

Kutana porfyriskjukdomar – översikt och uppdatering

Mikael Alsterholm
överläkare
Verksamhet Hud- och könssjukvård
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Jävsdeklaration

Mikael Alsterholm has received speaker honoraria and/or been in advisory boards for AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Essity, Incyte, LEO Pharma, Pfizer, and Sanofi-Genzyme, and is/has been an investigator for AbbVie and Sanofi-Genzyme

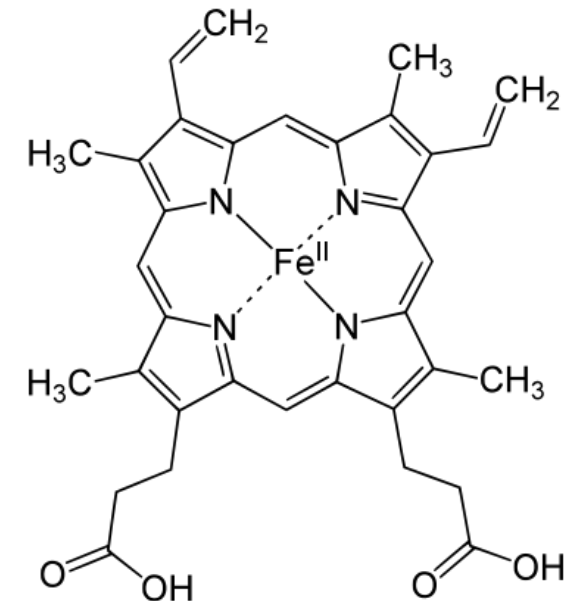
Porfyriskjukdomar

- Vad?

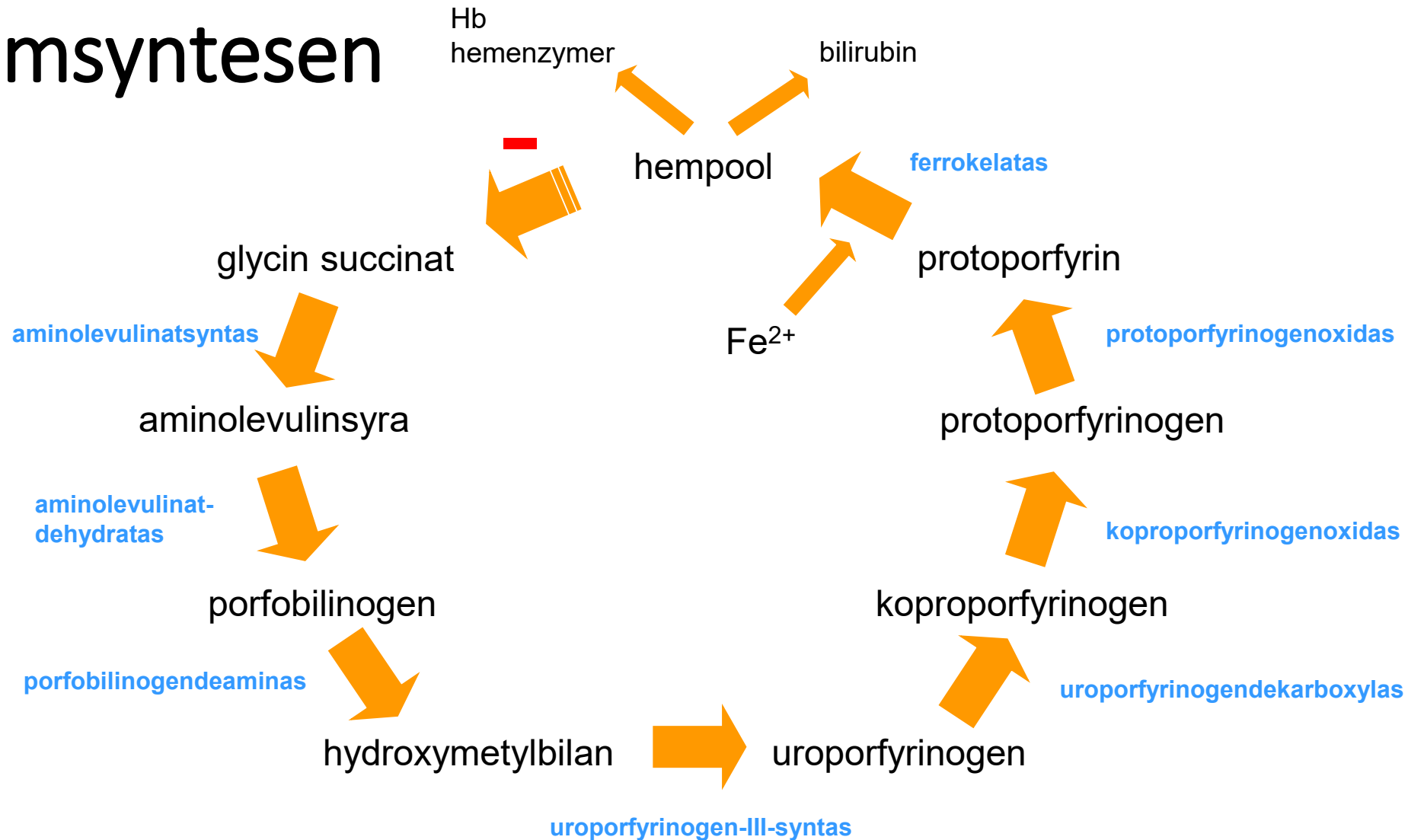
En grupp sjukdomar med neuropsykiatriska symtom, buksmärtor &/eller hudsymptom

- Varför?

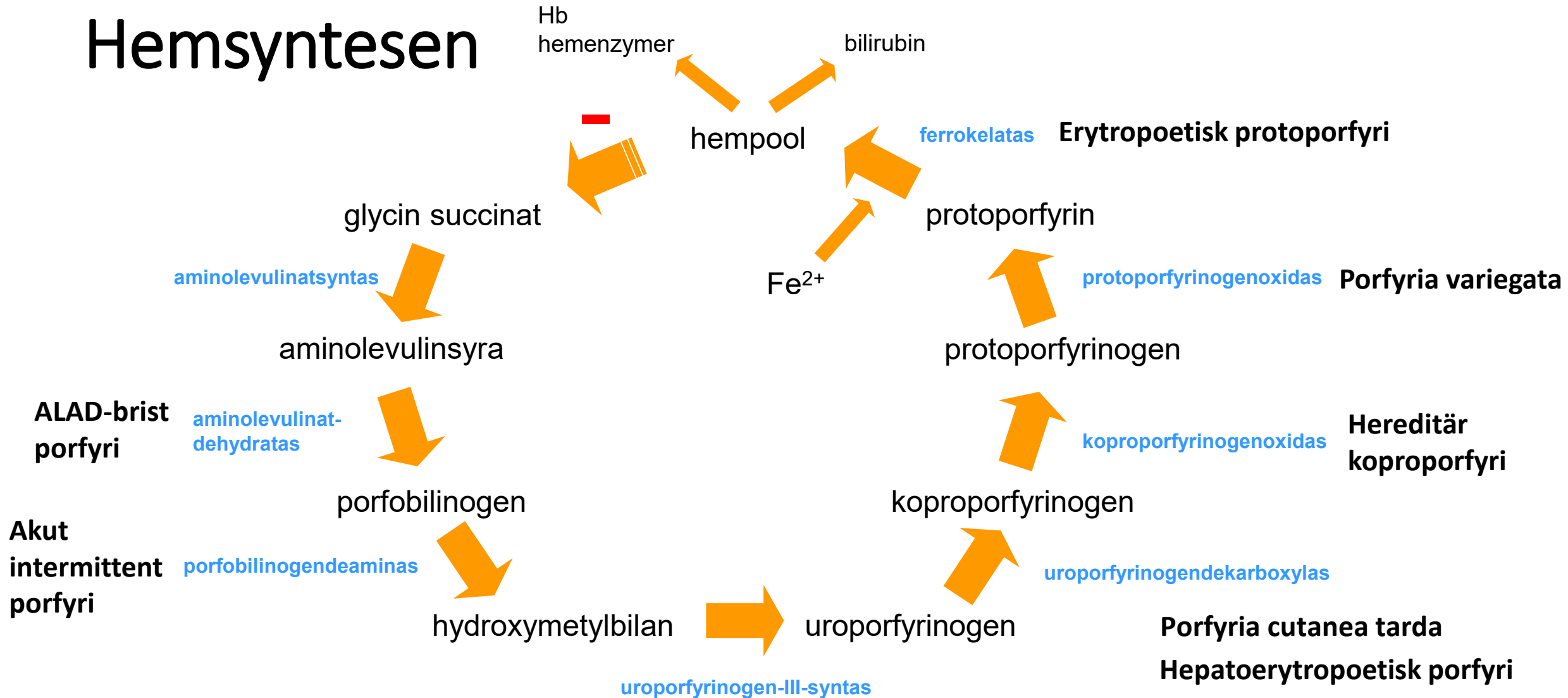
Rubbning i enzymfunktion i syntesen av hem



Hemsyntesen



Hemsyntesen



Kongenital erythropoetisk porfyri

Porfyriskjukdomarna

Akuta

- ALAD-brist porfyri
- Akut intermittent porfyri
- Porfyrria variegata
- Hereditär koproporfyri

Icke-akuta

- Kongenital erytropoetisk porfyri
- Porfyrria cutanea tarda
- Hepatoerytropoetisk porfyri
- Erytropoetisk protoporfyri

Porfyriskjukdomarna

Akuta

- ALAD-brist porfyri
- Akut intermittent porfyri
- Porfyrria variegata
- Hereditär koproporfyri

Icke-akuta

- Kongenital erytropoetisk porfyri
- Porfyrria cutanea tarda
- Hepatoerytropoetisk porfyri
- Erytropoetisk protoporfyri

För oss mer
praktiskt att dela in i
porfyrier utan och
med hudsymptom!



Porfyriskjukdomarna

Akuta

- ALAD-brist porfyri
- Akut intermittent porfyri
- **Porfyrria variegata = VP**
- Hereditär koproporfyri

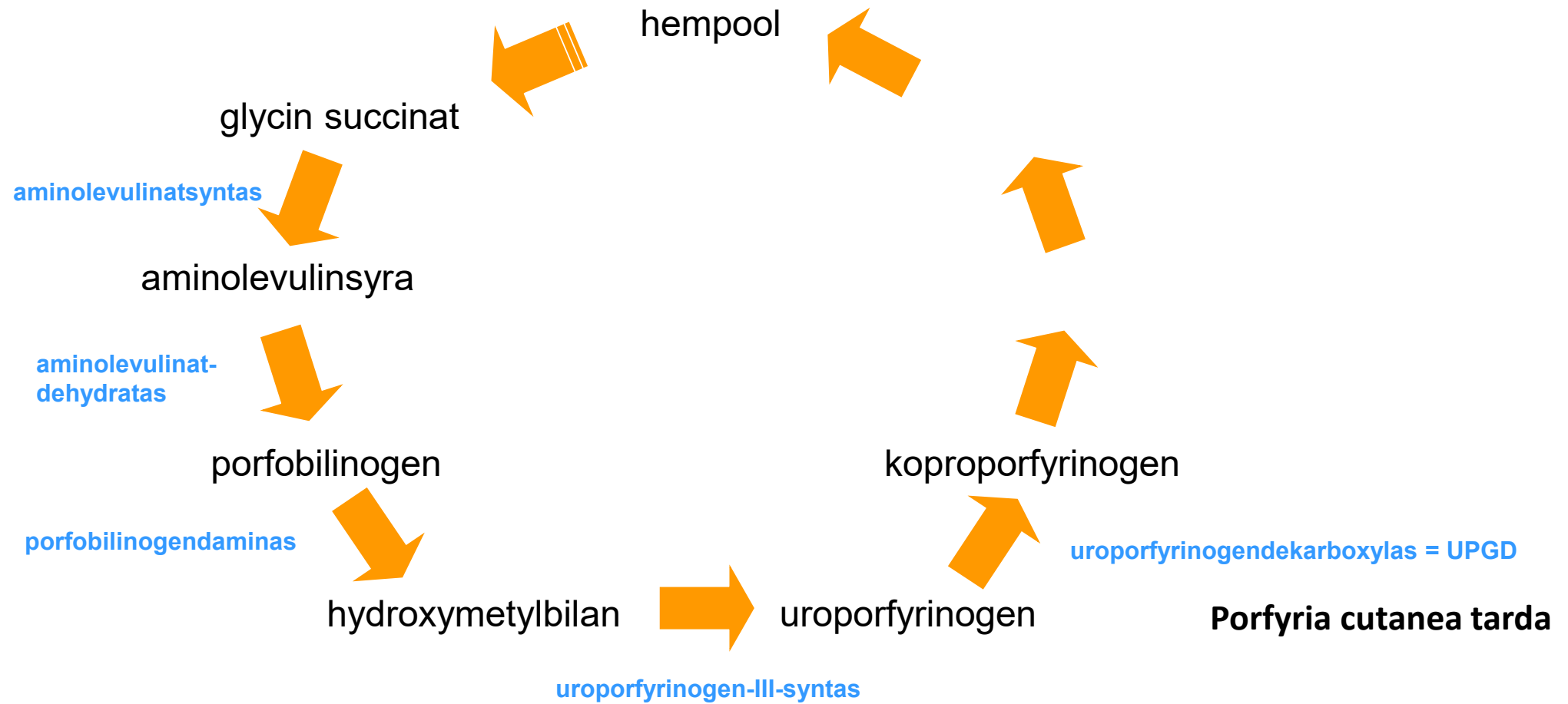
Icke-akuta

- Kongenital erytropoetisk porfyri
- **Porfyrria cutanea tarda = PCT**
- Hepatoerytropoetisk porfyri
- **Erytropoetisk protoporfyri = EPP**

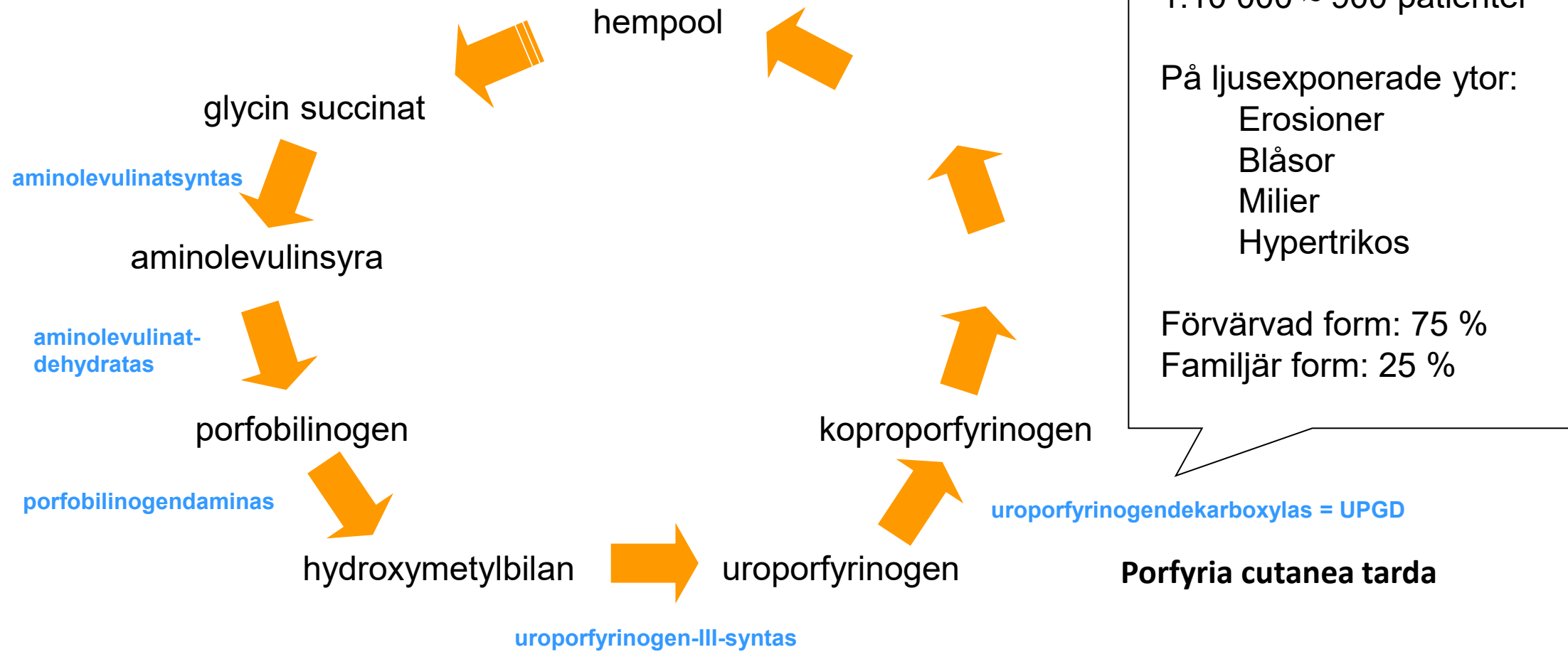
För oss mer
praktiskt att dela in i
porfyrier utan och
med hudsymptom!



Porfyria cutanea tarda



Porfyrria cutanea tarda



Porfyrria cutanea tarda

- Symtom i medelåldern (tarda)
- Ärftlig form kan debutera tidigare
- Ökad förekomst av homozygot eller heterozygot bärarskap av patogena varianter av *HFE*-genen (förknippat med hemokromatos) vilket medför ökad absorption av järn över tid.

Porfyrria cutanea tarda

- Vanliga överväganden innan diagnos:
 - Blåsdermatos
 - Fytofotodermatit eller annan toxisk reaktion
 - Impetigo

Aidentifierat enskilt patientfall



Kvinna, 53 år

Bild: Mikael Alsterholm

Porfyrria cutanea tarda



Bild: Mikael Alsterholm



Bild: Mikael Alsterholm

Kvinna, 53 år

Aidentifierat
enskilt patientfall

Porfyrria cutanea tarda



Bild: Mikael Alsterholm



Kvinna, 67 år

Aidentifierat enskilt
patientfall

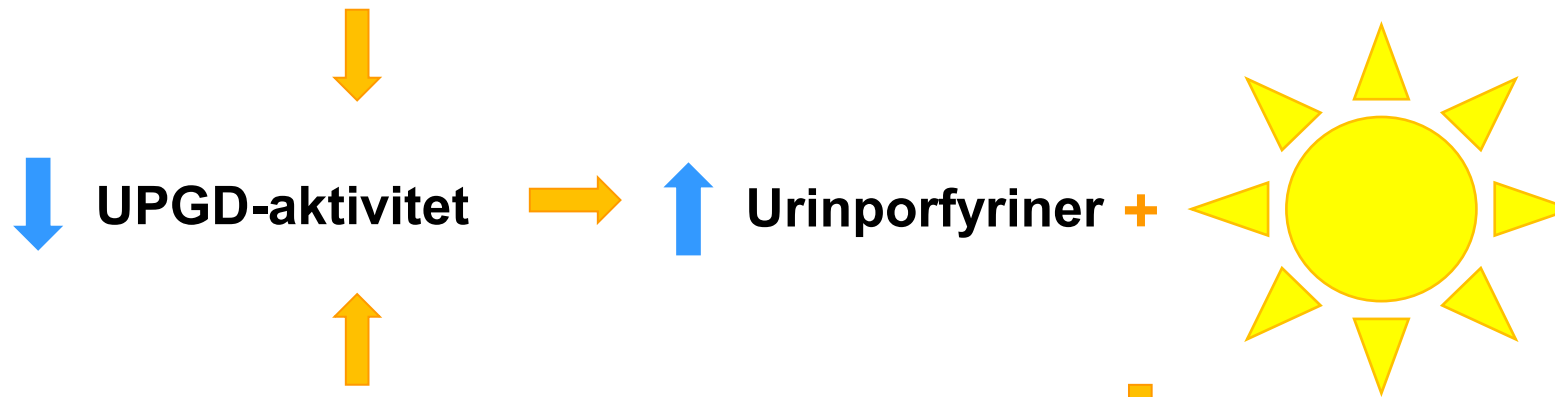
Bild: Mikael Alsterholm

Vad krävs för att utveckla symtomgivande porfyria cutanea tarda?

- Minskad aktivitet i uroporfyrinogendekarboxylas (UPGD) som är förvärvad eller familjär
- Nedsatt aktivitet kan förvärvas och förstärkas av faktorer som påverkar hepatisk järnhomeostas
 - Alkohol
 - Hemokromatos
 - Östrogen
 - Hepatit
 - HIV
- Ljus (särskilt 400-410 nm) för hudsymptom



- Patogen variant i *UROD*-genen på kromosom 1



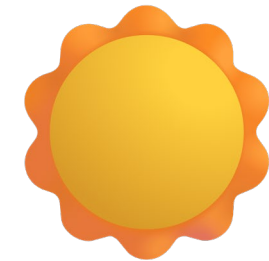
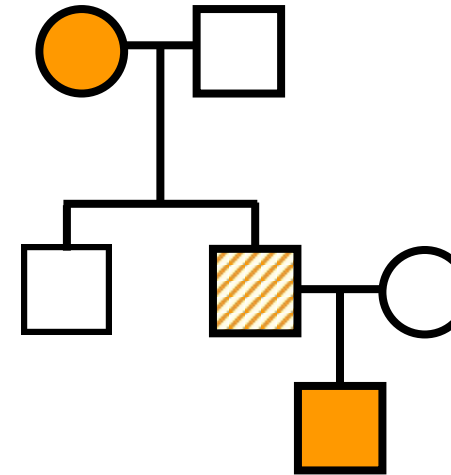
- Alkohol
- Hemokromatos
- Östrogen
- HCV
- HIV



Bild: Mikael Alsterholm

Diagnostik

- Klinisk bild
- Anamnes
 - PCT i släkten
 - Ökade symtom i sol
 - Alkohol
 - Östrogen
 - NSAID
- Woods lampa på urinprov
- Urinanalys för urinporfyriner
- Rutinlaborationer
 - Hb, Fe, ferritin, transferrinmättnad, transaminaser



Woods lampa

- Lys på nykastad urin med Woods lampa!
- Röd fluorescens?

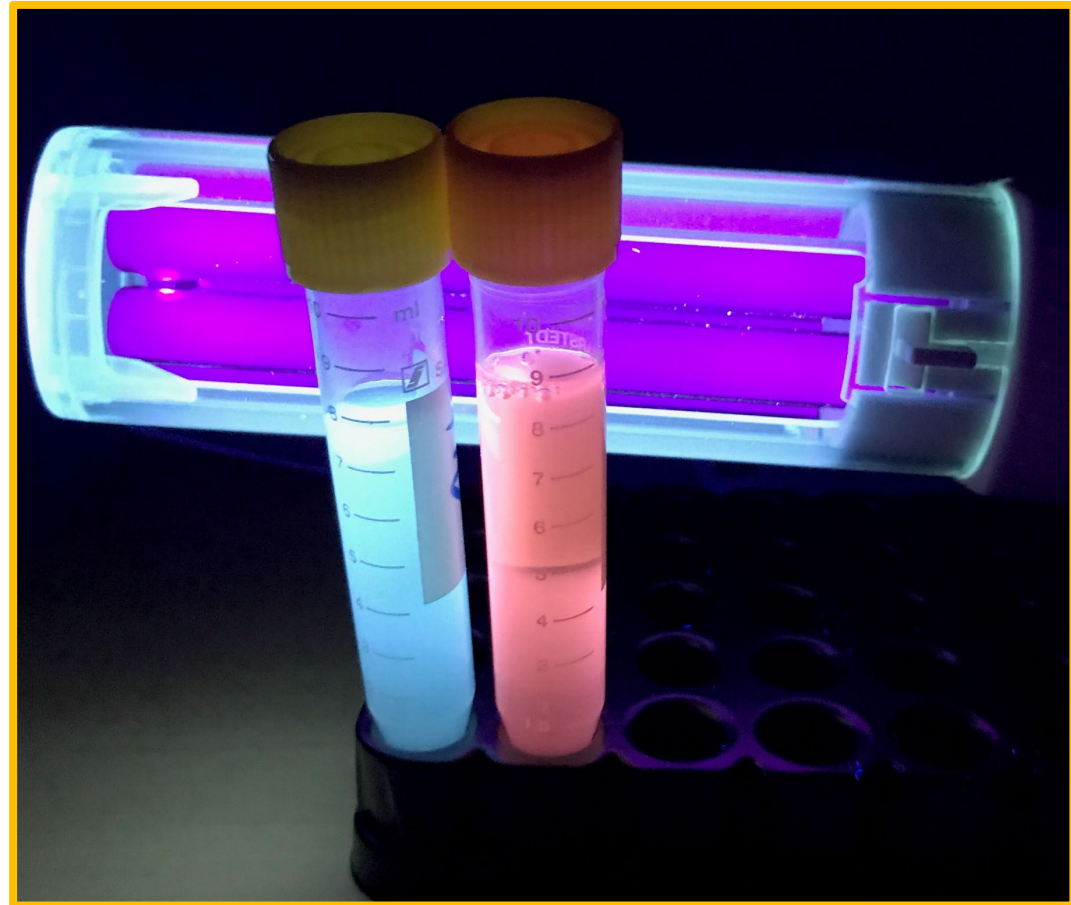
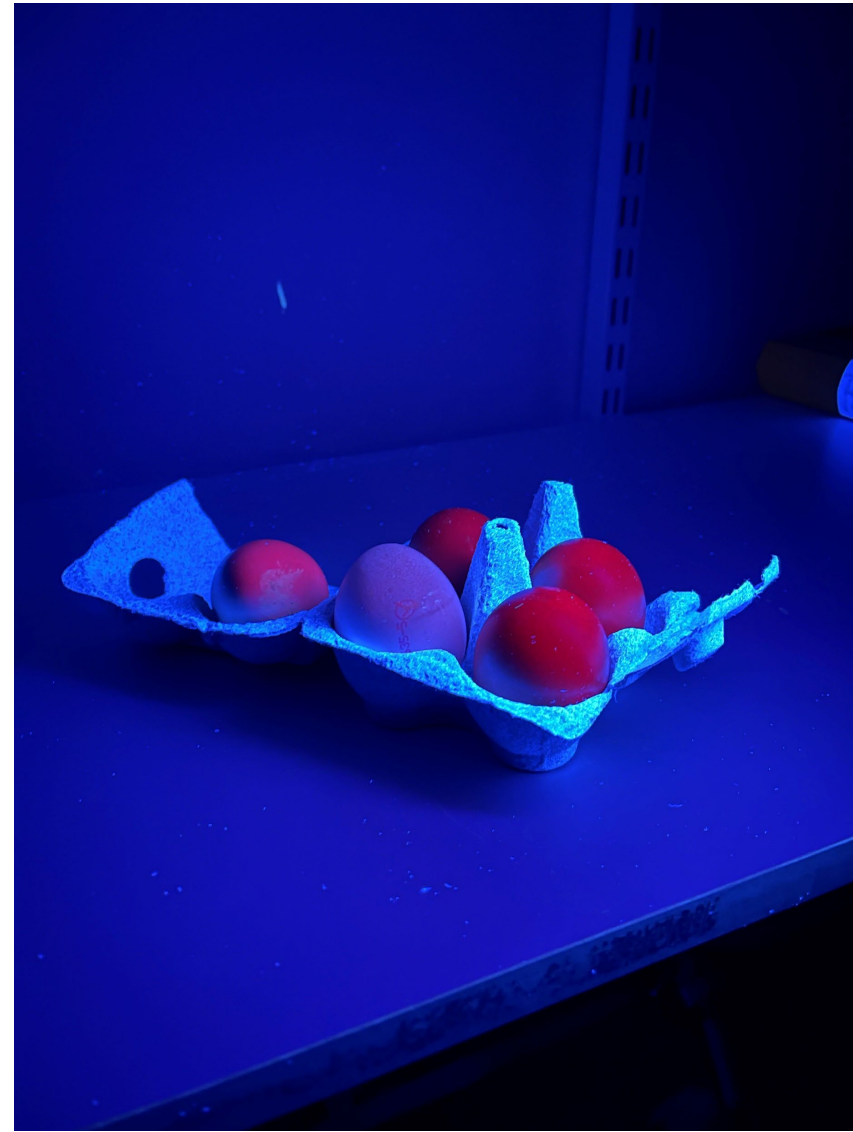


Bild: Mikael Alsterholm





Urinanalys för urinporfyriner

- Urinprov från första morgonurinen
- Vätskekarens 12 timmar innan
- Ren plastbehållare utan tillsats
- Minst 20 ml urin krävs
- Ljusskydda med aluminiumfolie
- Förvara i kylskåp
- Lämnas mån-ons på sjukhuslaboratorium

Porfyrutredning

Konsultremiss

Klinisk information är viktig för att avgöra vilka analyser som ska utföras samt för att bedöma svaren. Fylla i så mycket som möjligt. Om patienten är porfyriker kan det vara viktigt att ange typ av porfyri och eventuella symtom.

☐ Akut tillstånd, bör prioriteras

☐ Utredning, akut porfyri

☐ Utredning, kronisk porfyri

☐ Kontroll av porfyri

☐ Anslagsbeskrivning

☐ Behandlingskontroll

☐ Andra frågeställningar

☐ Symptomen är pågående

☐ Följande positiva labfynd

☐ U-A/LA/PSG

☐ U-Porf

☐ Se utredning Porfyracentrum

☐ Ingen medicinsk utvärdering

Utvärdering skickas normalt på separat blad tillsammans med analysresultaten

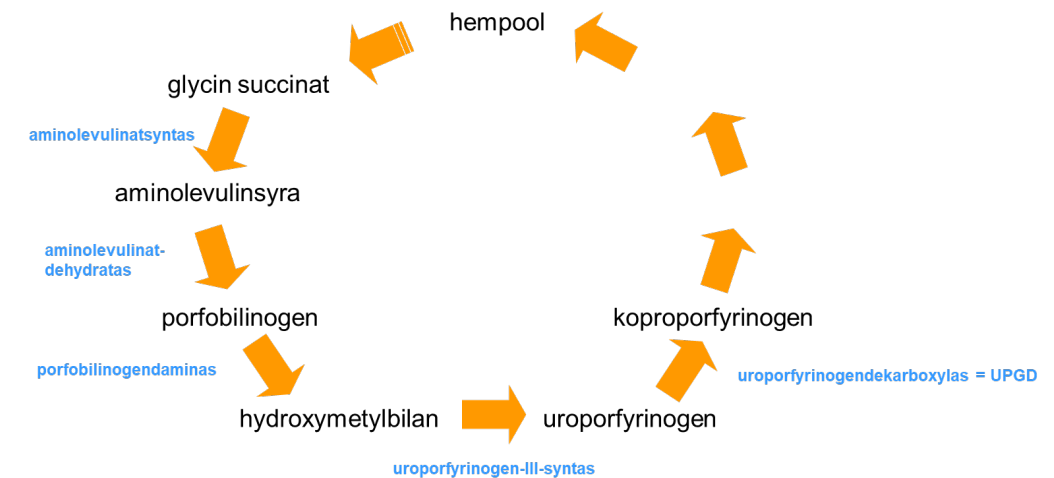
Bild: Remiss Porfyracentrum, NKS

Vidare utredning

- Urinanalysen bekräftar diagnosen
- Om PCT vidare utredning med
 - *HFE*-gen (blodprov för genetisk analys för hemokromatos)
 - Hepatitserologi
 - HIV
 - Ultraljud lever
 - Genetisk utredning

Behandling

- Venesection
 - Syfte: Sänker järnhalten i levercellerna > minskar hämningen av UPGD > normalisering av porfyrinnivåerna
 - Tappa 400 ml 1 gång varannan vecka (modifiera!)
 - Målvärde: Sänka ferritin till nedre delen av referensintervallet (stopp vid Hb 120)



Behandling

- Klorokinfosfat/Hydroxyklorokin
 - Ökar utsöndringen av porfyriner ur levern
 - 125 mg 2 ggr/vecka / 100 mg 2 ggr/ vecka
- Begränsat underlag för att rekommendera behandling
- I praktiken som tillägg till venesection (när transaminaser normaliserats)
- Observera att kontraindikationer finns
 - Graviditet/amning
 - Avancerad leversjukdom
 - Ögonsjukdom
 - Undvik vid hemokromatos, svår njursvikt

Uppföljning

- Provtagning och återbesök/telefonkontakt 5 månader efter venesection
 - Nytt urinprov – visar biokemisk remission
 - Hb, Fe, ferritin, transferrinmättnad, transaminaser
 - Anamnes/undersökning – visar klinisk remission
- Upprepa information!
- Fortsatt uppföljning varje eller vartannat år med urinporfyriner, Hb, Fe, ferritin och transaminaser

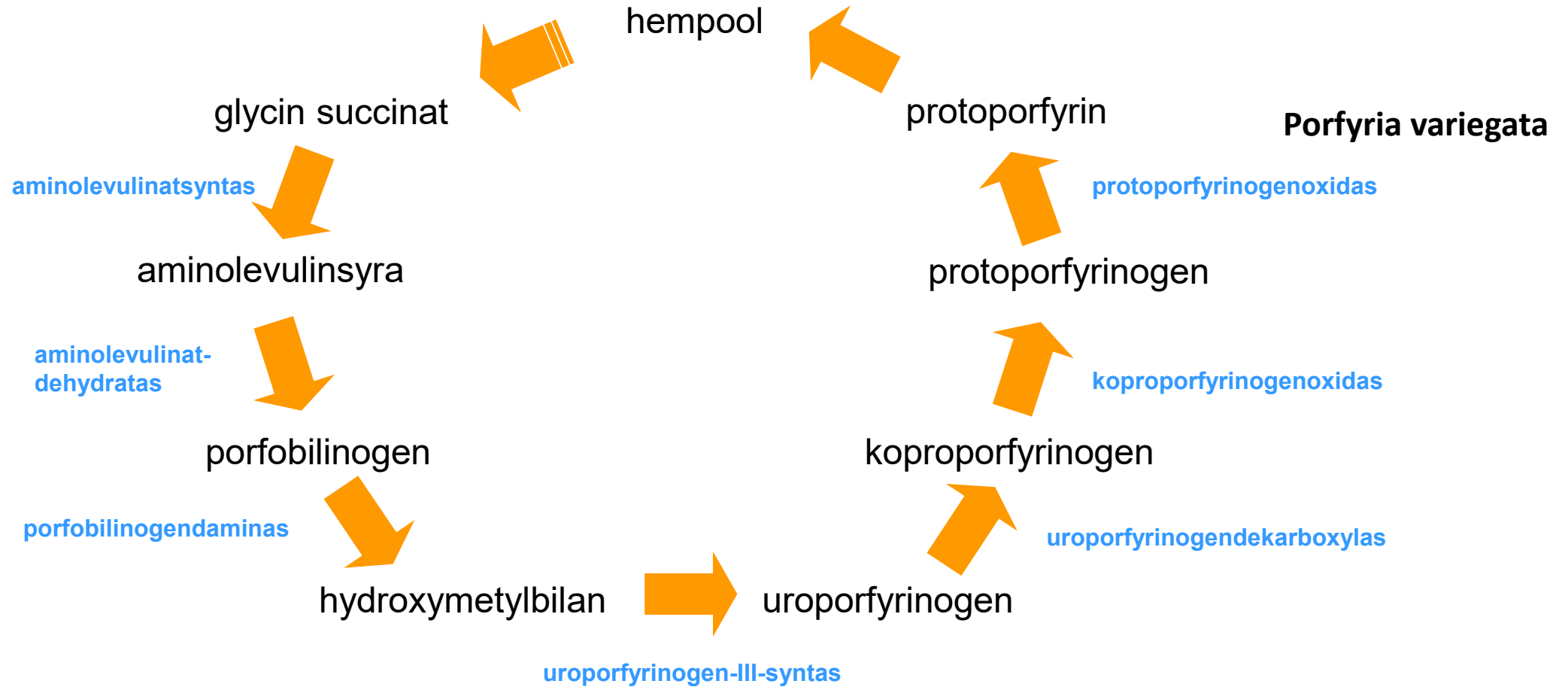
Genetisk utredning

- Sekvensering av *UROD*-genen på kromosom 1 som kodar för uroporfyrinogendekarboxylas, UPGD
 - 25 % har familjär form
 - Autosomalt dominant nedärvning med begränsad penetrans
- Varför utreda?
 - Kännedom om eventuellt bärarskap hos efterföljande generationer
- Homozygoti för patogen genvariant ger hepatoerythropoetisk porfyri
- Blodprov skickas till Porfyricentrum

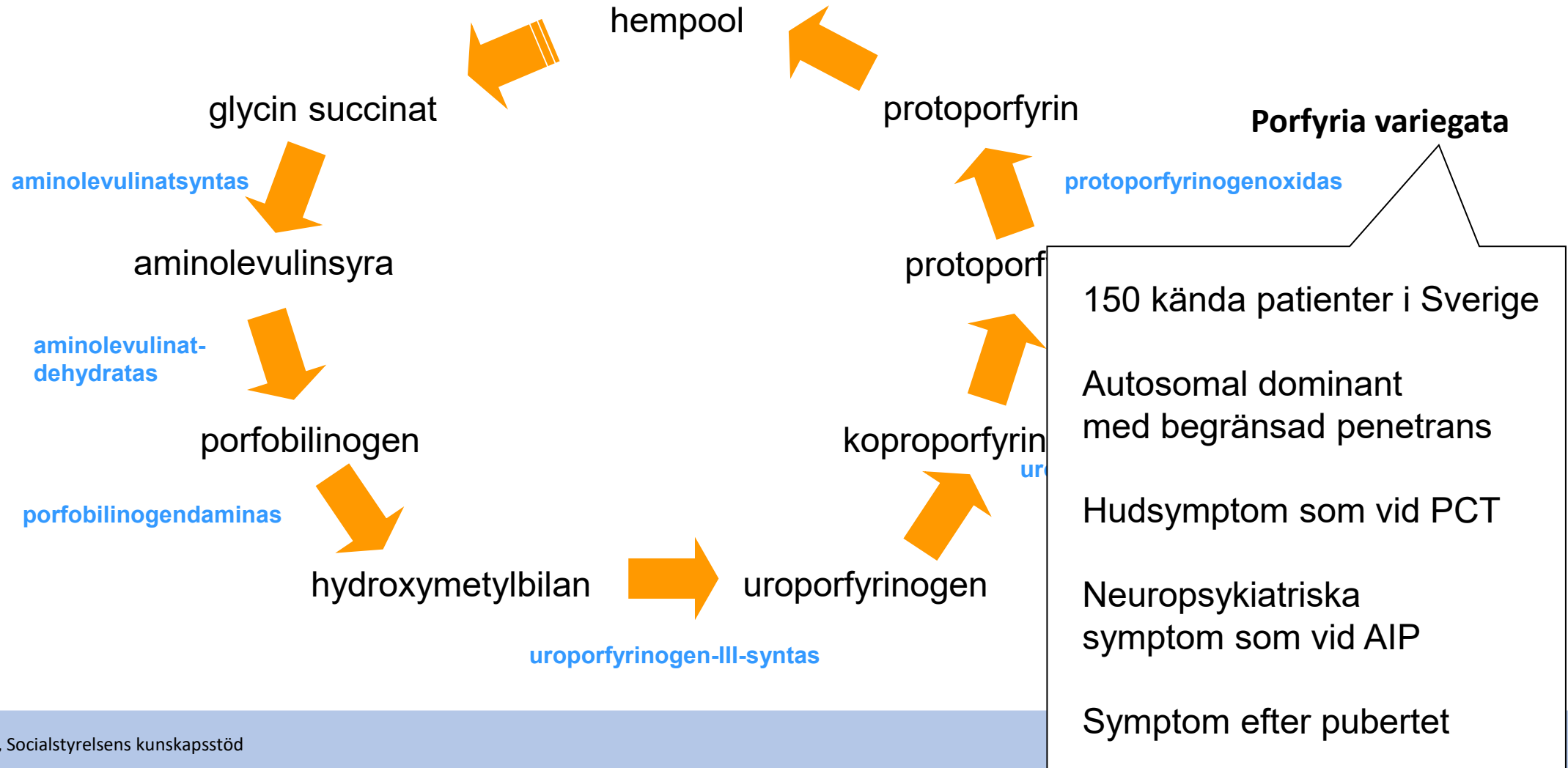
Hepatocellulär cancer

- PCT utan andra riskfaktorer har inte påvisats ge ökad risk för hepatocellulär cancer
- Vid annan samtidig leversjukdom (cirros, hepatit) rekommenderas regelbunden screening

Porfyria variegata



Porfyria variegata



Porfyria variegata

- Den vanligaste akuta porfyrin i Sydafrika & Chile
- Hudsymptom och neuropsykiatriska symptom (buksmärtor, förlamningar, psykiska symptom) tillsammans eller var för sig
- Läkemedel och stress kan utlösa
- Ökad risk för njursjukdom och levercancer
- Diagnos:
 - urin visar förhöjda nivåer av aminolevulinsyra och porfobilinogen vid akut attack, annars normalt
 - feces visar förhöjda nivåer av protoporfyrin och koproporfyrin, även mellan attacker
 - sekvensering av genen för protoporfyrinogenoxidas, PPOX

Porfyria variegata

Kvinna, 44 år

Aidentifierat enskilt patientfall

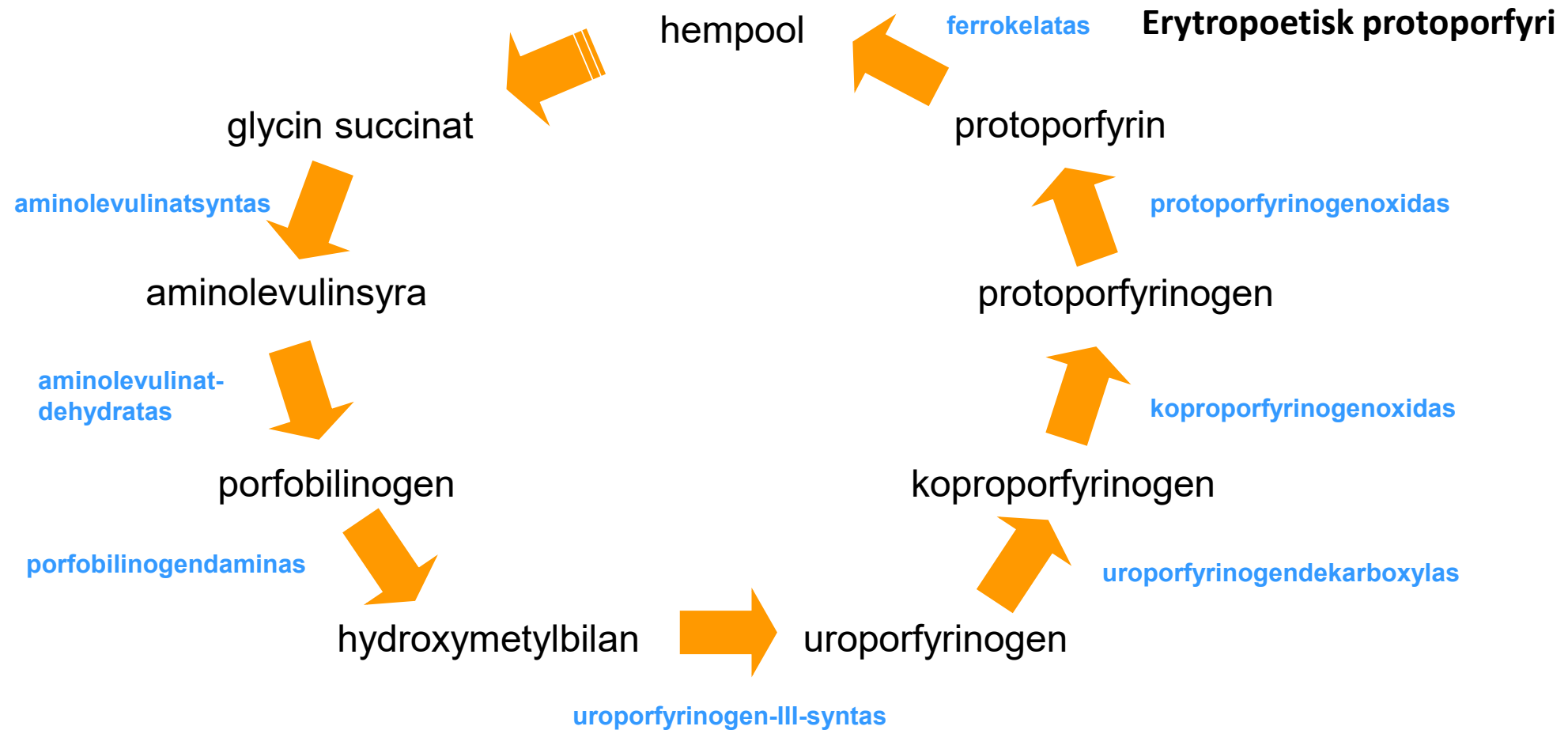


Bild: Mikael Alsterholm

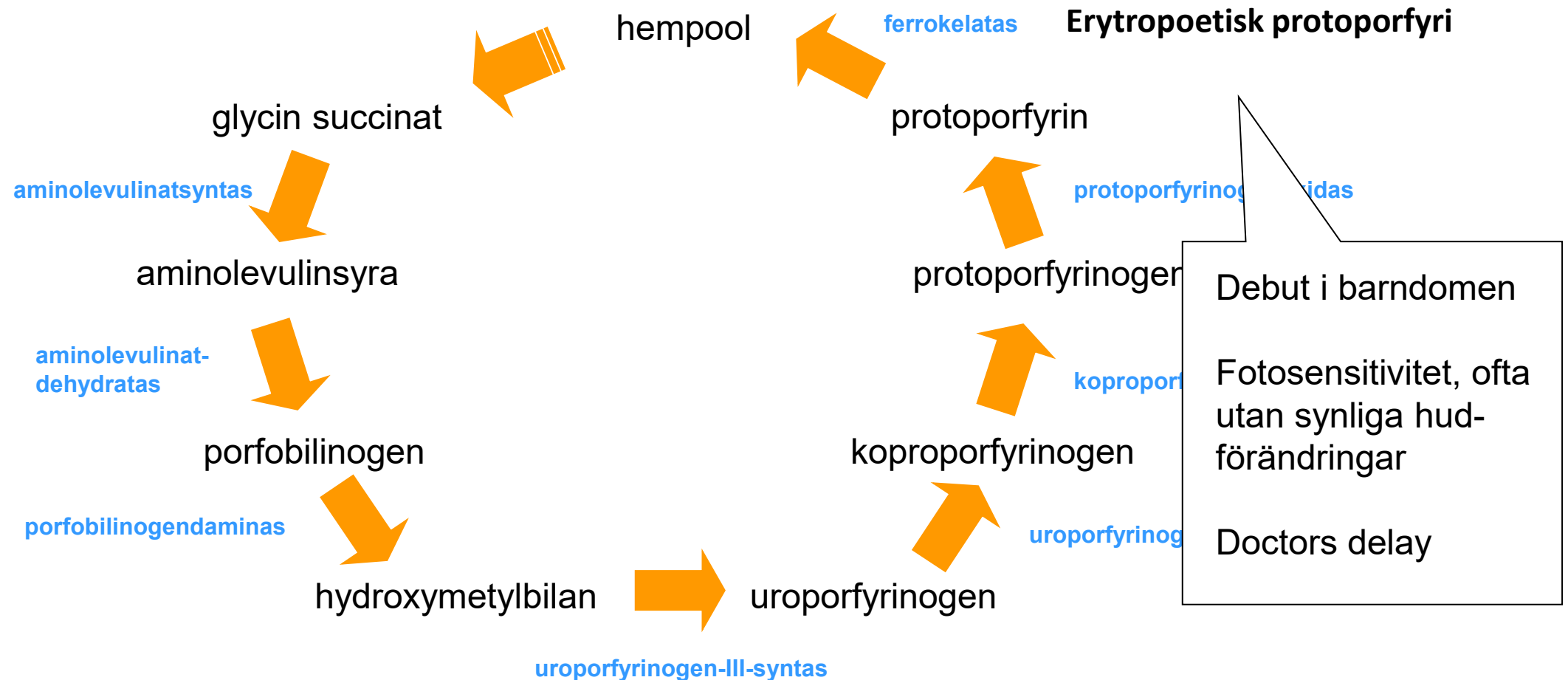


Bild: Mikael Alsterholm

Erytropoetisk protoporfyri

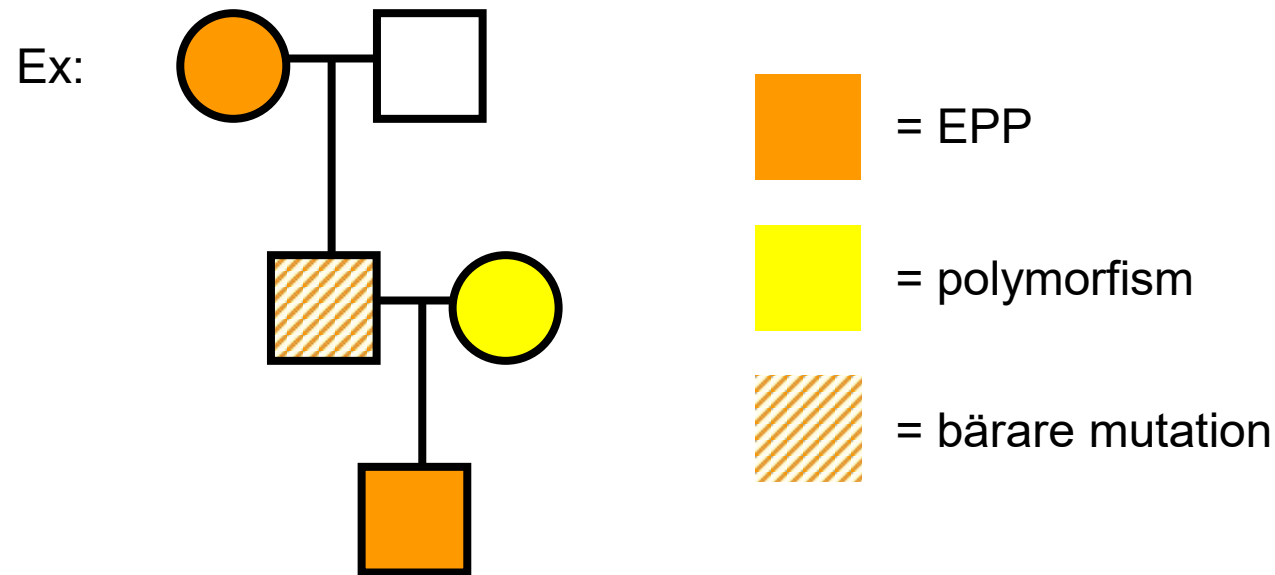


Erythropoetisk protoporfyri



Erythropoetisk protoporfyri

- Krävs muterad ferrokelatas-allel + allel med polymorfism
- Ungefär 8 % av befolkningen har en ferrokelatas-allel med polymorfism



Erythropoetisk protoporfyri

- Ovanligt! 75 kända patienter i Sverige
- Bränner och svider i huden vid solljusexponering
- Inom minuter efter solljusexponering
- Kvarstår i timmar eller dagar
- 'Priming phenomenon'

Erythropoetisk protoporfyri

- Lätt anemi och lätt sänkt järn
- Eventuellt D-vitaminbrist
- 25-30 % har lindrig leverpåverkan (lätt stegrade transaminaser)
- Gallsten (protoporfyrin fäller ut) tidigt i livet (4-20 %)
- Ett fåtal (5 %?) utvecklar leversvikt (protoporfyrinogen hepatopati) och kan kräva transplantation!

Diagnos

- Anamnes
- Blodprov: ökade fria protoporfyriner i erythrocyter
- Fecesprov: de flesta har ökad utsöndring av protoporfyriner
- Urinprov: i regel normalt
- Genanalys: ferrokelatasmutation och polymorfism

Behandling

- Skyddande kläder
- (Solskyddsmedel) – protoporfyrin absorberar 400-410 nm (synligt ljus)
- Gula filter för fönster/bilfönster?
- Betakaroten till 11-15 $\mu\text{mol/l}$ (180-300 mg po dagligen)
- Ljushärdning?
- Zink?
- Nya läkemedel?

Behandling

- Afamelanotide (melanotan-1)
 - analog till α -melanocyte stimulating hormone, MSH
- Färre fototoxiska episoder
- Mindre smärta
- Godkänt EMA
- Ingår ej i läkemedelsförmånen
- Implantat vid höftbenskammen (16 mg varannan månad, max 4 stycken/år)
- Ett implantat kostar 163 000 SEK

- Dersimelagon, po preparat i klinisk prövning
- Bitopertin – hämmare av glycine transporter 1 (GlyT1) - klinisk prövning på gång

Ref: <https://www.discmedicine.com/our-pipeline/bitopertin/>

Referenser

- Akuta hepatiska porfyrier, Socialstyrelsens kunskapsstöd
- Balwani M, Bonkovsky HL, Levy C, Anderson KE, Bissell DM, Parker C, Takahashi F, Desnick RJ, Belongie K; Endeavor Investigators. Dersimelagon in Erythropoietic Protoporphyrrias. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1376-1385. doi: 10.1056/NEJMoa2208754. PMID: 37043653.
- Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Tollånes MC. Porphyria cutanea tarda increases risk of hepatocellular carcinoma and premature death: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Apr 3;14(1):77.
- <https://www.discmedicine.com/our-pipeline/bitopertin/>
- Christiansen, A.L., et al., Increased mortality in patients with porphyria cutanea tarda-A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2020. 83(3): p. 817-823.
- Erytropoetisk protoporfyri, Socialstyrelsens kunskapsstöd
- Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davis DM, Hand JL. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *Int J Dermatol*. 2013 Dec;52(12):1464-80. doi: 10.1111/ijd.12305. PMID: 24261722.
- Minder AE, Kluijver LG, Barman-Aksözen J, Minder EI, Langendonk JG. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. *Liver Int*. 2025 Jan;45(1):e16027. doi: 10.1111/liv.16027. Epub 2024 Jul 16.
- Porfyria cutanea tarda, internetmedicin.se
- Singal, A.K., Porphyria cutanea tarda: Recent update. *Mol Genet Metab*, 2019. 128(3): p. 271-281
- Stolzel, U., M.O. Doss, and D. Schuppan, Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*, 2019. 157(2): p. 365-381 e4.
- Tintle S, Alikhan A, Horner ME, Hand JL, Davis DM. Cutaneous porphyrias part II: treatment strategies. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53(1):3-24. doi: 10.1111/ijd.12016. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24134210.

Tack för uppmärksamheten!

mikael.alsterholm@vgregion.se