-potilaista lähinnä oireisilta tai niiltä, joiden PBG:n eritykset ovat jatkuvasti yli nelinkertaiset viitearvoihin verrattuna	Maksan kuvantaminen – magneettitai kaikukuvaus, tarvittaessa TT	Perusterveydenhoidossa tai erikoissairaanhoidossa
Lisätietoa Terveysportti: porfyria Akuuttihoito-opas Lääkärin käsikirja Potilasohjeet	Kansainvälisistä tietolähteistä IPNET: https://new.porphyrinet.org Lääkeinfo: https://drugsporphyria.net	Potilaille: Porfyria Suomi Porfyriaa sairastavien suljettu vertaisryhmä netissä

¹HUS Diagnostiikkakeskus, ohjekirja

HCP = perinnöllinen koproporfyria; VP = porphyria variegata

koosi-infuusio) ja kipua hoidetaan opioideilla. Jos potilas ei pysty syömään eikä juomaan, on suoneen annettava glukoosin määrää lisättävä (200–400 g/vrk).

Hyponatremian taustalla olevan SIADH:n hoidoksi suositellaan nesterajoitusta, mutta nestemäärän tulee olla riittävä munuaisten vajaatoiminnan estämiseksi. Hyponatremia ja hypomagnesemia korjataan, jotta kouristusriski vähenee. Kouristukset ja psyykkiset oireet hoidetaan tavallisimmin diatsepaamilla eikä

pitkäaikaista lääkettä tarvita. Verenpaine, sydämentykytykset ja rytmihäiriöt hoidetaan beetasalpaajalla. Klonidiini voi olla tehokas verenpaine kriisissä.

Jos potilaalle ilmaantuu hengitysvaikeuksia, voi kyse olla hengityslihasten halvauksesta, jolloin mekaaninen hengityskonehoito ja fysioterapia ovat tarpeen (13). Keuhkokuumeen riski on tällöin suurentunut. Akuutin enkefalopatian yhteydessä tehdään pään magneettikuvaus PRES:n ja muiden sentraalisten

syiden (muun muassa sinustromboosi) pois-sulkemiseksi (4).

Hemiini on valmistettu luovutettujen puna-solujen hemistä ja estää ALAS1:n toimintaa negatiivisen palautteen kautta (14). Akuutin kohtauksen aikana hemiini aloitetaan 1.–2. hoitopäivän aikana. Jos potilaalla on viitteitä akuutista sensomotorisesta polyneuropatiasta tai enkefalopatiasta, on hemiini aloitettava mahdollisimman pian, kun lääke on saatavilla, mutta myöhemminkin aloitettuna se on tehokas (15). Lieviä autonomiseen hermoston oireita ja vatsakipuja voidaan seurata 1–2 päivää ja hoitaa oireenmukaisesti, jos kohtaus alkaa näillä hoitotoimenpiteillä väistyä.

Kohtauksen jälkeisestä kuntoutuksesta (fy-sioterapia, psyykkisten jälkioireiden hoito) on huolehdittava ja polyneuropatian aiheuttamat jälkikivut hoidetaan kipukynnystä nostamalla lääkkeellisin ja kuntouttavin keinoin opioidien sijaan (16). Painon tulisi normalisoitua.

Kuolleisuus

Jos akuutti porfyria ei ole tiedossa, on kohtaukseen liittyvä kuolleisuus 10 %. Suomessa 31 % naispotilaista kuoli 1.–9. kohtauksensa aikana vuosina 1957–1979 (10). Syinä olivat diagnosoimattainen viivästyminen ja porfyrynogeenisten lääke-aineiden käyttö. Sairausten tunnistaminen oireiden alkuvaiheessa ja hemiinin saatavuus ovat parantaneet potilaiden ennustetta 1980-luvulta lähtien (10,14).

Kohtausten estohoito

Akuuttien kohtausten estohoito on tärkeää aloittaa heti kun kohtaukset ilmaantuvat toistuvasti potilasohjauksen jälkeen. Estohoito on tehokkain alle kolme vuotta oireiden alkamisesta. Aktiivisella hoidolla voidaan välttää myös sairauten kroonistuminen.

Taustalla naisilla ovat yleensä kuukautiskiertoon liittyvät loppukieheen hormonaaliset vaihtelut. Hormonihoidoilla pyritään vaimentamaan potilaan endogeeninen hormonituotanto (17). Sykliset kohtaukset ilmaantuvat 1–4 kuukauden välein. Nuorten potilaiden hoidossa on käytetty ensisijaisesti yhdistelmäehkäisyä ja

Ydinasiat

- » Tyypillisin akuuttia porfyriaa sairastava potilas on fertiili-ikäinen nainen, jolla on äkillisiä kovia vatsakipuja, oksentelua ja ummetusta.
- » Kohtauksia laukaisevat tekijät pyritään eliminoimaan.
- » Porfyriinien esiasteet tutkitaan akuutin kohtauksen varmistamiseksi.
- » Toistuvat kohtaukset hoidetaan estohoidolla akuutti kohtausten ja oireiden kroonistumisen ehkäisemiseksi.
- » Potilaita seurataan myöhäiskomplikaatioiden vuoksi.

perimenopausaalisten naisten hoidossa GnRH-agonisteja. Hoito aloitetaan vasta kohtauksen jälkeen. Hoitovaste ilmenee 1–3 hoitokuukauden jälkeen ja hormonihoidot ovat tarpeen 6–12 kuukauden ajan. GnRH-agonistia käytettäessä suositellaan rinnalle estrogeenihoitoa kuuden hoitokuukauden jälkeen ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa 6–12 kuukautta GnRH-agonistin jälkeen.

Vaikeasti oireileville potilaille, joilla sairautta vaativia kohtauksia esiintyy 1–3 kuukauden välein, voidaan aloittaa profylaktinen hemiini (Normosang 1–4 kertaa/kk) tai givosiraani, joka on maksan ALAS1:n vaimentamiseen kehitetty lyhyt RNA-juoste (18). Jälkimmäinen on tehokas estämään kohtauksia, mutta sillä on vakavia haittavaikutuksia ja kallis hinta. Toistuviin hemiini-infuusioihin (Normosang-ampulli/viikko) liittyy hemosideroosi- ja tromboflebiittiriski, joten annostelu vaatii sentraalisen katetrin. Hoidossa seurataan transferriinin rautakylläisyyttä. Estohoidon tarve on 3–5 vuotta.

Maksansiirto on ainoa parantava hoito, mutta siihen liittyy vakavien komplikaatioiden riski (16). Toimenpide korjaa metabolisen vian välittömästi ja potilaan vointi korjaantuu nopeasti. Kivut ja krooninen väsymys väistyvät. Potilaat ovat sietäneet hyljinnäestolääkityksen yleensä hyvin. Siirtovaiheessa tarvitaan tu-

koksenestolääkitystä, koska sekä laskimo- että maksavaltimon tukoksia on raportoitu leikkauksen yhteydessä. Siirtoa kannattaa harkita, elleivät muut hoidot auta, viimeistään viiden vuoden sairastamisvuoden aikana. Yleiskunnon heikentyessä komplikaatioriskit (infektiot, hyljintäreaktiot, monielinvauriot) yleistyvät. Neuropatian aiheuttaman lihaskadon korjaantumiseen saattaa mennä vuosia, mutta aktiivinen kuntoutus auttaa palautumisessa.

Akuuttiin porfyriaan liittyvät myöhäiskomplikaatiot

Akuuttia porfyriaa sairastavilla on 30–100-kertainen maksasyöpäriski (**TAULUKKO 2**) (16). Riski on suuri etenkin AIP:tä sairastavilla, ja heitä tulisi seurata 50 ikävuoden jälkeen 6–12 kuukauden välein kuvantamisella. Oireista tautia sairastaneilla tai jatkuvasti suuria PBG-määriä erittävillä on arvioitu olevan erityisen suuri riski. Primaarinen maksasyöpä on harvinaisempi VP- ja HCP-potilailla. Jos potilas saa akuutin kohtauksen yli 50-vuotiaana, tulee maksasyöpä sulkea pois kuvantamalla. Seurannassa on käytetty kaikukuvausta, mutta magneettikuvaus ja tietokonetomografia ovat informatiivisempia.

Potilaista 10 % kuolee maksasyöpään 50–90-vuotiaana, ja Suomessa 22 % naispotilaista on kuollut maksasyöpään (10,16). Tavanomaiset maksasyöpän riskitekijät eivät ole merkittäviä tässä potilasryhmässä, eikä muiden syöpien riski ole suurentunut (16).

Krooninen verenpainetauti on tavallisempi oireisilla potilailla kuin oireettomilla (**TAULUKKO 2**) (16). Krooninen munuaisten vajaatoiminta ilmenee AIP-potilailla aikaisemmin (me-

diaani-ikä 66 vuotta) kuin verrokeilla, mutta dialyysitasoinen vajaatoiminta tai munuaissiirrot ovat harvinaisia (16).

Krooninen raaja-, selkä- ja vatsakipu sekä väsymys ovat tavallisia oireita toistuvia kohtauksia sairastavilla. Ne tulisi erottaa lievien kohtausten oireista, koska niiden hoito on erilainen. Akuutin kohtauksen jälkeen voi kulua pari vuotta ennen kuin neuropatian aiheuttama toimintahäiriö korjautuu ja aktiivinen kuntoutus auttaa potilaita (16).

Lopuksi

Suomalaiset potilaat toivovat henkilökohtaista erikoislääkärin antamaa neuvontaa akuutin porfyrian diagnoosin saatuaan (2). Monille kipujaksojen ja epämääraisten yleisoireiden synn selviäminen on ollut huomattava helpotus. Perinnöllisen sairauden tuoma taakka on kuitenkin pienempi haitta kuin vuosia kestänyt kärsimys.

Neuvonnassa on käytävä läpi potilaan koko elinkaari oireineen, elintapoineen ja muine sairauksineen ja lääkityksineen. Perinnöllisyysneuvonta on tarpeen diagnoosin varmistuttua.

Sukulaisten seulontatutkimukset on syytä tehdä mahdollisimman varhain ja laajasti geenitestein, jotta sairastumisriskissä olevat potilaat löydetään (**TAULUKKO 2**) (2). Noin puolet lapsista perii patogeenisen variantin, mutta ilmiasu voi vaihdella perheessä sairastavien välillä. Heterotsygoottiset potilaat eivät saa akuutin porfyrian oireita ennen murrosikää. Biokemialliset tutkimukset tehdään vasta murrosiän jälkeen riskien arvioimiseksi, ellei akuuttiin kohtaukseen sopivia oireita ole aiemmin. ■

RAILI KAUPPINEN, dosentti, sisätautien erikoislääkäri
HUS, sisätaudit ja kuntoutus

KATRIN BAUMANN, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, väitöskirjatutkija
HUS, naistentaudit ja synnytykset sekä sisätaudit ja kuntoutus

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET
Raili Kauppinen: Muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion Oy)
Katriin Baumann: Muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005;365:241–52.
2. Baumann K, Kauppinen R. Penetrance, and predictive value of genetic screening in acute porphyria. *Mol Genet Metab* 2020;130:87–99.
3. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet* 2015;8:201–14.
4. Pischik E, Baumann K, Karpenko A, ym. Pathogenesis of acute encephalopathy in acute hepatic porphyria. *J Neurol* 2023;270:2613–30.
5. Timonen K, Nuutinen P, Kauppinen R. Iho-oireiset hepaattiset porfyriat. *Duodecim* 2012;128:1247–55.
6. von und zu Fraunberg M, Timonen K, Mustajoki P, ym. Clinical and biochemical characteristics, and genotype-phenotype correlation in Finnish variegate porphyria patients. *Eur J Hum Genet* 2002;10:649–57.
7. von und zu Fraunberg M, Pischik E, Udd L, ym. Clinical and biochemical characteristics, and geno-phenotype correlation in 143 Finnish and Russian patients with acute intermittent porphyria. *Medicine* 2005;84:1.
8. Kauppinen R, von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem* 2002;48:1891–900.
9. Draper CF, Duisters K, Weger B, ym. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Sci Rep* 2018;8:14568.
10. Baumann K, Kauppinen R. Long-term follow-up of acute porphyria in female patients: Update of clinical outcome and life expectancy. *Mol Genet Metab Rep* 2022;30:100842.
11. Gouya L, Ventura P, Balwani M, ym. EXPLORE: a prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. *Hepatology* 2020;71:1546–58.
12. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:1–13.
13. Pischik E, Bulyanitsa A, Kazakov V, ym. Clinical features predictive of a poor prognosis in acute porphyria. *J Neurol* 2004;251:1538–41.
14. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993;153:2004–8.
15. Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol* 2009;16:55:72–83.
16. Pischik E, Lissing M, Pallet N, ym. Long-term complications in acute porphyria. *Liver Int* 2024;44:2197–207.
17. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in Northern Sweden. *J Int Med* 2003;254:176–83.
18. Balwani M, Sardh E, Ventura P, ym. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 2020;382:2289–301.