



Akutt intermitterende porfyri - Diagnostikk og utredning

5.års oppgave i stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Ingvild K. O. Mathiesen MK-04

Tromsø 13.09.09

Veileder:

Førsteamanuensis overlege dr.med. Ole-Lars Brekke, spesialist i medisinsk biokjemi, Avdeling for Laboratoriemedisin, fagområde medisinsk biokjemi, Nordlandssykehuset i Bodø.

1. Resymé

Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en autosomal dominant arvelig sykdom med mutasjoner i enzymet porfobilinogen deaminase (PBGD), som inngår i hemesyntesen (1,2). AIP er en relativt sjelden sykdom på verdensbasis. Det interessante er at prevalensen i Saltenområdet er den nest høyeste prevalensen i Europa med opptil 600 pr 100 000 (1,3), mot 1-2 pr 100 000 (3) i Europa. Ideen til oppgaven kom under sykehusutplassering ved Nordlandssykehuset i Bodø, der jeg ble gjort kjent med områdets høye prevalens og hadde kontakt med flere pasienter med porfyri. Ble forundret over at dette var en tilstand man hadde lært lite om på studiet, og som absolutt er en viktig differensialdiagnose dersom man skal praktisere i områder med høy forekomst.

Oppgaven er hovedsakelig et resultat av et litteraturstudium. Det ble i tillegg supplert med en avgrenset gjennomgang av anonymiserte prøvesvar fra laboratoriet ved Nordlandssykehuset, der jeg sammenholdt resultat fra en kvalitativ hurtigtest med kvantitativ analyse av porfobilinogen (PBG) i urin. Formålet med oppgaven var å fremstille sykdommen i sin helhet, men med ekstra vekt på diagnostikk og utredning.

AIP er en komplisert sykdom med et heterogent uttrykk. Når man skal stille diagnosen må man ta i betraktning både familiær belastning, kjenne til de viktigste utløsende faktorer samt vite noe om de aktuelle symptomer som kan gi mistanke om tilstanden. Neste trinn blir så å analysere urin- og blodprøver, evt. supplert med feces-prøver. Mange sykehus har dessuten en kvalitativ hurtigtest for å analysere porfobilinogen (PBG) i urin. Denne har imidlertid en relativt lav sensitivitet, og gjør at man ikke kan stole helt på den i en akuttsituasjon. Gullstandarden er likevel genetisk analyse (4), men man må da huske at Bioteknologiloven (5) legger betydelige føringer for hvordan dette skal gjøres.

Akutt intermitterende porfyri	1
1. Resymé	2
2. Introduksjon	5
3. Metode og materiale	6
4. Historie	7
4.1 Oppdagelsen av akutt intermitterende porfyri	7
4.2 Akutt intermitterende porfyri i Norge	8
4.3 Kjente personer med porfyri	8
5. Biokjemisk bakgrunn	8
5.1 Inndeling av akutt intermitterende porfyri	8
5.2 Mutasjoner og penetrans	9
6. Patogenese	9
6.1 Nevropati hos AIP pasienter	9
6.2 Hvordan utløses anfall	10
7. Symptomer	11
7.1 Magesmerter	11
7.2 Nevrologiske symptomer	11
7.3 Psykiatriske symptomer	11
7.4 Overstimulering av det sympatiske nervesystem	12
7.5 Hyponatremi og epileptiske anfall	12
7.6 Symptomer hos barn	12
7.7 Kronisk porfyrisyndrom	13
8. Utløsende årsaker	13
8.1 Kvinnelige kjønnshormoner	13
8.2 Medikamenter	13
8.3 Alkohol	14
8.4 Stress	14
8.5 Diett	15
8.6 Graviditet	15
8.7 Infeksjoner	15
9. Diagnostikk med laboratorieprøver	16
9.1 Urin-analyser	16
9.1.1 Kvantitativ og kvalitativ test av PBG i urin	17
9.2 Enzym-analyse	17
9.3 DNA analyse	18
9.4 Differensialdiagnostikk av andre porfyrier	18
9.5 Biologisk variasjon	19
10. Bioteknologiloven og AIP	20
10.1 Fremgangsmåte for genetisk testing	20
10.2 Bioteknologiloven og barn under 16 år	21
11. Komplikasjoner	21
11.1 Hepatocellulært carcinom (HCC)	21
11.2 Nyresvikt og hypertensjon	22
11.3 Spontanabort	23
12. Behandling	24
12.1 Initial egenbehandling	24
12.2 Hemearginat - Normosang®	24
12.3 Behandling av smerter	25
12.4 Korrigering av elektrolyttforstyrrelser	25
12.5 Annen symptomatisk behandling	26

12.6 Behandling ved residiverende anfall	26
12.7 Andre behandlingsmuligheter	27
12.8 Tannbehandling.....	27
13. Publiserte case-reports.....	28
13.1 Mann med psykose som eneste symptom.....	28
13.2 Kvinne med uforklarlige magesmerter over lengre tid	28
14. Diskusjon.....	29
15. Konklusjon	34
16. Takk til	34
17. Illustrasjoner og tabeller	35
Fig.1 Utbredelse av AIP i Nordland fylke	35
Fig.2 Biokjemiske forandringer ved akutt intermitterende porfyri.....	36
Fig.3 Gel elektroforese for W198X mutasjonen	37
Fig.4 Øvre referanseområder for barn	37
Fig. 5 Fordelingen av kliniske testvariabler undersøkt	38
18. Referanseliste	39

2. Introduksjon

Akutt intermitterende porfyri ble først beskrevet på slutten av 1800-tallet, da den nederlandske legen B J Stokvis (6) observerte rød urin hos enkelte pasienter. Fellesnevneren for disse var at alle hadde blitt behandlet med medikamentet sulfonal. Sannsynligvis har likevel sykdommen eksistert lenge før denne tid. Sykdommen har gått under flere navn; Hematoporfyri (6), Swedish porphyria (6) og sist akutt intermitterende porfyri, som er betegnelsen i dag. På 90-tallet ble store studier utført i Sverige, og dette er bakgrunnen for mye av den kunnskapen som finnes om tilstanden i dag (2,6).

AIP anfall kan utløses av en rekke faktorer, men oftest av ulike typer medikamenter (7,8). I den siste tiden har man også blitt mer bevisst på at fysisk og psykisk stress, også er en vanlig utløsende faktor (1,2). Sykdommen kan debutere med symptomer fra de fleste organsystemer. De klassiske symptomer på porfyrianfall er imidlertid sterke magesmerter (9), kombinert med muskelsvakhet og tegn på sympatisk overstimulering (10). Men som beskrevet senere, under publiserte case-reports, kan sykdommen også debutere med for eksempel en akutt psykose (11). Mange AIP bærere har imidlertid ingen symptomer.

Sykdommen skyldes en mutasjon i enzymet porfobilinogen deaminase (PBGD), som inngår i heme syntesen (1,9,12). PBGD katalyserer omdannelsen av porfoobilinogen til preuroporfyriinogen. Ved anfall produseres store mengder av porfyriin-forstadiene δ -aminolevulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG), fordi aktiviteten til PBGD enzymet er nedsatt (9). Det er disse porfyriin metabolittene som kan påvises ved laboratorieprøver i urin. Urinprøver gir ofte best informasjon, men man kan også måle PBGD enzym-aktivitet i erythrocytter. Analyse av fraksjonerte porfyriiner i feces brukes ved differensial-diagnostikk mot andre akutte porfyrier som porfyria variegata. Genetisk testing er likevel det eneste som med 100 % sikkerhet kan gi diagnosen (13).

Behandlingen går i all hovedsak ut på å bremse heme-metabolismen, slik at PBGD kan klare å katalysere alle intermediærmetabolitter som dannes. Dette kan gjøres ved bruk av glukose eller ved tilførsel av syntetisk hemearginat (14). Den viktigste behandlingen er imidlertid å forebygge anfall ved å gi god informasjon om kjente utløsende faktorer til AIP bærere.

I oppgaven har jeg forsøkt å beskrive de fleste aspekter ved tilstanden. Formålet med oppgaven er å kunne gi en innføring i når man skal mistenke at en pasient har sykdommen, og hvilke diagnostiske muligheter som finnes. I tillegg er det nyttig å ta med litt om behandling, og hva man skal gjøre når man får et positivt svar på diagnostiske tester. Patogenese og biokjemisk bakgrunn for AIP er også beskrevet, slik at man kan få en forståelse for symptomer og kliniske funn.

Dessverre er kjennskapen til AIP ofte mangelfull i det norske helsevesen. Dette dels fordi det på landsbasis er en relativt sjelden genetisk sykdom, men også fordi sykdommen kan være vanskelig å diagnostisere på grunn av uspesifikke symptomer og funn. Sykdommen blir av den grunn ofte kalt til som ”Den lille imitator” (15). Det er likevel en sykdom det er viktig å diagnostisere, for å hindre alvorlige porfyrianfall og komplikasjoner.

Et annet viktig moment, spesielt under familieutredning er myndighetenes regulering av genetisk diagnostikk gjennom Lov om medisinsk bioteknologi (5). Som nevnt tidligere, er genetisk testing viktig i diagnostikken. Det er derfor viktig å kjenne til de begrensinger bioteknologilovens setter i forhold til dette. En særlig utfordring oppstår i forbindelse med genetisk testing av barn under 16 år. Testing av barn for genetiske sykdommer er i utgangspunktet forbudt, men det finnes skjønnsmessige unntak som bla. omfatter tilstanden AIP.

3. Metode og materiale

Opgaven er et litteraturstudium kombinert med analyse av kliniske testvariabler for PBG med kvalitativ- og kvantitativ test. Artikler er søkt opp fra databaser i Pubmed og Medline. Artiklene er selektert ut i fra et ønske om å belyse de fleste aspekter ved tilstanden og det er søkt med søkeordene ”acute intermittent porphyria”, ”C.Andersson”, ”porphobilinogen deaminase gene”, ”case reports and acute intermittent porphyria” og ”porphyria” bla. Har også brukt relevante kildehenvisninger i artikler. Har også benyttet bøker og relevante internettsider. I tillegg har jeg mottatt artikler og annet publisert materiale fra veileder Ole-Lars Brekke. De kliniske testvariablene var anonymiserte data. Kun urinprøver hvor det var målt både PBG kvalitativ test og PBG kvantitativ test ble inkludert.

Ved utforming av oppgaven har jeg bevisst valgt å unnlate avsnittet om resultater. Det vil si at avsnitt 4 til og med avsnitt 13 i praksis vil utgjøre resultat delen, selv om dette ikke står skrevet. Dette fordi jeg synes dette oppsettet ble mer oversiktlig for et litteraturstudium, og at man da lettere kan holde oversikt over de ulike temaene.

Har jobbet tett sammen med overlege førsteamanuensis overlege dr. med. Ole-Lars Brekke, som er spesialist i medisinsk biokjemi ansatt ved Avdeling for Laboratoriemedisin, fagområde medisinsk biokjemi ved Nordlandssykehuset i Bodø. Han har interessert seg mye for sykdommen, ettersom Nordlandssykehuset kjører de vanligste testene for å påvise tilstanden, og innehar mye ny informasjon om emnet. Var dessuten til stede ved Nordland Porfyriforenings årsmøte 2008, der jeg fikk treffe pasienter med sykdommen.

4. Historie

4.1 Oppdagelsen av akutt intermitterende porfyri

Selve ordet porfyri stammer fra det greske ordet Porphyros som betyr lilla (16). Porfyri ble første gang beskrevet av Stokvis i 1889 som observerte rød urin hos pasienter behandlet med hypnosemedisinen sulfonal (6). To år senere tok den svenske kjemikeren Olof Hammersten opp tråden, og krystalliserte det røde pigmentet fra urinprøver. Han kom nå frem til at dette pigmentet lignet mye på hematin uten jern, eller haematoporfyrin som det ble kalt.

Sykdommen ble nå kalt "hematoporfyrinuri", og man trodde utløsende årsak var sulfonal (6). Senere, i 1935 viste Wallquist og Engel (6) at sykdommen var arvelig. Jan Waldenstrøm (2) ble også interessert i urin som ble rød etter tilsetning av Erlichs aldehyd reaksjon. Han kunne etter hvert påvise et stoff han kalte porfobilinogen. Wallquist og Engel hadde allerede påvist at sykdommen var arvelig, så Waldenstrøm reiste nordover til Nord-Sverige og begynte med epidemiologiske undersøkelser. Han kalte etter hvert sykdommen "Swedish porphyria". Engel lærte fort å finne frem til familier han ville undersøke, ved å se på røde flekker av urin utenfor husene (6). Lennart Wetterberg fortsatte arbeidet ca. 30 år senere, etter å ha funnet en høy forekomst av akutt porfyri hos psykiatriske pasienter (6). På 1980-tallet klarte man for første gang å identifisere porfobilinogen deaminase genet, samt å finne mutasjoner i dette (2).

Christer Andersson og Folke Lithner utførte den første store epidemiologiske undersøkelsen av AIP i Nord-Sverige på 1990 tallet. Man fikk da økt kunnskap om sykdommen, og det førte til at det bl.a. ble satt fokus på å kontrollere pasienter jevnlig for nyresvikt og leverkreft (2,6).

4.2 Akutt intermitterende porfyri i Norge

I Nordland ble de første tilfeller av akutt porfyri trolig påvist på 1960-tallet. På 1980-tallet utredet distriktslegene Eldøen og Sandvik i Saltdal kommune i Nordland en slekt med AIP og fant 22 tilfeller (17). Utredningen av denne slekten ble fortsatt fra og med 1997 i et samarbeid mellom laboratoriene ved Nordlandssykehuset, Avd. for medisinsk genetikk ved UNN og kommuneleger i bla. Saltdal. Til nå har ca. 90 personer fått påvist AIP i den samme slekten (1). En foreløpig prevalens i Saltdal kommune ble i 2002 beregnet til ca. 600 pr 100 000 innbyggere (1). Se også figur 1. Det er dannet en egen pasientforening som heter Porfyriforeningen i Nordland (PIN).

4.3 Kjente personer med porfyri

Det er blitt fremsatt hypoteser om at Kong George III av England led av sykdommen, muligens utløst av arsenikk bruk (18). Det spekuleres også om Vincent van Gogh kunne lidd av porfyri, evt. utløst av absinth og dårlig ernæring (19).

5. Biokjemisk bakgrunn

Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en autosomal dominant arvelig sykdom (1,2). En rekke mutasjoner er kjent og det rapporteres om de novo mutasjoner av sykdommen (20). AIP tilhører de hepatiske porfyriene, og gir typisk akutte anfall med magesmerter og ingen hudmanifestasjoner (9). Pasientene har redusert enzymaktivitet i porfobilinogen deaminase (PBGD), som er det tredje enzymet i heme-syntesen (1,9,12). Indusering av heme metabolismen, fører til opphopning av porfyirin forstadiene δ -aminolevolinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG) (9). Under porfyrianfall får man altså en biokjemisk tilstand med økt aktivitet av ALA-syntase, redusert heme pool i kroppen og overproduksjon av ALA (9). Dette blir etter hvert en ond sirkel, siden redusert mengde heme vil virke på ALA-syntase via negativ feedback for å øke aktiviteten til dette enzymet (9). Dette er nærmere forklart senere. AIP med symptomer kalles manifest AIP, er vanligst hos kvinner, og har høyest insidens i 20-30 årene (7). Mange bærere av AIP mutasjoner har likevel ingen symptomer på sykdom noe som benevnes "latent" AIP (21).

5.1 Inndeling av akutt intermitterende porfyri

Det er beskrevet fire ulike subtyper av AIP (2). Dette er beregnet ut i fra en ratio av "Cross-reacting immunological material" (CRIM) og enzymaktivitet i erytrocytter. De fleste (ca. 80

%) av pasientene befinner seg i den CRIM negative gruppen (2,12,22). CRIM-negative har en parallell reduksjon av konsentrasjon- og enzym-aktivitet av PBGD enzymet. Type 1 CRIM negative har en 50 % reduksjon i enzymaktivitet, og skyldes enkle basesubstitusjoner eller delesjoner som resulterer i aminosyresubstitusjon og dermed endret enzymfunksjon. Proteinet kan dessuten bli endret på grunn av spleisingsdefekter eller rammeskiftmutasjoner. Type 2 CRIM negative finnes bare hos < 5 % av pasienter med AIP. Disse har redusert enzymaktivitet kun i ikke-erytroide celler. Hos type 2 pasienter kan man derfor ikke bruke analyse av PBGD enzym-aktivitet i erythrocytter til diagnostikk på vanlig vis, da denne vil være normal. Sistnevnte finnes kun hos noen få familier i Finland og Holland (2,12,22).

Hos CRIM positive er konsentrasjonen av PBGD litt eller svært forhøyet (type 1 eller type 2), mens enzymaktivitet er redusert til 50 %. Et beskåret og inaktivt enzym er sannsynligvis produsert. Samme PBGD defekt finnes i alle celler (2,12,22).

5.2 Mutasjoner og penetrans

Det er i dag rapportert minst 160 ulike mutasjoner på verdensbasis (23). Bare i Norden finnes det alene 40-50 mutasjoner (23). Sverige er det landet i Norden med høyest prevalens av sykdommen (6,23). Den vanligste mutasjonen i Sverige er W198X og denne mutasjonen er den samme som finnes i Nord-Norge. Det er en non-sense mutasjon i codon 198 på exon 10 av PBGD genet, lokalisert på lang arm av kromosom 11 (24,25,26). Det oppstår da en guanin-adenin-substitusjon slik at ¹⁹⁸Trp-kodon blir et prematurt stop codon (1). Penetransen angis noe forskjellig i ulike kilder. I en studie ble penetransen av W198X vist til å være 41 % (25). I en annen studie ble penetransen angitt til ca 20-40 % (15). Kvinner har imidlertid en enda høyere penetrans, noe som korrelerer med det faktum at kvinner har høyere risiko for å utvikle manifest AIP (25,27).

6. Patogenese

6.1 Nevropati hos AIP pasienter

Patogenesen bak symptombildet er i hovedsak fortsatt ukjent, men flere (2,28,29) mener at de fleste symptomer kan tilskrives nevrologisk dysfunksjon. Man tror at det er særlig det parasymatiske nervesystem som rammes, og at det sympatiske nervesystem ikke påvirkes i særlig grad (28). Dette ble også demonstrert i en studie der man forsøkte å måle det autonome nervesystemets aktivitet ved spektralanalyse av endringer i hjerterytme (28).

Ved histopatologiske studier av perifere og autonome nerver har man funnet en primær axonal tilstand, etterfulgt av ”dying-back” degenerasjon og sekundær demyelinisering (2). Ved å måle hastigheten for signaloverføring i slike nerver, finner man at denne er redusert, men ikke like redusert som ved primære demyeliniserende tilstander (28). Det er også funnet flekkvis demyelinisering på MR undersøkelser av hjernen hos AIP pasienter (30). Det er faktisk også demonstrert redusert nerveoverføringshastighet hos latente AIP pasienter, som aldri har hatt ett akutt porfyrianfall (2). Det kan derfor virke som om nerveskaden AIP medfører ikke er relatert til aktiv sykdom.

Det kan altså virke som om den biokjemiske abnormaliteten AIP medfører, kan lede til direkte nerveskade. Det er to hypoteser som forsøker å forklare dette.

For det første er heme en viktig kofactor og byggestein for enzymer i respirasjonskjeden og for enzymer i cyt p-450 systemet (2). Mangel på heme slik man finner hos en AIP pasient, vil påvirke og redusere nysyntesen av slike enzymer. Konsekvensen av redusert nydannelse av cyt p-450, vil være redusert oksidativt forsvar (2). ALA er vist å kunne gi opphav til en rekke skadelige, frie oksygenradikaler (31). Med et redusert oksidativt forsvar, vil dette være skadelig. Nervevev er svært sårbart for store mengder oksygenradikaler, og følgelig et organ som vil kunne ta stor skade av økt mengde oksygenradikaler (2,32). Også i leveren har man postulert at store mengder oksygenradikaler over lang tid, vil kunne føre til neoplastisk transformasjon med kreftutvikling til følge (31).

Den andre hypotesen går ut på at høye nivåer av ALA og PBG i seg selv er nevrotoksiske. Blod-hjernebarrieren er vist å være svakt permeabel for ALA og PBG, og under anfall har man funnet igjen disse i cerebrospinalvæsken (2). Særlig i hypotalamus har man funnet økt konsentrasjon av ALA og PBG under anfall, noe som kanskje kan forklare at enkelte pasienter gjennomgår SIADH (”Syndrome of Inappropriate ADH secretion”) under akutte porfyrianfall (21).

6.2 Hvordan utløses anfall

Anfall kan utløses via mekanismer som øker organismens behov for heme. Det kan f.eks være medikamenter som induserer cyt p-450. En induksjon av cyt p-450 vil føre til at økt mengde heme går til nysyntese, og sekundært aktivering av ALA syntase ved at reduserte heme lagre i kroppen virker via negativ feedback (7). Men anfall kan også utløses ved at ALA syntase

induseres direkte. Det vises også til senere avsnitt om ”Utløsende årsaker”, hvor dette er nærmere forklart. Ved induksjon av ALA-syntase vil et defekt PBGD-enzym etter hvert mettes. Resultatet er økt produksjon og opphopning av de toksiske porfyrin-forstadiene ALA og PBG. Det er disse som vil kunne påvises i urin under ett akutt porfyrianfall. PBG og dannelsen av porfyriner i urinen gir sammen med autooksidering den karakteristiske mørkerøde farge på urinen (12). Se fig.2.

7. Symptomer

Symptombildet ved AIP kan ofte minne om de man finner ved en rekke andre sykdommer, Waldenström kalte derfor sykdommen ”den lille imitator” (2,15). Når en pasient med genmutasjonen for AIP utvikler symptomer, kaller man tilstanden manifest AIP. Penetransen er, som nevnt tidligere relativt lav (15,25). Samtidig har W198X vist seg å ha stor penetrans, sammenlignet med andre AIP mutasjoner (6).

7.1 Magesmerter

Det vanligste symptomet ved et AIP anfall er magesmerter evt. kombinert med urin som blir mørk rød ved lyseksponering. Magesmertene kommer ofte sammen med obstipasjon, kvalme og oppkast. Magesmertene er sterke og konstante, og gjenfinnes i alle abdominale kvadranter (9). Ofte er det også vanskelig å høre tarmlyder (1). Årsaken til magesmertene er ennå ikke kjent. Årsaken kan være smerter som direkte følge av motilitetsendringer i tarm (1), men kanskje mer sannsynlig skyldes smerten autonom dysfunksjon der en eventuell vasospasme kan gi ischemi i tarmen (2).

7.2 Nevrologiske symptomer

Uttalt trøtthet og muskelsvakhet er vanlige symptomer. Noen opplever dessuten smerter i rygg og ekstremiteter, og i sjeldne tilfeller sensorisk tap og pareser (27). Paresene er symmetriske og affiserer både proksimale og distale deler av ekstremitetene (2). Utvikling av motoriske pareser er sjeldnere i dag enn tidligere (9). Tidligere kunne pasienter dø av respirasjonsparalyse, noe som heldigvis er meget sjelden i dag (2).

7.3 Psykiatriske symptomer

Psykiatriske symptomer kan også oppstå, som for eksempel forvirring, angst og depresjon (27). I alvorlige tilfeller kan dessuten hypomani, hallusinasjoner og psykose oppstå (2). I et

publisert tilfelle (11) hadde en pasient psykose som eneste symptom under ett akutt porfyrianfall. Denne pasienten er beskrevet nærmere under avsnitt om ”Publiserte case-reports”.

7.4 Overstimulering av det sympatiske nervesystem

Tachycardi og ustabil hypertensjon sees også ofte under et AIP anfall. Dette er ofte en følge av kraftig sympatikusstimulering på grunn av sterke smerter (10). Normalt ville det parasympatiske system (n.vagus) forsøke å motvirke denne effekten, men studier har vist parasympatisk dysfunksjon under AIP anfall (2,28). Graden av tachycardi korrelerer ofte med alvorlighetsgraden av et anfall (2). Som nevnt under ”Nyresvikt og hypertensjon” senere, vil ofte AIP pasienter ha hypertensjon også utenfor anfall, sannsynligvis av en annen patogenese enn hypertensjon under anfall (2,33,34). Maligne arytmier er også beskrevet under anfall, og disse kan være dødelige. Svetting, urinretensjon og tremor er andre symptomer som følger av hyperstimulering av det sympatiske nervesystem (35).

7.5 Hyponatremi og epileptiske anfall

Hyponatremi er et vanlig funn under anfall, og kan muligens skyldes forstyrret sekresjon av ADH (9,12). Noen pasienter vil nemlig kunne utvikle SIADH under anfall (21). SIADH er et syndrom som kjennetegnes ved hyponatremi på grunn av vannretensjon. Det vil si at mengden av natrium i kroppen er den samme, men vannretensjon og konsentrert urin fører til uttynning av natrium og derved hyponatremi (36). Natriumnivåer kan ofte bli så lave, at de kan utløse kramper (9). Epileptiske anfall kan også oppstå under porfyrianfall. I en studie (37) ble insidensen av epileptiske anfall funnet å være høyere under et AIP anfall, enn i den generelle befolkning, men når man da korrigerer for hyponatremi var ikke forskjellen signifikant lengre. Epileptiske anfall sees imidlertid hyppigere hos barn med AIP anfall enn hos voksne (15,38).

7.6 Symptomer hos barn

Tidligere trodde man at AIP sjelden gav symptomer hos barn, men det viser seg at symptomer kan forekomme også hos barn (38). Dersom et barn utvikler manifest AIP, ser man som regel vage symptomer av kort varighet. Før puberteten skiller barn dessuten sjelden ut forhøyede verdier av ALA og PBG i urin, noe som vanskeliggjør diagnostikken (38). Ofte utløses anfall av virusinfeksjoner eller feber, i tillegg til de vanlige utløsende faktorene man finner hos voksne (15). Kraftsvekkelse, hyporeflexi og epileptiske anfall er vanlige symptomer hos barn

(15,38). Muligens vil mentale og nevrologiske sequeler hyppigere bli permanente mellom anfall hos barn, enn hos voksne (39).

7.7 Kronisk porfyrisyndrom

I de fleste tilfeller varer symptomene en kort periode, for så å forsvinne. Pasienten er da asymptomatisk mellom anfall. For en liten del vil imidlertid milde symptomer vedvare også mellom anfall. Man regner disse til å ha et kronisk porfyri syndrom (2).

8. Utløsende årsaker

8.1 Kvinnelige kjønnshormoner

Kvinnelige kjønnshormoner spiller en nøkkelrolle i utviklingen av AIP hos kvinner, og kan også utløse anfall. Både progesteron og østrogen induserer aktiviteten til ALA syntase (40). I tillegg antas det at progesteron kan øke heme katabolismen, noe som ytterligere vil bidra til å redusere mengden heme i kroppen, og dermed indusere aktiviteten til ALA syntase. (41).

Mange kvinner får sitt første anfall og utvikling av manifest AIP i relasjon til menarche. Noen kan deretter oppleve sykliske anfall, som korrelerer med menstruasjonssyklus (27). Mange pasienter opplever også at AIP sykdommen blir mildere etter menopause (7,27). AIP gir sjelden symptomer hos barn før puberteten. Dersom AIP gir symptomer, er det gutter som oftest får symptomer før puberteten. Etter puberteten får jentene hyppigere symptomer på porfyri og får hyppigere anfall. Dette skyldes sannsynligvis de kvinnelige kjønnshormonene (38).

8.2 Medikamenter

En rekke medikamenter kan utløse anfall. Særlig er det fettløselige medikamenter som er porfyrinogene (7). Dette kan skje direkte ved at legemidlet fører til økt aktivitet av ALA-syntase via ukjente mekanismer. Det kan også skje indirekte ved at legemidlet hemmer eller induserer cytokrom p450 i lever. En reduksjon i Cyt p450, som bruker heme som substrat for nydannelse, vil øke heme metabolismen og dermed ALA syntase. Dette vil føre til økt produksjon av ALA og PBG som igjen kan utløse et anfall (7,42).

Mange vanlige medikamenter kan utløse anfall. Slike kan være ulike typer antibiotika, antiepileptika, blodtrykksmedisin, antiflogistika og antikonsepsjonsmidler med flere (7,8). En

rekke anestesimidler kan også utløse anfall, og dette kan være farlig dersom diagnosen mistolkes som akutt abdomen og pasienten for eksempel gjennomgår eksplorativ laparaskopi (7). Oftest står det dårlig forklart i felleskatalogen om hvilke medikamenter som er kontraindisert hos pasienter med AIP (42). Nasjonalt senter for porfyrisykdommer i Norge (NAPOS) ved Haukeland sykehus i Bergen har utviklet en søkbar database med medikamenter for bruk av helsepersonell og pasienter. Man vil her få informasjon om et medikament er sikkert å bruke eller ikke (8,42).

Informasjon om nye medikamenter er ofte mangelfull med tanke på AIP pasienter. I slike tilfeller må man kontakte eksperthjelp – for eksempel på NAPOS før det er tilrådelig å gi slike medikamenter til pasienter med kjent AIP. Man kan i enkelte tilfeller gi viktige medikamenter med lav risiko for å forverre sykdomsaktiviteten til AIP pasienter. Man må da måle ALA og PBG i to-tre urinprøver før pasienten starter med medikamentet, og deretter følge urin-konsentrasjonen av ALA og PBG to ganger ukentlig mens bruken pågår (7,42). Det finnes publisert "case-reports" på slik bruk av medikamenter (43). Ved eventuell forverring av AIP symptomer og stigning i ALA og PBG i urin må man seponere medikamentet. Vurdering av ALA/PBG i urin krever kunnskap om biologisk og analytisk variasjon av disse analyttene (44).

8.3 Alkohol

Alkohol er også en kjent utløsende faktor for anfall. Pasienter kan som regel tåle små mengder alkohol, men dersom en får forverring av symptomer eller porfyrianfall, anbefales vanligvis totalavhold (45). I en studie (46) ble det vist at alkohol var utløsende årsak for 40 % av AIP anfall. Ofte er dessuten alkoholisme nært knyttet til andre utløsende faktorer som dårlig kosthold og infeksjoner (2). Ikke alle typer alkohol har vist seg å være like anfallsutløsende. Whisky og rødvin tolereres dårlig, mens hvitvin ofte tolereres bedre (2,47).

8.4 Stress

Fysisk og psykisk stress kan utløse anfall hos AIP pasienter. Dette fordi stress fører til oppregulering av heme oxygenase (katabolt enzym), som indirekte vil øke hemesyntesen (1,2). Ved rådgivning av pasienter anbefales det å unngå betydelig psykisk og fysisk stress. Det er derfor kanskje best at AIP bærere unngår svært stressende arbeid og mye skiftarbeid, men det viser seg at AIP bærere arbeider i de fleste yrker (2,23).

8.5 Diett

Dårlig kosthold og underernæring kan også fremprovosere anfall. Sult øker hemekatabolismen, som indirekte vil øke nydannelse av heme (23). I en annen studie (28) pekes det dessuten på det faktum at kontinuerlig energitilførsel er viktig for å nøytralisere skadelige, frie oksygenradikaler. Dersom energitilførselen kompromitteres, som ved faste, vil forsvaret mot oksygenradikaler reduseres og derved kunne utløse anfall. Det er derfor viktig at AIP bærere har regelmessige måltider. De som har symptomgivende AIP anbefales også et kosthold rikt på sukker (23). Det innebærer ekstra store krav til tannhygiene med bruk av fluor, tanntråd og daglig tannpleie for å unngå caries.

8.6 Graviditet

Graviditet har vist seg å kunne utløse akutte anfall. I en studie (27) rapporterte 10 % at graviditeten forverret deres AIP sykdom. En grunn kan være økt mengde østrogen og progesteron under svangerskapet. Lavt næringsinntak på grunn av hyperemesis gravidarum, kan også utløse anfall. Det samme gjelder faste før eventuelt keisersnitt. Det er viktig å ikke bruke metoklopramid (Afipran®) som kvalmestillende, siden dette er porfyrinogent (48). I stedet bør fentiaziner benyttes (1). Det må likevel nevnes at i studien referert til ovenfor (27) rapporterte 23 % at de faktisk ble bedre under graviditet, og 67 % rapporterte ingen endring.

Tett oppfølging med urin-analyser av ALA og PBG under graviditeten er viktig, spesielt for de som har manifest AIP.

8.7 Infeksjoner

Infeksjoner er en av de vanligst utløsende årsaker ved AIP anfall. Spesielt er dette en viktig utløsende årsak hos barn (38). Mange antibiotikatyper er, som forklart ovenfor, dessuten porfyrinogene, og vil kunne utløse anfall (8,42). Det er derfor viktig med rask diagnostikk og korrekt behandling av bakterielle infeksjoner hos AIP bærere.

9. Diagnostikk med laboratorieprøver

Analyser for å påvise porfyrier utføres bla. ved Nordlandssykehuset, St.Olavs Hospital og ved Haukeland sykehus i Bergen.

9.1 Urin-analyser

Under et anfall vil man hos voksne som oftest kunne påvise forhøyede verdier av ALA og PBG i urin. Dette er ikke alltid tilfelle hos barn før puberteten. De har ofte normale verdier, selv under anfall (38).

Kvantitative tester for ALA og PBG foretrekkes ved diagnostikk og for å følge sykdomsaktiviteten ved akutte porfyrier. Det er meget viktig at urinprøvene lysbeskyttes i aluminiumsfolie etter prøvetaking og ved innsending. Prøvene bør lagres i kjøleskap hos pasienten og på legekantoret hvis mulig, før de sendes i vanlig post til laboratoriet (13). Resultatet for ALA, PBG og totalporfyrin kan uttrykkes som absolutt konsentrasjon ($\mu\text{mol/L}$) eller $\mu\text{mol/mmol}$ kreatinin. Fordelen med å uttrykke verdiene per mmol kreatinin er at verdiene blir mindre avhengig av vanninnholdet i urinen. Verdiene for PBG i urin kan også bidra til å skille mellom latent og manifest AIP. Det finnes kvalitative hurtigtester for PBG i urin som brukes ved noen sykehus i Norge, men sensitiviteten for disse analysene er ikke så god som for de kvantitative testene (49). Det er også vanlig å måle totalporfyriner i urin, men spesifisiteten for å påvise en akutt porfyri er meget lav. Dette fordi totalporfyrin kan være uspesifikt økt pga. for eksempel leversykdom, andre tilstander inkludert en annen porfyrisykdom (15). Dersom man lar urinen fra en person med AIP stå i lys, vil man kunne se at urinen skifter farge og blir mørkerød. Dette skyldes kondensering av PBG molekylene i urinen til porfyriner og autooksidasjon (12).

Referanseområdene kan variere mellom laboratoriene. Ved Nordlandssykehuset i Bodø er referanseverdiene for voksne som følger; ALA: $< 51 \mu\text{mol/L}$, PBG: $< 7 \mu\text{mol/L}$ og totalporfyriner: $< 200 \text{ nmol/L}$ (50). Man gjør analysene i spoturin, og helst i morgenurin. PBG er den viktigste metabolitten man følger under et anfall. Ved Nordlandssykehuset prøver de å få alle AIP bærere til å få tatt et par urinprøver utenom anfall. Resultatet av disse brukes til sammenligning, dersom personen senere får et porfyrianfall eller økt sykdomsaktivitet pga. porfyrien.

For barn har man lenge manglet korrekte referanseverdier, og har ofte brukt voksnes referanseverdier. Dette blir ikke helt korrekt, da barn sjelden utskiller porfyriner i urin, til tross for anfall. I en studie (38) ble 61 barn med AIP og 135 friske kontroller, undersøkt for å prøve å finne referanseverdier for barn. Alle i studien var under 18 år. De øvre referanseverdiene ble definert etter 90 persentilen. Se fig. 4 i vedlegg. Basalnivåer av ALA og PBG var målt til å være høyere hos barn med AIP, i forhold til kontrollgruppen, men fortsatt innenfor 90 persentilen, og altså lavere enn hos voksne. Kjønnforskjeller ble kun funnet i aldersgruppen 13-16 år, noe som kan korrelere med at jenter i denne alderen begynner å komme i puberteten (38).

9.1.1 Kvantitativ og kvalitativ test av PBG i urin

For å måle PBG i urin kan man enten utføre en kvalitativ hurtigtest, eller en kvantitativ test. Den kvantitative testen benevnes $\mu\text{mol/L}$, og ved Nordlandssykehuset i Bodø regner man testen som negativ dersom den er $< 7 \mu\text{mol/L}$ (50). Den kvalitative testen baserer seg på en fargereaksjon, og testen er positiv dersom urinen får fargeomslag til kirsebærrødt ved tilsetning av Erlich's reagens. Dette resultatet blir så skrevet inn manuelt av laboratoriepersonalet i datasystemet (50).

Har sett over prøvesvar fra 368 anonymiserte pasienter utført ved laboratoriet ved NLSH Bodø. Det har blitt utført både kvalitativ og kvantitativ test. Jeg har sammenlignet disse to testresultatene, og prøvd å finne ut den kvalitative PBG testens spesifisitet og sensitivitet. Se figur 5 i vedlegg.

Sensitiviteten til den kvalitative testen ble beregnet til 65 %. Spesifisiteten ble beregnet til 99 %. Det er altså slik at dersom en pasient tester positivt på den kvalitative testen er det sannsynlig at han vil ha en forhøyet verdi på den kvantitative testen ($> 7 \mu\text{mol/L}$). Pasienten har 97 % sjanse for å ha sykdom, dersom han tester positivt (positiv prediktiv verdi). Dersom en person tester negativt på den kvalitative testen derimot, risikerer man å overse 1/3, som egentlig har positiv kvantitativ test. Pasienten har 86 % sjanse for egentlig å være frisk, dersom han tester negativ (negativ prediktiv verdi).

9.2 Enzym-analyse

I en blodprøve (5 mL heparinblod + 2 ml EDTA blod til måling av EVF) kan man måle erythrocytt porfobilinogen deaminase (PBGD) (13,15). Det bemerkes at en liten gruppe AIP

pasienter tilhører den CRIM-negative type 2. Det vil si at de har mutasjon i PBGD kun i ikke-erytroide vev. Disse vil følgelig ha normal PBG-deaminase målt i erythrocytter (4).

Retikulocyttar har 16 ganger høgere PBG-deaminaseaktivitet enn erythrocyttar, og man måler derfor alltid prosent retikulocyttar i tillegg. (12,15). Analyse av ery-PBGD brukes i en viss grad fortsatt. Spesielt i de tilfeller der man mistenker at det kan foreligge en ny mutasjon. Sensitiviteten for analysen begrenser nytten av analysen noe, da kanskje bare 80 % av AIP bærere vil ha nedsatt enzym aktivitet (2). Det finnes dessuten andre tilstander som kan gi forhøyet eller redusert PBGD aktivitet. Pasienter med kronisk polyartritt og uremi kan gi målinger som viser redusert aktivitet av PBGD. Videre kan pasienter med hemolytiske tilstander, malignitet og leversykdom gi økt PBGD aktivitet. Dette må man ta hensyn til ved diagnostikk av AIP (2).

9.3 DNA analyse

DNA analyse hos pasienter med positiv familieanamnese og kjent mutasjon regnes som gullstandard. Denne har 100 % spesifisitet og sensitivitet dersom mutasjonen i familien er kjent og prøvetaking, prøvebehandling og analysering er korrekt (4). Dersom det foreligger en annen mutasjon eller ukjent mutasjon, blir nytten av å analysere på en mutasjon liten. I praktisk medisin kan også prøveforbytting og usikre slektsskapsforhold redusere sikkerheten i DNA diagnostikken litt. I Nord-Norge er det foreløpig bare påvist AIP pasienter med W198X mutasjon ("Norrlandsmutasjonen). I Norge er det imidlertid nå påvist litt over 20 ulike AIP mutasjoner totalt ved NAPOS. Det er andre AIP mutasjoner enn W198X som dominerer i Trøndelag og på Sørlandet. Analyse av DNA mutasjoner gjøres i 1-2 mL EDTA blod som sendes i vanlig post (13). Se også figur 3 i vedlegg, for illustrasjon av gel elektroforese av W198X mutasjonen.

9.4 Differensialdiagnostikk av andre porfyrier

Analyse av erythrocytt-protoporfyrin i EDTA blod brukes til å påvise den meget sjeldne tilstanden erythropoietisk protoporfyrin. Analyse av enzymaktiviteten til enzymet urodekarboksylase (UPGD) i erythrocyttar og totalporfyrin i plasma kan brukes ved differensialdiagnostikk av arvelig porfyria cutane tarda (13). Ved begge disse tilstandene har pasientene hudsymptomer med økt lysfølsomhet som bidrar til å skille de fra AIP.

Man kan også måle totalporfyrin i feces og bruke genetiske tester ved differensialdiagnostikk mot porfyria variegata – som er en meget sjelden akutt porfyri i Norge (13,15).

Differensialdiagnostikk ved blyforgiftning kan i enkelte tilfeller være aktuelt. Ved blyforgiftning øker ALA -konsentrasjonen i urin relativt mer enn PBG-konsentrasjonen. Dette er ofte motsatt i forhold til AIP (51).

9.5 Biologisk variasjon

Mange pasienter med AIP vil kontinuerlig ha et forhøyet basalnivå av porfyriner i urin, sammenlignet med friske. Det er derfor viktig å vurdere biologisk variasjon når man skal avgjøre om en AIP pasient har porfyrianfall eller ikke (44). Faktorer som er viktige i vurderingen er preanalytiske faktorer, analytiske faktorer og normale biologiske endringer.

De preanalytiske faktorene utgjør forberedelse til prøvetaking, selve blodprøvetakingen og behandlingen av blodprøven etterpå. Dette er faktorer som bør være stabile og like foran hver prøvetaking (52).

Analytiske faktorer går på utføring av selve analysen. For å beskrive analysekvalitet brukes det hovedsakelig to begreper; upresisjon (impresjon) og riktighet. Med upresisjon menes variasjon i prøvesvar ved gjentatt analysering av samme prøve. Riktighet indikerer at gjennomsnittet av gjentatt analysering, skal gi et svar innenfor et visst intervall. For å få den analytiske faktoren så liten som mulig, er det greit at samme laboratorium utfører og analyserer alle prøvene som skal sammenlignes (52).

Normale biologiske endringer er faktorer man kan gjøre lite med. Disse blir ofte beskrevet som tilfeldig variasjon rundt et gjennomsnitt. Man antar at denne følger normalfordelingskurven (Gauss) (52).

Når man skal avgjøre om en pasient har et AIP anfall, må alle de overnevnte faktorer tas med i vurderingen. Man får da regnestykket $2,8 \times SD_{total}$. Man vil da, med 95 % sannsynlighet, finne totalvariasjonen for en gitt analyse (52).

Biologisk variasjon for ALA ble i en studie (44) funnet å være ca. 16-20 %, hos både AIP pasienter og friske kontroller. Biologisk variasjon av PGB ble funnet å være ca. 18 % målt over en kort periode (10 uker), men ca. 25 % ved måling over en lengre periode (2 år). En slik biologisk variasjon ble også funnet hos pasienter uten AIP mutasjon. Den biologiske variasjonen ble redusert når man målte ALA og PBG per mmol kreatinin. Dette betyr at ved

måling av ALA kan man forvente at prøvesvaret kan variere med 50 % uten å være signifikant forskjellig. Ved analyse av PBG i urin, kan man forvente at prøvesvaret kan variere med 50 % målt over en kort periode, og 70 % målt over en lengre periode. Det vil si at dersom en pasient blir målt til å ha 5,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ basalnivå av PBG, kan verdien av neste analyse ligge mellom 2,5-7,5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ og likevel forklares av biologisk variasjon. Økning til 7,5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ trenger derved ikke å være uttrykk for porfyrianfall (44).

10. Bioteknologiloven og AIP

Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. ("Bioteknologiloven") trådte i kraft 1.januar 2005 og er seinere blitt noe revidert.

"Formålet med loven er å sikre at medisinsk bruk av bioteknologi utnyttes til beste for mennesker i et samfunn der det er plass til alle. Dette skal skje i samsvar med prinsipper om respekt for menneskeverd, menneskelige rettigheter og personlig integritet, uten diskriminering på grunnlag av arveanlegg" (5).

10.1 Fremgangsmåte for genetisk testing

Man kan genteste både syke og friske personer. Bioteknologiloven setter føringer i forhold til hvordan dette skal gjennomføres.

Testing av pasienter med symptom eller tegn på sykdom kalles diagnostisk eller symptomatisk testing, og kan gjøres uten genetisk veiledning (53).

Dersom en velger å teste friske personer uten symptom eller tegn på sykdom kalles det en presymptomatisk diagnostikk. I tillegg omtaler loven prediktiv diagnostikk, bærerdiagnostikk og testing for å fastslå kjønn. En prediktiv test vil kunne påvise en genmutasjon, som før eller senere vil gi sykdom med 100 % sannsynlighet (53). Et eksempel på dette er gentest mtp. Huntingtons chorea, som er sentralisert til Ullevål sykehus. En presymptomatisk test vil kunne påvise en genmutasjon som AIP, men pasienten trenger ikke å utvikle sykdommen. En bærerdiagnostisk test vil kunne påvise om en pasient er bærer av en genmutasjon eller ikke, og sykdommen vil i så fall kunne inntreffe i senere generasjoner som for eksempel ved cystisk fibrose (53). I alle tilfeller der man ønsker å teste friske pasienter uten symptom eller tegn på sykdom, skal disse motta genetisk veiledning (§5.5 kilde 5). Genetisk veiledning gis ved

medisinsk genetiske avdelinger på alle Regionsykehus, Sentralsykehuset i Vestfold eller evt. ved NAPOS i Bergen hvis det er snakk om porfyrisykdom. Pasienten må i tillegg gi skriftlig samtykke for om han/hun fortsatt ønsker genetisk testing etter en slik veiledning (§5.4 kilde 5).

Dersom en gentest påviser sykdom eller mutasjon hos en pasient, kan ikke helsepersonell uten videre informere de resterende slektninger om dette (§5-9 kilde 5). Dvs. at en AIP bærer selv må informere sine slektninger om at de bør la seg undersøke med tanke på porfyri.

10.2 Bioteknologiloven og barn under 16 år

Når det gjelder barn, er det i utgangspunktet forbudt å genteste barn under 16 år. Loven slår likevel fast at dersom testing er nødvendig for å beskytte barnets helse, kan dette gjennomføres (§5-7 kilde 5). Dersom man velger å teste barn under 16 år mtp. arvelig sykdom må foreldrene gi sitt skriftlige samtykke, samt motta genetisk veiledning (§5-4,5-5 kilde 5). Et barn med symptomer på akutt porfyrianfall og positiv familieanamnese, kan uten videre testes for den aktuelle mutasjon dersom foreldrene samtykker til dette.

Det finnes ingen kurativ behandling for AIP. Behandlingen går ut på å forebygge anfall, samt symptomatisk behandling ved anfall. AIP nedarves autosomt dominant, men det er dermed ikke slik at alle pasienter med påvist mutasjon vil få symptomer. Dette på grunn av mutasjonens lave penetrans (15,25). Testing av friske pasienter i AIP-familier blir derfor en presymptomatisk test, men på ingen måte en test som vil si om aktuell pasient vil bli syk eller ikke. Dette blir et viktig moment i vurderingen om man skal teste barn. Barn har dessuten sjelden symptomer før pubertetsalder.

11. Komplikasjoner

11.1 Hepatocellulært carcinom (HCC)

Primær leverkreft (primært hepatom) er en sjelden tilstand i vestlige land (54). I 2007 (54) ble det diagnostisert 145 nye tilfeller av primær leverkreft i Norge, hvorav 93 var hos menn og 52 hos kvinner. Dette gav en insidens på 2,4 for menn og 1,0 for kvinner. Menn rammes hyppigere enn kvinner, i forholdet 2:1.

Hos pasienter med AIP er risikoen for HCC betydelig økt. I en svensk studie (55) fant man at risikoen for HCC hos pasienter med AIP var 27 %, mot 0,2 % målt hos en kontrollgruppe uten AIP. Risikoen for HCC er størst hos AIP pasienter med manifest sykdom, og lavere hos de med latent sykdom. Kvinner med AIP har høyere risiko enn menn for å utvikle HCC, noe som er motsatt i forhold til nasjonale insidensrater (54,55). I en studie fant man at HCC var dødsårsak hos en fjerdedel av pasienter med AIP (55). Også risikoen for levercirrhose er økt hos pasienter med AIP, noe man mistenker er forstadiet til cancer-utviklingen (28).

Man vet ennå ikke årsaken til sammenhengen mellom AIP og HCC. En forklaring kan være at opphopning av ALA og PBG, som følge av et defekt PBGD enzym, kan være karsinogent (24). Det kan også tenkes at et redusert heme lager i kroppen, fører til mindre substrat for dannelsen av cytokrom p450, og dermed redusert oksidativt forsvar. Resultatet av dette vil være en økning av frie oksygenradikaler, og dermed økt mutasjonsrate (31,55).

Prognosen for HCC er dårlig. For AIP pasienter kan ofte symptomene fra HCC ligne de en ser ved akutte anfall. Det er derved større risiko for å kunne overse en begynnende malignitetsutvikling (55). I Sverige (56) tilbys nå AIP pasienter over 55 år regelmessig screening av leveren. Man forventer å kunne påvise HCC på et tidligere tidspunkt, og lettere kunne tilby kurativ behandling. Årlig screening av lever med ultralyd tilbys også i Norge til pasienter over 55 år med kjent AIP. Det er pasientens egen lege som må henvise disse pasientene til ultralyd av lever til det nærmeste sykehus. Man er avhengig av primærlegens kjennskap til sykdomsbildet og komplikasjoner. Ved mistanke om HCC suppleres det med CT og/eller MR av lever og eventuelt lever-biopsi.

11.2 Nyresvikt og hypertensjon

Nyresvikt og hypertensjon er assosiert med AIP (33). Pasienter med manifest AIP har større risiko for nyreskade og hypertensjon, i forhold til pasienter med latent AIP og den generelle befolkning (34). I en studie (34) fant man hypertensjon hos 56 % av pasientene med manifest AIP, mot 33 % i en frisk kontrollgruppe. Man regnet da hypertensjon som diastolisk trykk > 100 mm Hg. Man ser videre at kvinner med AIP har større tendens til forhøyet S-kreatinin, noe som tyder på at kvinner har et alvorligere sykdomsforløp enn menn (34).

Man kjenner ikke til hele patogenesisen bak dette, men flere teorier finnes. Tidligere antok man at hypertensjon oppsto først, med nyreskade som konsekvens. Men selv om dagens AIP

pasienter behandles adekvat med antihypertensiva, er nyresvikt hyppig forekommende i denne pasientgruppen. Man tror derfor at en biokjemisk tilstand med høye nivåer av porfyriner i seg selv, kan gi nyreskade med hypertensjon som et sekundært fenomen (57).

En teori tar utgangspunkt i at nyrene antas å være hovedkilden for porfyriner som kan gjenfinnes i urinen (58). Det er postulert at disse porfyrinene kan føre til cytotoksiske eller vasospasmer i renale kar (59,60). Nyrene, med sine store mengder porfyriner, vil følgelig være et organ som vil ta større skade av dette i forhold til andre organer (58). Man tenker seg videre at slike spasmer kan indusere en akutt, forbigående hypertensjon, og at langvarige spasmer kan gi nyreskade og kronisk hypertensjon (58,60). Teorien om arteriospasmer underbygges ved at det også er beskrevet symptomer fra andre organsystemer, der arteriospasmer er sannsynlig patogenese (2). Som et eksempel ble det i en studie (61) funnet multifokal cerebral ischemi, som følge av vasospasmer, under forløpet av ett akutt porfyrianfall. Noen har også pekt på at vasospasmer og påfølgende ischemi i gastrointestinaltraktus kan være patogenesen bak magesmertene, som ofte er det dominerende symptom under anfall (2).

Under anfall ser man også at utskillelsen av katekolaminer øker stort (10). Sannsynligvis skyldes dette sympatikusstimulering som følge av sterke smerter (10). Man kan finne verdier som tilsvarer pasienter med feochromocytom (10,14). Høye nivå av katekolaminer gir hypertensjon, og en teori (34) forklarer hypertensjon hos pasienter med AIP på bakgrunn av dette. Mellom anfall har likevel de fleste AIP pasienter normal utskillelse av katekolaminer. Sympatikusaktivering og økt mengde katekolaminer kan muligens forklare den akutte hypertensjonen som oppstår under anfall, men for den kroniske hypertensjonen, er det sannsynligvis en annen patogenese (33,34).

Det er ingen sammenheng mellom antall anfall, og alvorligheten av nyreskade. I en studie (57) fant man like ofte renale lesjoner hos pasienter med få anfall i forhold til pasienter med mange anfall.

11.3 Spontanabort

I en studie (27) fant man at risikoen for spontanabort økte hos gravide kvinner med AIP. Risikoen for spontanabort var større hos kvinner med manifest AIP i forhold til kvinner med latent AIP. Gravide som fikk forverret porfyri-sykdom under graviditet hadde ikke økt risiko

for spontanabort. En annen studie (62) viser at barn til kvinner som fikk anfall under graviditet, var mindre av vekst enn barn som ble født av mødre med AIP uten anfall. Man vet ikke patogenesen bak den økte risikoen for spontanabort, men økning av porfyrinmetabolitter under svangerskap kan være en mulig forklaring (62,63).

12. Behandling

Det finnes ingen kjent kurativ behandling for AIP pasienter. Det viktigste tiltaket er å forebygge anfall ved å unngå kjente, utløsende faktorer. Noen pasienter vil likevel få anfall som vil være så kraftige at de krever sykehusinnleggelse.

12.1 Initial egenbehandling

Glukose har vist seg å kunne kupere anfall. Glukose vil hemme ALA-syntase, som er det hastighetsregulerende enzym i heme syntesen, og følgelig vil urinutskillelse av ALA og PBG reduseres. Dette kalles ”glukoseeffekten” (1). Pasienter kan begynne egenbehandling selv ved å innta store mengder glukose hjemme. I følge metodebok ved Nordlandssykehuset Bodø (64) anbefales 3-4 sukkerbiter/time i 3-4 dager. Ved alvorlige anfall må likevel de fleste på sykehus for å få glukose intravenøst. I følge prosedyrer ved Haukeland Universitetssykehus (14) bør pasienter få en dose på 200-300 g glukose/døgn, gitt som kontinuerlig infusjon.

Det er videre viktig å overvåke elektrolytter, da pasienter med akutte porfyrianfall har stor risiko for å få hyponatremi, hypokalemi og hypomagnesemi. Glukacel kan derfor ofte være aktuelt å gi i stedet for ren glukose. Dette er en løsning som inneholder både glukose, Na^+ , K^+ , Mg^+ og Cl^- . Ved store elektrolyttforstyrrelser, bør man også gi intravenøs væske. I tillegg kan man administrere insulin, for å forhindre hyperglykemi. Viktig da å huske på at glukose og insulin i kombinasjon kan trekke kalium inn i cellene, og dermed gi mer uttalt hypokalemi. Man behandler til symptomene er borte (1,14).

12.2 Hemearginat - Normosang®

Hvis glukose alene ikke gir tilstrekkelig effekt gir man oftest Normosang eller hemearginat, som intravenøs infusjon. Hemearginat vil øke kroppens lager av heme, og derved redusere hastigheten av ALA-syntase. Dette skjer ved at økt mengde heme påvirker ALA syntase ved negativ feedback. Resultatet er redusert dannelse av toksiske metabolitter (2,14,65). Man bør kombinere Normosang behandling med glukose infusjon (14). Dosering er 3mg/kg

kroppsvikt gitt 1 gang i døgnet som hurtiginfusjon i albuminløsning. Maksimal behandlingstid er 4 døgn (14). Dette fordi langvarig administrasjon av hemearginat har vist å kunne indusere heme oxidase, som er et enzym i heme katabolismen. Akselerert katabolisme av heme vil øke ALA-syntase, og behandling med heme arginat vil ikke ha effekt (2,66). De fleste pasienter blir bedre etter 2 døgn behandling (14). Av komplikasjoner kan nevnes tromboflebitt, forbigående koagulasjonsforstyrrelser samt reversibel nyresvikt (65).

12.3 Behandling av smerter

Det er viktig at pasienter med AIP-anfall blir adekvat smertestilt. Ofte trengs sterke smertestillende midler, som morfin intravenøst. Det anbefales å gi 5-15 mg i.v. 3-6 ganger i døgnet etter behov. Pasienter med AIP kan ha store smerter, selv om disse ikke nødvendigvis påvises ved klinisk undersøkelse (14). Varigheten av administrert intravenøst morfin, kan dessuten være unormalt lav. Det er derfor vanlig at AIP-pasienter raskt kan be om nye smertestillende medikamenter, kort tid etter de har fått sin dose. Ved mistanke eller frykt for medikamentmisbruk, kan man tilby pasienter epidural smertebehandling. Man kan også bruke antipsykotika som klorpromazin eller dixyrazin, disse vil potensere sedativ og analgetisk effekt, men har i tillegg en antiemetisk effekt som er gunstig i denne sammenhengen (1,14).

12.4 Korrigering av elektrolyttforstyrrelser

Ofte sees hyponatremi under anfall. Dette skyldes muligens utilfredsstillende utskillelse av ADH fra hypofysen (9,12). Hyponatremi vil trekke væske ut fra cellene, og i verste fall kan det utvikles fatalt hjerneødem fordi kraniet ikke kan utvide seg som respons på den økte ekstracellulærvæsken. Konsekvenser kan være anfall, forvirring og i verste fall herniering (2,14). Dette er spesielt farlig ved raskt innsettende hyponatremi, før hjernen har rukket å adaptere. Det er derfor viktig å monitorere, samt igangsette behandling med natrium-tilskudd så raskt som mulig. Man gir hyperosmolar NaCl løsning.

Hypokalemi og hypomagnesemi behandles etter vanlige retningslinjer. I følge Norsk Elektronisk legehandbok (67) vil ofte kaliumverdien korrigeres, når grunnlidelsen korrigeres. Eventuelt kan man behandle hypokalemi med kalium gitt peroralt. Glukacel inneholder dessuten kalium. Som nevnt ovenfor må man huske på at glukose og insulin i kombinasjon vil trekke kalium inn i cellene, og gi mer uttalt hypokalemi. Hypokalemien kan derfor bli mer uttalt når man starter behandlingen (14).

12.5 Annen symptomatisk behandling

Kvalme er et hyppig symptom ved AIP, og administrasjon av opiat er kan forverre allerede eksisterende kvalme. Vanlig kvalmestillende som metoklopramid (Afipran®) bør ikke brukes. Nyere antipsykotika som klorpromazin og proklorperazin eller serotoninantagonister, som ondansetron eller tropisetron kan benyttes (1,14).

Forstoppelse behandles i første omgang med laktulose (14).

Hypertensjon og tachycardi er vanlig, ofte på grunn av smerteutløst sympatikusaktivering og svært forhøyet katekolaminspeil (10,34). Man kan da trygt gi betablokkere. Gjerne intravenøst pga nedsatt absorpsjon i tarm. Viktig å overvåke puls, blodtrykk og eventuelt supplere med EKG. Ofte trengs høye doser, og ortostatisme kan oppstå (14).

Viktig også å behandle infeksjoner med antibiotika, da infeksjon er en vanlig utløsende faktor for anfall (38). Trygge medikamenter er benzylpenicillin eller fenoxymetylpenicillin (Apocillin®).

Kramper kan oppstå i forløpet av et anfall. Både hyponatremi og hypomagnesemi disponerer for dette. Som krampestillende benyttes diazepam, som er et benzodiazepin. Dette er i følge medikamentdatabase ved NAPOS (8) klassifisert som sannsynlig porfyrinogent, men av mangel på alternativer kan dette likevel brukes. Nyttens av å stille kramper, oppveier en eventuell porfyrinogen virkning (14).

12.6 Behandling ved residiverende anfall

Administrasjon av GnRH analoger kan hjelpe kvinnelige AIP-pasienter mot sykliske menstruasjonsrelaterte anfall. Disse vil innledningsvis øke hypofysens frisetting av LH og FSH, etterfulgt av nedregulering av disse hormonene. Man inducerer da en funksjonell menopause, og reduserer kroppens endogene produksjon av østrogen og progesteron (9). Man må være oppmerksom på osteoporose utvikling samt symptomer på østrogenmangel som hetetokter, vaginal tørrhet og redusert libido (2,9). Disse komplikasjonene kan lindres ved administrasjon av østrogen-tilskudd (9). Tilskudd av østrogen vil sannsynligvis ikke virke porfyrinogent i denne sammenhengen, fordi verdiene av østrogen gitt under slike forhold vil være mye lavere enn normale østrogenverdier i fertil alder (27). Men det er rapportert tilfeller der perkutan tilførsel av østrogen etter menopause har utløst anfall (68). Som med andre

medikamenter er det derfor tilrådelig å kontrollere ALA og PBG i urin, i løpet av den første behandlingsperioden (7).

12.7 Andre behandlingsmuligheter

Det er rapportert flere tilfeller (35,69) der pasienter med behandlingsresistent AIP har gjennomgått levertransplantasjon. Postoperativt gikk pasientenes urinkonsentrasjon av ALA og PBG ned til det normale, og pasientene har ikke hatt anfall siden. Det mangler likevel data for eventuelle langtidskomplikasjoner (69). Det må nevnes at en pasient døde av septiske komplikasjoner kort tid etter transplantasjonen, usikkert om dette kan relateres til det faktum at pasienten hadde AIP (35).

Som en kuriositet kan det også nevnes at pasienter med AIP og samtidig diabetes mellitus, faktisk kan oppleve bedring av sin AIP sykdom med betydelig færre- eller opphør av anfall (70). Sannsynligvis fordi man ved diabetes mellitus har en metabolsk tilstand med forhøyet blodsukker, noe som vil hemme ALA syntase og føre til redusert utskillelse av ALA og PBG i urin (jfr glukoseeffekten, 71). I en studie (72) ble det rapportert om en 57 år gammel mann, der AIP anfallene opphørte ved debut av diabetes mellitus. Man spekulerer også i om risikoen for hepatocellulært carcinom reduseres ved samtidig diabetes hos AIP pasienter, dette er imidlertid ennå ikke bevist (70). Nyresvikt og hypertensjon er imidlertid en komplikasjon, både ved AIP og diabetes mellitus, og man kan tenke seg at pasienter med både AIP og diabetes mellitus har større risiko for dette (71).

12.8 Tannbehandling

Som en konsekvens av at et høyt inntak av sukker inngår i behandlingen, får AIP pasienter økt risiko for dårlig tannhelse. AIP pasienter med tannskader som skyldes sykdommen kan få dekket unormalt høye tannlegeutgifter av rikstrygdeverket. Tannlegen må attestere at pasientenes dårlige tannstatus skyldes behandling for akutt intermitterende porfyri (73).

13. Publiserte case-reports

AIP gir, som nevnt tidligere, et heterogent sykdomsbilde med mange ulike kliniske manifestasjoner. For å illustrere dette vil jeg nå beskrive noen publiserte kasuistikker, som viser hvordan AIP kan ytre seg. Disse er publisert i ulike medisinske tidsskrift, og søkt opp via pubmed på søkeordet "case-reports porphyria".

13.1 Mann med psykose som eneste symptom

Mann 32 år, tidligere frisk bortsett fra hypertensjon siden han var 22 år. Ble plutselig innlagt på sykehus med akutt psykose. Han hadde da vrangforestillinger og hallusinasjoner. Ingen historie med psykiatrisk sykdom i familien. De siste 10 dager før innleggelse hadde han brukt sulfonamid, og hadde da fått medikamentrelatert utslett på kroppen. Klinisk undersøkelse og analyse for narkotiske- eller farmakologiske stoffer var negativ. Ble utskrevet med perfenazin (Trilafon®), som medikamentell behandling. Senere skiftet over til risperidon. Psykiatriske symptomer forsvant 1 uke etter debut.

På grunn av inntak av sulfonamid 10 dager før anfall, ble AIP mistenkt, og urinprøver tatt. Disse viste forhøyede verdier av ALA og PBG. Man konkluderte med at pasienten hadde gjennomgått et AIP-anfall. Pasientens far ble senere testet, og viste latent AIP.

10 mnd etter utskrivelse ble pasienten reinnlagt med like symptomer. Han hadde nettopp begynt i ny jobb, og skulle samtidig gifte seg om ikke lenge. Han var under mye stress. Urinprøver viste moderat forhøyede verdier av ALA og PBG. Risperidon, som ble seponert for noen måneder siden, ble initiert igjen. Pasientens anfall gikk over etter 3 dager, og han har ikke hatt anfall siden. (11).

13.2 Kvinne med uforklarlige magesmerter over lengre tid

26 år gammel gravid kvinne, som tidligere hadde hatt flere innleggelser med uforklarlige magesmerter. Det hadde blitt utført appendektomi og flere laparoskopier, uten å finne noen årsak. Hun ble nå innlagt med truende abort og sterke magesmerter. Før innleggelse var hun antibiotikabehandlet og smertebehandlet for truende parafaryngeal abscess. Dagen etter innleggelse ble det konstatert intrauterin fosterdød, og revisio i propofolanestesi ble utført. Ved ultralyd etter inngrep, ble det påvist graviditetsprodukter i uterinhulen. Sterke magesmerter ga da mistanke om uterusperforasjon. Eksplorativ laparoskopi ble utført uten

positivt funn. Magesmertene ga seg ikke, og kom takvis og økte i intensitet hver 3-4 time. Dette til tross for sedativa og analgetika.

Det ble da reist mistanke om AIP, og porfyriner ble påvist i pasientens urin. Behandlingen skiftet nå over til intravenøs glukose og morfin. Dagen etter mottok hun intravenøst hemin, og ble raskt bedre. Pasienten ble utskrevet 2 dager senere i god form. Ingen positiv familienamnese på AIP, men pasienten hadde en oldemor som hadde hatt residiverende magesmerter uten kjent årsak (74).

14. Diskusjon

Akutt intermitterende porfyri er sykdom som kan ha mange ansikter og kliniske yttringsformer. Nettopp derfor er det også en sykdom det kan være vanskelig å diagnostisere. Kombinasjonen autosomal dominant arvegang og lav penetrans, kan gi inntrykk av et mer recessivt arvebilde. Helsepersonell kan lures til å tro at sykdommen kan hoppe over generasjoner, og da konkludere med at diagnosen akutt intermitterende porfyri er usannsynlig. Situasjonen kompliseres ytterligere ved at det også er beskrevet de novo mutasjoner av sykdommen (20). Også hos adopterte pasienter kan kunnskap om familieanamnese være mangelfull. Det må likevel nevnes at majoriteten av pasienter nok selv kan ha mistanke om sykdommen, fordi de vet at mange andre i familien har fått påvist den.

Når skal man så tenke på at en pasient kan ha AIP? Som nevnt ovenfor vil mange pasienter selv kunne bringe over mistanken til sin primærlege da han/hun oppsøker lege for suspekke symptom på ett akutt porfyrianfall. AIP er i den store sammenhengen, en relativt sjelden genetisk sykdom, og kunnskapen om AIP kan ofte være mangelfull i det norske helsevesen. Legen har derfor mulighet for å kunne kontakte norsk kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS), med spørsmål om hvordan man skal gå frem i diagnostikken. NAPOS er lokalisert til Haukeland Universitetssykehus. I Nord-Norge har dessuten Nordlandssykehuset i Bodø stor kompetanse på området. Leger og annet helsepersonell vil kunne finne frem til utførlig beskrivelse av laboratorieprøver og forsendelsesmetode på NAPOS sine nettsider, og ved å følge disse retningslinjene kunne få raskt svar tilbake om pasienten kan ha AIP.

Gullstandarden for diagnostikk av AIP er genetisk testing når det finnes en kjent mutasjon i slekten (4). Men man kan også måle ALA, PBG og porfyriner i urin. Enkelte ganger er det aktuelt også å analysere porfyriner i feces med tanke på porfyria variegata.

Mange sykehus har dessuten en kvalitativ hurtigtest for PBG i urin, som vil kunne gi et raskt svar om PBG er forhøyet. Den kvalitative testen baseres på om urinen blir rød ved tilsetning av Erlich's reagens. Dette må så leses av manuelt av laboratoriepersonell. Jeg så nærmere på anonymiserte prøvesvar fra laboratoriet i Bodø. Jeg fant da en sensitivitet for den kvalitative testen på 65 %. Spesifisiteten ble beregnet til 99 %. Dette betyr at dersom en pasient tester positivt på den kvalitative testen er det sannsynlig at han/hun også vil ha forhøyet kvantitativ test. Et problem oppstår imidlertid hos de som tester negativt på den kvalitative testen, 1/3 av disse vil likevel få positiv kvantitativ test. Dette er en svakhet, og betyr at man ikke kan stole fullt og helt på en kvalitativ hurtigtest i en akutsituasjon.

Det er også viktig å huske på, i forhold til prøvesvar, at mange pasienter med AIP også skiller ut forhøyede verdier av ALA og PBG også i symptomfrie perioder. En forhøyet verdi av ALA eller PBG trenger derfor ikke bety ett akutt porfyrianfall. Pasienter med porfyri kan selvfølgelig også få andre sykdommer, som kan ligne symptombildet en ser ved ett akutt porfyrianfall. Ved Nordlandssykehuset har man tatt konsekvensen av dette, og invitert AIP pasienter til å komme og levere urinprøver i symptomfrie perioder. Man får da en verdi å gå ut fra dersom pasienten kommer tilbake med mistanke om porfyrianfall.

De vanligste symptomene under akutte anfall er magesmerter, rød urin, tachykardi og kvalme/oppkast. Alle symptomene, unntatt rød urin, er relativt uspesifikke og kan forekomme ved en lang rekke tilstander. Viktig å huske på at urinen først blir rød ved eksponering for lys. Det å gå på toalettet, og skylle ned like etterpå kan maskere den røde urinen. Men AIP kan også debutere med et spekter av andre symptomer, som er illustrert i de to publiserte case-reports.

Førstnevnte case (11) illustrerer en pasient med latent AIP, som debuterer med akutt psykose. De klassiske symptomene med magesmerter, obstipasjon, kvalme og sympatikusaktiverting var ikke til stede. Pasienten hadde dessuten ved første innleggelse, ingen kjente slektninger med AIP. Pasienten hadde imidlertid kronisk hypertensjon til tross for ung alder, hypertensjon er en kjent komplikasjon til AIP, men samtidig kanskje ikke det første man tenker kan være årsak. Før første anfall hadde han brukt sulfonamid, et kjent porfyrinogent medikament. Før

andre anfall, var pasienten under mye stress, også dette en vanlig utløsende årsak. Grunnen til at helsepersonell i denne situasjonen begynte å vurdere AIP, var symptomenes nære relasjon til inntak av sulfonamid. Forfatteren (11) peker på at man i dette tilfellet ikke kan utelukke schizofreni som tilleggsdiagnose, men at dette er relativt usannsynlig pga pasientens akutte debut.

Den andre casen (74) refererer til en helt klassisk debut av ett akutt porfyrianfall. Til tross for dette, tok det lang tid før diagnosen ble satt. Pasienten hadde hatt residiverende magesmerter siden puberteten, og vært utredet flere ganger uten positive funn. Pasienten hadde negativ familieanamnese. Pasienten var nå gravid i 9.uke, og ble innlagt på sykehus med sterke magesmerter. Det ble under oppholdet utført to laporaskopier uten positive funn. Man trodde først at pasientens smerter var psykosomatiske, før man etter hvert begynte å tenke på porfyri. Denne casen illustrerer hvor vanskelig diagnostikken kan være, til tross for at man i ettertid ser at symptomene er helt klassiske. Debut etter puberteten, flere utredninger uten positive funn og forverring ved graviditet skulle alle gitt mistanke om AIP. Sannsynligvis var det kanskje den negative familieanamesen, som gjorde at helsepersonell ikke mistenkte AIP. Som nevnt tidligere viser dette problemet når dominant arvegang og lav penetrans kobles sammen.

Når man har klart å diagnostisere AIP, er resten av behandlingen relativt enkel. Det vil si at behandling går ut på enkle prinsipper, men utførelsen kan være komplisert. Spesielt siden ulike pasienter kan ha ulikt uttrykk av sykdommen. Noen kan ha hyppige anfall, mens andre kanskje bare gjennomgår ett anfall i løpet av livet. Også de utløsende faktorene kan være svært individuelle. Mens enkelte pasienter kan tåle stor belastning fra noen kjente utløsende faktorer, kan andre igjen ha svært lav terskel for å utvikle anfall. Likevel er det viktig at pasienter gis informasjon, når de har fått påvist AIP. Også pasienter uten gjennomgått anfall, som selv har valgt å teste seg på grunn av stor familiær opphoping bør gis råd. De bør gis informasjon om utløsende faktorer, og da spesielt medikamenter. De bør instrueres i å forsøke å leve et regelmessig liv med regelmessige måltider, moderat alkoholforbruk, røykeslutt samt å gjerne velge yrker med lite fysisk og psykisk stress. Det må understrekes viktigheten av å unngå utløsende faktorer, i og med at man ser at mange av langtidskomplikasjonene som hepatocellulært carcinom og nyresvikt er hyppigere hos pasienter med manifest AIP. Man bør altså forsøke å holde pasienter så lenge som mulig i den latente gruppen. Igjen kan NAPOS være en nyttig informasjonsbase, både for helsepersonell og pasienter.

Som nevnt ovenfor, er informasjon om medikamenter spesielt viktig for AIP pasienter å vite om. Mange medikamenter kan utløse anfall hos AIP pasienter. Både hos manifeste AIP pasienter, men også hos latente AIP pasienter, som kan få sitt første anfall i sammenheng med medikamentbruk. Det er særlig medikamenter som metaboliseres via cytochrome p-450 systemet i leveren som er særlig porfyriogene (7,42). Det står ofte dårlig forklart i felleskatalogen om hvilke medikamenter som er trygge. Av den grunn er det opprettet en medikamentdatabase (8), hvor helsepersonell kan søke opp medikamenter for å se om det er trygt å bruke. Denne kan man få tilgang til via nettsidene til NAPOS. Man må imidlertid kjenne til at denne medikamentdatabasen hovedsakelig er basert på klinisk erfaring samt forskning på laboratoriedyr. Pasienter med AIP kan også reagere ulikt på samme medikament, og selv om et medikament er trygt å bruke for en pasient, kan det godt utløse anfall hos den neste (7). Infeksjon er en kjent utløsende årsak for porfyrianfall, men man må samtidig passe på at mange av de vanligste antibiotika også er porfyriogene. Et annet problem er at mange anestesimidler er porfyriogene. Som illustrert i case 2 (74) ble pasienten operert flere ganger, før man satte diagnosen AIP. Hun ble da utsatt for potensielt porfyriogene anestesimidler, som kunne vært med på å forverre hennes tilstand ytterligere.

Ofte kan altså asymptotiske pasienter selv ønske å teste seg på grunn av flere tilfeller i familien og kjennskap til sykdommens arvelige natur. Disse må gjennom genetisk veiledning, før de eventuelt kan få utført en gentest. Hos voksne er dette relativt uproblematisk. Et problem reiser seg imidlertid ved genetisk diagnostikk av barn under 16 år. Bioteknologiloven slår fast at symptomfrie barn under 16 år ikke kan testes for genetisk sykdom, dersom det ikke er nødvendig for barnets helse (§5-7 kilde 5). Siden barn under pubertetsalder sjelden får symptomer på AIP, kan man ofte ikke forsvare at genetisk testing vil være nødvendig. Men man vet at langtidskomplikasjoner opptrer hyppigere hos pasienter med manifest AIP, så det å forebygge første porfyrianfall bør være en hjørnestein i behandlingen. De fleste barn, og da spesielt jenter, kommer i puberteten før de er 16 år. Skal man da vente til de eventuelt får manifest AIP før man utfører genetisk testing?

På den ene siden vil barn under 16 år med AIP i familien ha stor nytte av genetisk testing. De som tester positivt vil på et tidligere tidspunkt lære å unngå utløsende faktorer, og derved unngå anfall. Sandberg et. al (15) peker dessuten på nytten av tidlig diagnostikk ved at man bedre kan være i stand til å kupere anfall, og forhindre utvikling av pareser. Som nevnt

tidligere, har man sett at permanente sequeler er hyppigere hos barn enn hos voksne (39). En alvorlig langtidskomplikasjon som hepatocellulært carcinom (55) er vanligere hos pasienter med manifest AIP enn hos pasienter med latent AIP. Hypertensjon er ofte også noe som debuterer etter første anfall (57). Kjennskap til sykdommen på et tidlig stadium kan derfor være med å forhindre utvikling til manifest AIP. Hos barn som skal opereres i generell anestesi, er det viktig å få kjennskap til mutasjonen, dette for å forhindre bruk av anestesimidler som kan utløse anfall (7).

På den andre side har man de barna som tester positivt på AIP, men som aldri vil utvikle anfall. Det er viktig å huske på at bare en liten prosent utvikler manifest AIP. De vil leve livet ”sykeliggjort”, med merkelappen genetisk sykdom. Dette kan være stigmatiserende, og vil påvirke barnas liv på flere måter. Disse barna vil følge profylaktiske tiltak, og det vil legges føringer i forhold til utdanning og jobb. For eksempel bør gjerne personer med AIP unngå yrker med mye stress og skiftarbeid. De bør heller ikke velge yrker med mye eksponering for kjemikalier og løsemidler (31). Det å frata barna muligheten til å velge selv om de vil vite om de har mutasjonen eller ikke er også betenkelig. Siden svært få av barna uansett ikke vil få symptomer før etter pubertetsalder, er dette er opplysninger de egentlig ikke trenger å få før den tid.

Til sist må det sies at de fleste pasienter med AIP lever normale liv med familie, yrkeskarriere og hobbyinteresser. Så lenge pasientene tar sine forholdsregler, trenger de ikke merke mye til sin sykdom. Ved verifisert AIP vil alle pasienter, ved kontakt med NAPOS, utstyres med et ID-kort. Dette er et lite kort på størrelse med et bankkort, som kan oppbevares i lommeboken. Dersom de får anfall, kan de vise frem kortet til helsepersonell, som da blir klar over sykdommen og kan ta sine forholdsregler. Det finnes både en nasjonal porfyriforening, i tillegg til en lokal porfyriforening i Nordland. Her kan pasienter komme sammen og diskutere egne erfaringer. På årsmøter bruker de dessuten å inviteres helsepersonell og annet fagpersonell som foredragsholdere, for ytterligere å øke kunnskapen rundt egen sykdom. Nylig (75) ble det også utgitt en selvbiografi utgitt av en spesialist i allmennmedisin, som fikk diagnosen AIP i voksen alder. I denne boken skriver hun mye om mestring, og om hvordan man skal legge opp livet sitt etter sykdommen. Man blir aldri kvitt akutt intermitterende porfyri, men ved å spille på lag med sykdommen, trenger man ikke merke så mye til dens nærvær.

15. Konklusjon

Akutt intermitterende porfyri er en sjelden genetisk sykdom på landsbasis, men har høy forekomst i enkelte geografiske områder i Salten, Trøndelag og på Sørlandet. Sykdommen har et svært heterogent uttrykk, med symptomer fra de fleste organsystemer. Spesielt er det en viktig differensialdiagnose til mange indremedisinske problemstillinger. Nettopp på grunn av sykdommens diversitet, kan den være vanskelig å diagnostisere. I tillegg kan ofte kunnskapen om sykdommen være mangelfull i det norske helsevesen. Det er likevel viktig å tenke på sykdommen som en differensialdiagnose, for å unngå invaliderende sekveler og langtidskomplikasjoner. Med god informasjon om utløsende faktorer kan pasienter leve et normalt liv, og for de fleste gir ikke sykdommen symptomer utenfor anfall.

16. Takk til

Førsteamanuensis dr.med. Ole-Lars Brekke for god oppfølging, veiledning og hjelp i prosessen med utarbeidelsen av oppgaven.

Pasientforeningen i Nordland for god mottakelse og interesse rundt oppgaven.

Førsteamanuensis dr.med. Yngve Figenschau for rådgivning og tips ved forespørsel.

17. Illustrasjoner og tabeller

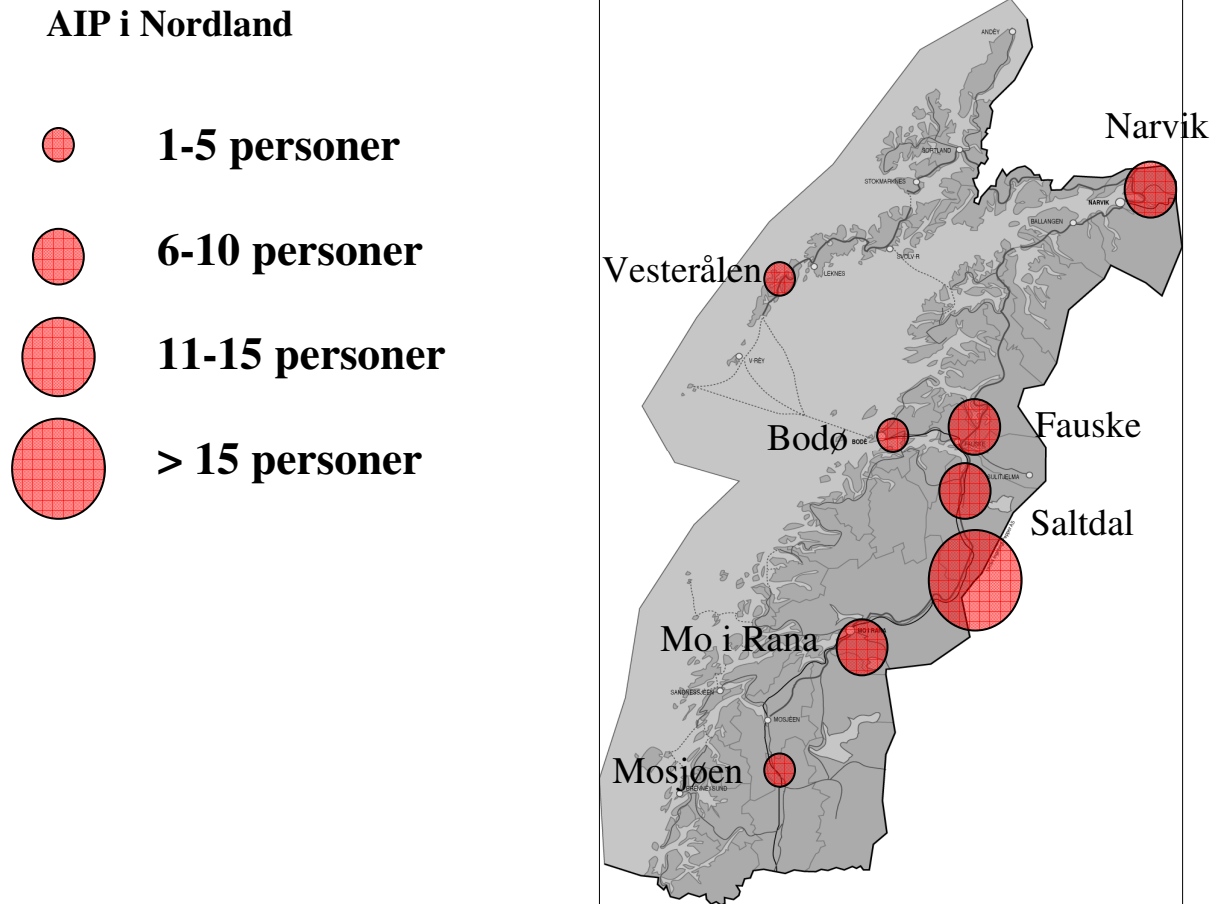


Fig.1 Utbredelse av AIP i Nordland fylke

Kartet viser utbredelse av AIP i Nordland fylke. Som vist er forekomsten høyest i Saltdal og områder nært Sverige.

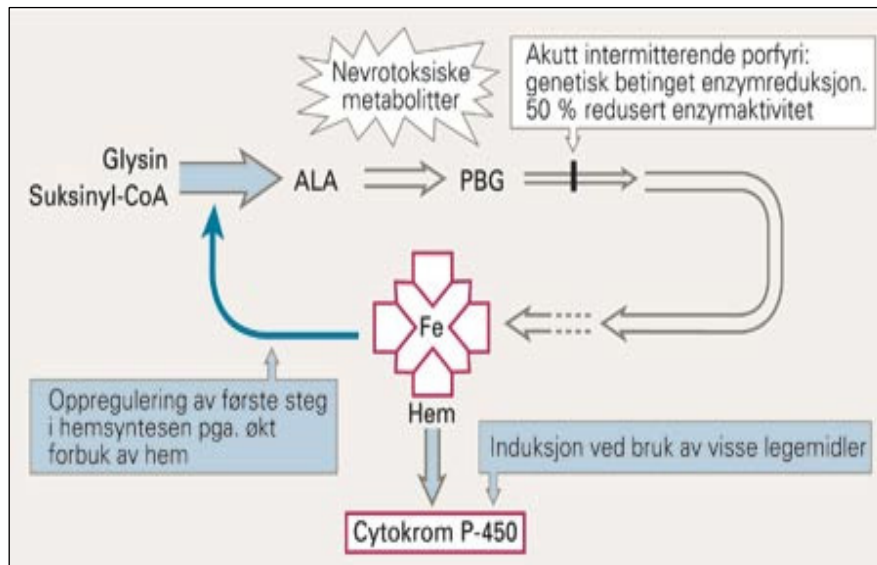


Fig.2 Biokjemiske forandringer ved akutt intermitterende porfyri

Forenklet illustrasjon av Heme metabolismen. ALA syntase katalyserer omdannelsen av ALA til PBG. Hos pasienter med AIP finnes det redusert enzymaktivitet av neste enzym, porfobilinogendeaminase (PBGD). PBGD blir dermed en "flaskehals", og det vil stuves opp med ALA og PBG, som kan påvises i urinprøver.

Figuren viser at mye av produsert heme går til cyt P-450 systemet, og at visse medikamenter kan indusere cyt P-450. Økt forbruk av heme vil signalisere til første steg i enzym-kjeden at mer heme må produseres. Man kommer da inn i en ond sirkel, med stadig mer opphopning av ALA og PBG til et terskelnivå nås og anfall initieres.

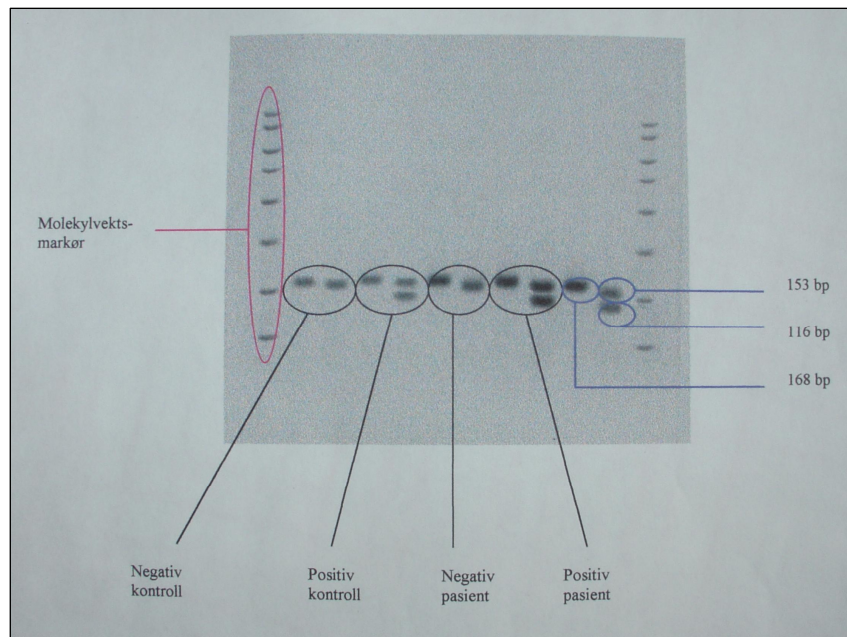
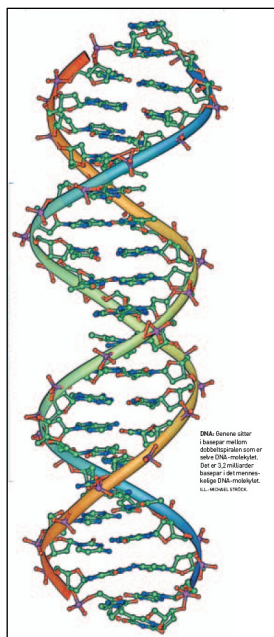


Fig.3 Gel elektroforese for W198X mutasjonen

Bildet viser gel elektroforese av W198X mutasjonen, utført under genetisk testing. Analysen er utført ved Nordlandssykehuset, Avd. for Laboratoriemedisin. Bilde tatt av bioingeniør Tone Reitstad.

Alder	ALA	PBG
3-7 år	3,1	0,9
8-12 år	2,2	0,6
13-16 år gutter	2,2	0,6
13-16 år jenter	2,6	0,6

Fig.4 Øvre referanseområder for barn

Figuren viser foreslåtte øvre referanseområder for måling av ALA og PBG hos barn. Alle verdier uttrykt som $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatinin.

Hultidin J, Schumach A, Wikberg A et al, Acute intermittent porphyria in childhood: A population based study. Acta Pædiatri 2003; 92: 562-568.

	PBG > 7 µmol/L	PBG ≤ 7 µmol/L	Sum
Kvalitativ test positiv (+)	73	2	75
Kvalitativ test negativ (-)	40	253	293
Sum	113	255	368

Fig. 5 Fordelingen av kliniske testvariabler undersøkt

Tabellen viser fordelingen av 368 prøvesvar hos pasienter der det både ble målt PBG med kvalitativ hurtigtest samt kvantitativ test. For utregninger vises det til tekst.

18. Referanseliste

- 1) Tollåli G, Nielsen E W, Brekke OL. Akutt intermitterende porfyri. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122 (11): 1102-5.
- 2) Andersson C. Akutt intermittent porphyria in northern Sweden. A population based study. 1997; Umeå and Arjeplog: Umeå university medical dissertations.
- 3) Moore MR, McColl KEL, Rimington C et al. Disorders of porphyrin metabolism. New York: Plenum Press 1987.
- 4) Andersson C, Thunell S, Floderus Y et al. Diagnosis of acute intermittent porphyria in northern Sweden: an evaluation of mutation analysis and biochemical methods. Journal of Internal medicine 1995; 237 (3): 301-8.
- 5) Helse- og omsorgsdepartementet. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (Bioteknologiloven). LOV-2003-12-05-100 HOD, 2003.
- 6) Thunell S, Floderus Y, Henrichson A et al. Porphyria in Sweden. Physiol. Res. 2006; 55 (2): 109-18.
- 7) Gorchein A. Drug treatment in acute porphyria. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 427-34.
- 8) Haukeland universitetssykehus. Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS). Legemiddeldatabase for akutte porfyrier.
<http://www.drugs-porphyria.org/languages/Norway/selsearch.php?l=nor>.
- 9) Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. The Lancet 1997; 349: 1613-17.
- 10) Stewart Mf, Croft J, Reed P et al. Acute intermittent porphyria and pheochromocytoma: Shared features. J Clin Path 2007; 60 (8): 935-6.

- 11) Ellencweig N, Schoenfeld N, Zemishlany Z. Acute intermittent porphyria: Psychosis as the only clinical manifestation. *Isr J Psychiatr Relat Sci.* 2006; 43 (1): 52-6.
- 12) Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *Journal of Internal Medicine* 2000; 247: 169-178.
- 13) Støle E. Rekvisisjonsskjema. Haukeland universitetssykehus. Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer 2008.
<http://www.helse-bergen.no/avd/napos/rekvisisjonsskjema/skjema.htm>.
- 14) Sandberg S, Brun A. Rutiner for sykehusbehandling av akutte porfyrianfall. Haukeland Universitetssykehus. Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer 2008. <http://www.helse-bergen.no/avd/napos/leger/behandling/behandling.htm>.
- 15) Sandberg S, Brun A, Skadberg Ø et al. Akutt intermitterende porfyri, en vanskelig diagnose- spesielt hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121 (24): 2822-5.
- 16) Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to drug porphyrigenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *Brit J Clinical Pharmacol* 2007; 64 (5): 668-79.
- 17) Eldøen O, Sandvik A. Acute intermittent porphyria in Saltdal. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1982; 102(16): 902-6.
- 18) Cox TM, Nicola J, Lofthouse S et al. King George III and porphyria: an elemental hypothesis and investigation. *Lancet* 2005; 366: 332-35.
- 19) Lofthus LS, Arnold WN. Vincent van Gogh's illness: acute intermittent porphyria? *BMJ* 1991; 303 (6817): 1589-91.
- 20) Whatley SD, Roberts AG, Elder GH. De novo mutation and sporadic presentation of acute intermittent porphyria. *Lancet* 1995; 346: 1007-08.

- 21) Kappas A, Sassa S. The Porphyrrias. In: Scriver CR Beudet AL, Sly WS, Walle D eds. The metabolic basis of inherited disease. 6th edition. New York: McGraw Hill, 1989: 1305-65.
- 22) Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds) (2004). Genetics in medicine, 6th ed. Saunders, Philadelphia: 251-252.
- 23) Duinker IKL. Akutt intermitterende porfyri. Informasjon til leger. Haukeland Universitetssykehus. Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer 2009: <http://www.helse-bergen.no/avd/napos/leger/aip/aip.htm>.
- 24) Bjersing L, Andersson C, Lithner F. Hepatocellular carcinoma in patients from Northern Sweden with acute intermittent porphyria: Morphology and mutations. Cancer epidemiology, Biomarkers and Prevention 1996; 5: 393-397.
- 25) Andersson C, Floderus Y, Wikberg A et al. The W198X and R173W mutations in the porphobilinogen deaminase gene in acute intermittent porphyria have higher clinical penetrance than R167W. A population-based study. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 643-648.
- 26) Lee JS, Anvret M. Identification of the most common mutation within the porphobilinogen deaminase gene in Swedish patients with acute intermittent porphyria. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88 (23): 10912-5.
- 27) Andersson C, Innali E, Bäckström T et al. Acute intermittent porphyria in women: Clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. Journal of Internal Medicine 2003; 254: 176-183.
- 28) Blom H, Andersson C, Olofsson B.-O. et al. Assessment of autonomic nerve function in acute intermittent porphyria; a study based on spectral analysis of heart variability. Journal of internal medicine 1996; 240: 73-79.

- 29) Andersson C, Nilsson A, Bäckström T. Atypical attack of acute intermittent porphyria- paresis but no abdominal pain. *Journal of internal medicine* 2002; 252: 265-270.
- 30) Bylesjö I, Brekke OL, Prytz J, Skjeflo T, Salvesen R. Brain magnetic resonance imaging white-matter lesions and cerebrospinal fluid findings in patients with acute intermittent porphyria. *Eur Neurol.* 2004; 51(1): 1-5.
- 31) Thunell S, Andersson C, Carlmark B et al. Markers for vulnerability in acute porphyria, a hypothesis paper. *Eur J Chem Clin Biochem* 1995; 33: 179-194.
- 32) Shah SV. Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 1989; 35 (5): 1093-106.
- 33) Andersson C, Lithner F. Akut intermittent porfyri- Risk för sekundär hypertoni- Kontrollera! *Läkertidningen* 1995; 92 (16): 1685-86.
- 34) Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. *Journal of Internal Medicine* 1994; 236: 169-175.
- 35) Seth AK, Badminton MN, Mirza D et al. Liver transplantation for porphyria: Who, when, and how? *Liver transplantation* 2007; 13 (9): 1219-27.
- 36) Johannesen T. Hyponatremi. Norsk elektronisk legehåndbok www.legehandboka.no. 20.10.08
- 37) Bylesjö I, Forsgren L, Lithner F et al. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 1996; 37 (3): 320-5.
- 38) Hultidin J, Schumach A, Wikberg A et al. Acute intermittent porphyria in childhood: A population based study. *Acta Pædiatri* 2003; 92: 562-568.

- 39) Kaplan PW, Lewis DV. Juvenile acute intermittent porphyria with hypercholesterolemia and epilepsy: a case report and review of the literature. *J Child Neurol* 1986; 1 (1): 38-45.
- 40) Granick S. The induction in vitro of δ -aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: a response to certain drugs, sex hormones and foreign chemicals. *J Biol Chem* 1966; 241 (6): 1359-75.
- 41) Andersson K, Sassa S, Bishop D et al. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 2991-3062.
- 42) Brun A. Legemidler og porfyri. *Tidsskri Nor Lægeforen* 2003; 123 (20): 2889-90.
- 43) Storjord E, Brekke OL, Nielsen EW. Safe usage of isotretinoin in a woman with latent acute intermittent porphyria. *Acta Derm Venereol* 2007; 87 (3): 267-8.
- 44) Aarsand AK, Pettersen PH, Sandberg S. Estimation and application of biological variation of urinary δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen in healthy individuals and in patients with acute intermittent porphyria. *Clinical chemistry* 2006; 52 (4): 650-6.
- 45) Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005; 365: 241-52.
- 46) Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute intermittent porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors and associated diseases. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71 (1): 1-13.
- 47) Sinclair JF, Zaitlin LM, Smith EL et al. Induction of 5-aminolaevulinate synthase by two-to five carbon alcohols in cultured chick-embryo hepatocytes. Relationship to induction of cytochrome p-450. *Biochem J.* 1986; 234(2): 405-11.

- 48) Aggarwal N, Bagga R, Sawhney H et al. Pregnancy with acute intermittent porphyria: A case report and review of literature. *J. Obstet. Gynaecol.* 2002; 28 (3): 160-62.
- 49) Duinker I. Generelt om diagnostikk og prøvemateriale. Haukeland Universitetssykehus. Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer. 2008. <http://www.helse-bergen.no/avd/napos/leger/diagnostikk/diagnostikk.htm>.
- 50) Nordlandssykehuset i Bodø. ALA og PBG kolonnetest. NSS, Klinisk kjemisk lab 2009.
- 51) Amundsen T, Næss IA, Hammerstrøm J et al. Blyforgiftning – en oversikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122 (15): 1473-6.
- 52) Stakkestad JA, Åsberg A (eds) (2002). Brukerhåndbok i klinisk kjemi. Akademisk forlag AS, Haugesund: 33-40.
- 53) Torheim N, Rogne S (eds) (2007). Gentesting. Bioteknologinemnda, publikasjoner september 2007. <http://www.bion.no/publikasjoner.shtml>.
- 54) Bray F, Sæther B (eds) (2007). Cancer in Norway 2007. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Cancer registry of Norway. <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/>.
- 55) Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Journal of Internal Medicine* 1996; 240: 195-201.
- 56) Andersson C, Bjersing Lithner F. Akut intermittent porfyri ökar risken för levercancer. *Läkertidningen* 1998; 95 (26-27): 3043-44.
- 57) Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B et al. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population based study. *Journal of Internal Medicine* 2000; 248: 319-325.

- 58) Day RS, Eales L, Disler PB. Porphyrins and the kidney. *Nephron* 1981; 28 (6): 261-7.
- 59) Laiwah AA, Mactier R, McKoll KE et al. Early-onset chronic renal failure as a complication of acute intermittent porphyria. *Q J Med* 1983; 52 (205): 92-8.
- 60) Church SE, McColl KE, Moore MR et al. Hypertension and renal impairment as complications of acute intermittent porphyria. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (10): 986-90.
- 61) King PH, Bragdon AC. MRI reveals multiple reversible cerebral lesions in an attack of acute intermittent porphyria. *Neurology* 1991; 41 (8): 1300-2.
- 62) Brodie MJ, Moore MR, Thompson GG et al. Pregnancy and the acute porphyrias. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84 (10): 726-31.
- 63) Lyberatos C, Chalevelakis G, Platis A et al. Urinary porphyrins and their precursors in human pregnancy and after delivery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79 (10): 921-3.
- 64) Lillegaard K (eds) (2006). Jæger S. Akutt intermitterende porfyri. Akuttprosedyrer for leger ved medisinsk avdeling. Nordlandssykehuset, Bodø.
- 65) Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. L12.6.1 Hemearginat.
www.legemiddelhandboka.no.
- 66) Wilson JHP, de Rooji FWM. Gastro-intestinal neurologic and psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Porphyria research Centre* 1995, University hospital Rotterdam-Dijk Zigt, Rotterdam.
- 67) Johannessen T. Hypokalemi. Norsk elektronisk legehandbok 2007.
www.legehandboka.no.
- 68) Wetterberg L, Olsson MB, Alm-Agvald I. Estrogen treatment caused acute attacks of porphyria. *Läkartidningen* 1995; 92 (21): 2197-2201.

- 69) Soonawalla ZH, Orug T, Badminton MN et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *The Lancet* 2004; 363: 705-6.
- 70) Andersson C, Bylesjø I, Lithner F. Effects of diabetes mellitus on patients with acute intermittent porphyria. *Journal of internal medicine* 2001; 245 (2): 193-197.
- 71) Andersson C, Lithner F. Diabetisk metabolisme skydd vid svår akut intermitterende porfyri. *Läkertidningen* 2001; 98 (51-52): 5874-76.
- 72) Yalouris AG, Raptis SA. Effect of diabetes on porphyric attacks. *Br Med J* 1987; 295 (6608): 1237-8.
- 73) Duinker IKL. Tannbehandling og porfyri. Nyhetsarkiv 22.09.08:
http://www.helse-bergen.no/avd/napos/nyheter/nytt_regelverk_tannbehandling.htm.
- 74) Rosland JH. Residiverende magesmerter forårsaket av akutt intermitterende porfyri. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121 (24): 2818-20.
- 75) Seljeskog T. Å leve med akutt intermitterende porfyri, en personlig beretning. Levanger 2009.