

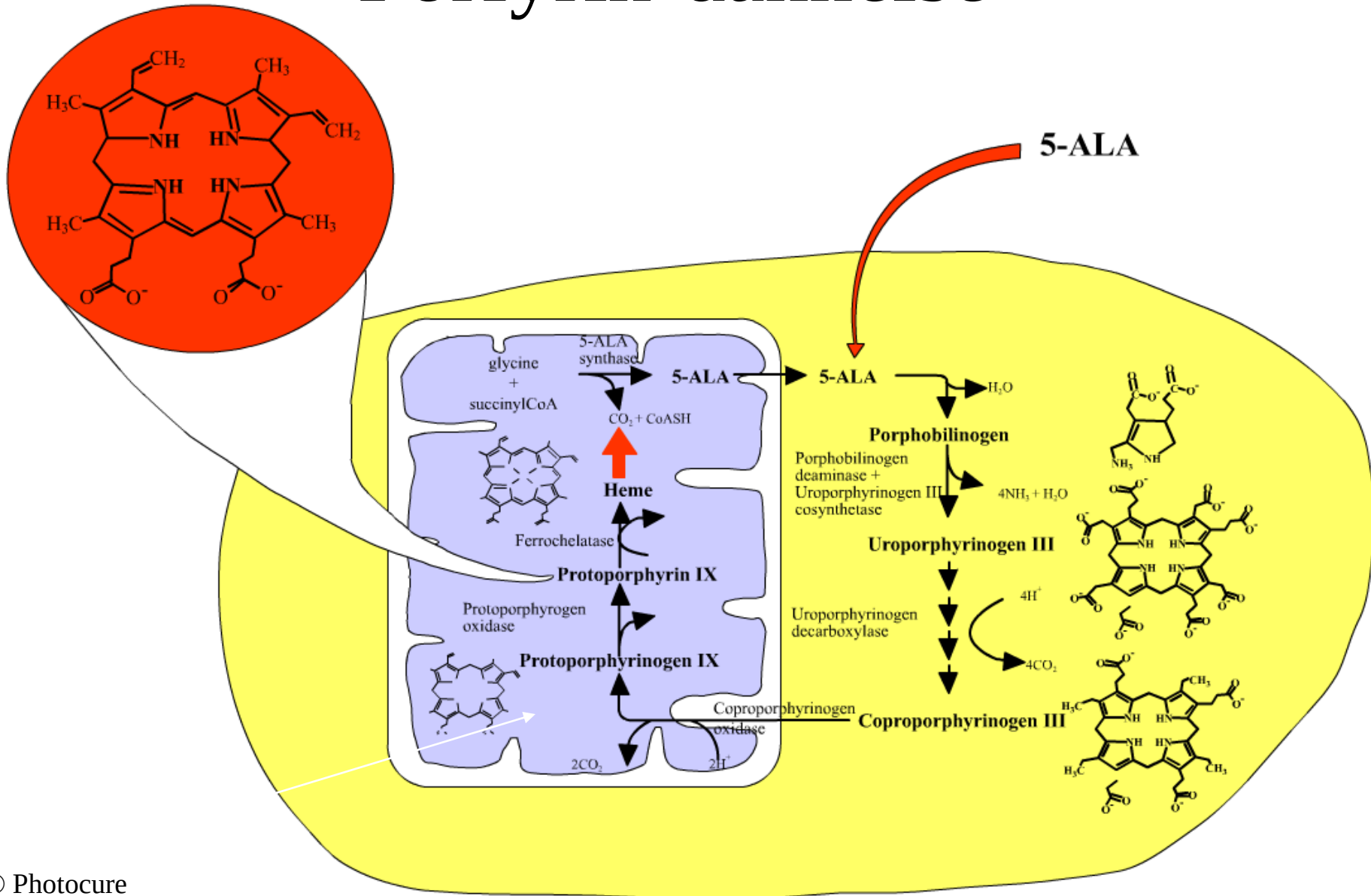
PCT og EPP

Professor Hans Christian Wulf
Dermatologisk Afdeling
Bispebjerg Hospital

Porphyria

- Hepatic porphyria
(porphyria cutanea tarda)
- Variegate porphyria
- Hereditary coproporphyria
- Erythropoietic protoporphyria
- Congenital porphyria
- Acute intermittent porphyria

Porfyrin-dannelse



Porphyria cutanea tarda (PCT)

- Leverlidelse (1:25.000)
(nedsat uroporfyrynogen decarboxylase)
- Provokation
 - Alkohol
 - Østrogen
 - Medikamina
 - Hepatitis C
- Genetisk betinget

Symptomer ved PCT

- Skør hud, der brister ved små stød (sår)
- Rødme, blærer og sår ved soleksponering
- Langsom sårheling
- Ar, milier og øget spættet pigmentering
- Fin hårvækst på kinder
- Negleløsning
- Leverskade (jern)
- Leverkræft

Porphyria cutanea tarda



Porphyria cutanea tarda soludløst bulladannelse



Porphyria Cutanea Tarda



Milier ved
opheling er
karakteristisk

Porphyria
Cutanea Tarda
Hypertrikose



Porphyria cutanea tarda

Vigtigste prøver

- Urinporfyrin
- Hæmoglobin
- Ferritin
- ALAT
- Basisk fosfatase
- Hepatitis C
- Gamma-GT

Behandling

- Stop østrogen og alkohol
- Blodtapning hver 2.-3. uge
- Jernrestriktion
- Evt. lavdosis chloroquin
125 mg x 2 ugentlig

Urinanalyse

PORFYRILABORATORIET
KLINISK BIOKEMISK AFDELING
REGIONSHOSPITALET VIBORG

Den 29-03-2010

Dermato-Venerologisk amb. D, Bispebjerg Hospital.

Patient A

Opsamlingsdato: 23.03.10
Tidspunkt: kl. - kl.

Pt	- Urin, volumen	ml	
U	- Creatinin, stofk.	8,18 mmol/L	
U	- Porphyrinforstadier:		
U	- 5-Aminolevulinat (ALA), stofk.	µmol/L	
U	- Porphobilinogen (PBG), stofk.	µmol/L	
U-	- 5-Aminolevulinat (ALA)/Creatinin	mmol/mol	0,0-5,0 mmol/mol
U-	- Porphobilinogen (PBG)/Creatinin	mmol/mol	0,0-0,8 mmol/mol
Pt(U)	- 5-Aminolevulinat (ALA), stofhast.	µmol/d	0-50 µmol/d
Pt(U)	- Porphobilinogen (PBG), stofhast.	µmol/d	0-9 µmol/d
U	- Porphyriner:		
U	- Uroporphyrin, stofk.	145 nmol/L	0,2
U	- Heptacarboxylporphyrin, stofk.	14 nmol/L	
U	- Hexacarboxylporphyrin, stofk.	0 nmol/L	
U	- Pentacarboxylporphyrin, stofk.	0 nmol/L	
U	- Coproporphyrin I, stofk.	41 nmol/L	
U	- Coproporphyrin III, stofk.	32 nmol/L	
U	- Coproporphyrin III:I ratio	0,8 mol/mol	2,6-5,3 mol/mol
U	- Uroporphyrin/Creatinin	17,7 µmol/mol	0,0-5,9 µmol/mol
U	- Heptacarboxylporphyrin/Creatinin	1,7 µmol/mol	0,0-1,3 µmol/mol
U	- Hexacarboxylporphyrin/Creatinin	0,0 µmol/mol	0,0-0,7 µmol/mol
U	- Pentacarboxylporphyrin/Creatinin	0,0 µmol/mol	0,0-1,0 µmol/mol
U	- Coproporphyrin I/Creatinin	5,0 µmol/mol	0,3-8,5 µmol/mol
U	- Coproporphyrin III/Creatinin	3,9 µmol/mol	1,7-26,0 µmol/mol

Uroporfyryn efter intervention

Patient A		Opsamlingsdato: 24.08.12 Tidspunkt: kl. - kl.	
Pt	- Urin, volumen	ml	
U	- Creatinin, stofk.	6,7 mmol/L	
U	- Porphyrinforstadier:		
U	- 5-Aminolevulinat (ALA), stofk.	µmol/L	
U	- Porphobilinogen (PBG), stofk.	µmol/L	
U-	- 5-Aminolevulinat (ALA)/Creatinin	mmol/mol	0,0-5,0 mmol/mol
U-	- Porphobilinogen (PBG)/Creatinin	mmol/mol	0,0-0,8 mmol/mol
Pt(U)	- 5-Aminolevulinat (ALA), stofhast.	µmol/d	0-50 µmol/d
Pt(U)	- Porphobilinogen (PBG), stofhast.	µmol/d	0-9 µmol/d
U	- Porphyriner:		
U	- Uroporphyrin, stofk.	5 nmol/L	
U	- Heptacarboxylporphyrin, stofk.	0 nmol/L	
U	- Hexacarboxylporphyrin, stofk.	0 nmol/L	
U	- Pentacarboxylporphyrin, stofk.	0 nmol/L	
U	- Coproporphyrin I, stofk.	24 nmol/L	
U	- Coproporphyrin III, stofk.	19 nmol/L	
U	- Coproporphyrin III:I ratio	0,8 mol/mol	2,6-5,3 mol/mol
U	- Uroporphyrin/Creatinin	0,7 µmol/mol	0,0-5,9 µmol/mol
U	- Heptacarboxylporphyrin/Creatinin	0,0 µmol/mol	0,0-1,3 µmol/mol
U	- Hexacarboxylporphyrin/Creatinin	0,0 µmol/mol	0,0-0,7 µmol/mol
U	- Pentacarboxylporphyrin/Creatinin	0,0 µmol/mol	0,0-1,0 µmol/mol
U	- Coproporphyrin I/Creatinin	3,6 µmol/mol	0,3-8,5 µmol/mol
U	- Coproporphyrin III/Creatinin	2,8 µmol/mol	1,7-26,0 µmol/mol

Porphyria cutanea tarda

60-årig kvinde ophørt med vaginalt østrogentilskud og alkohol.
Tapning 400 ml blod hver 4. uge

*Hudsymptomer svundet.

Dato	Ferritin	Jern	Uroporfyryn/kreatinin
Nov 2017	128	19	54,1
Okt 2018	28	18	37,4
Nov 2018	-	-	28,1*

Ferritin efter venesection

Patient A										Dermato- venerol. ambulatorium D41 (D41(BH))	
Prøvedato og klokkeslæt: (For urin og fæces er prøvedato = sluttidspunkt for opsamlingsperioden)	60061 63451	60070 20280	60070 22517	60074 08709	60076 93799	60081 94176	60087 17608	60087 17896	60092 33353	60093 53154	REGION
	2009	2009	2009	2009	2009	2009	2009	2009	2009	2009	
	jul	aug	aug	aug	sep	okt	okt	okt	nov	nov	
	3	13	13	31	11	2	23	23	13	18	
	09:30	09:26	10:09	08:35	08:52	09:18	08:46	08:46	08:36	08:39	
Rekvirent:	D41 (BH)	DAMB (BH)	HAMB (BH)	D41 (BH)	D41 (BH)	D41 (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)	D41 (BH)	
Andre modtagere:		DAMB (BH)	HAMB (BH)				DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)		
Kommentar:	#K1	#K2	Notet	#K3				#K4	#K5		
HÆMATOLOGI											
P - Ferritin			95		90	70	44		43		μg/l 12-300 ^A
B - Hæmoglobin (Fe)			8,6		8,9	9,1	8,7		8,8		mmol/l 8,1-10,3 ^A
P - Jern					13				10		μmol/l 9-34 ^A
B - Leukocytter			5,9						5,2		×10 ⁹ /l 3,5-8,8 ^A

Hæmoglobin – Ferritin

Ferritin er en fasereaktant

H:S BISPEBJERG HOSPITAL, Klinisk Biokemisk Afdeling										Udskrevet den 26.09.2008	
	Patient A				DERMATO-VENEROL. AMBULATORIUM				Skema 2		
									Side 1		
Ikke afleveret skema	Rekvirent:	HAMB	DAMB	DAMB	DAMB	DAMB				Hosp.adr: DAMB--	
Dato:	11.10.07	19.08.08	20.08.08	04.09.08	25.09.08					Enhed	Reference interval
Sagskommentar / tid:											
HÆMATOLOGI											
B -Hemoglobin	9,2			9,3						mmol/l	8.0-11.0
B -Thrombocyter	100*									10E9/l	150-400
B -Leukocyter	12,6*									10E9/l	3.0-9.0
B -Umodne Granuloc.	0,03									10E9/l	< =0.03
B -Neutrofilocyter	8,20*									10E9/l	1.71-7.00
B -Eosinofilocytter	0,03									10E9/l	0.00-0.45
B -Basofilocytter	0,02									10E9/l	0.00-0.20
B -Lymfocyter	2,43									10E9/l	0.70-4.80
B -Monocyter	1,91*									10E9/l	0.00-0.80
ELEKTROLYTTER											
P -Kalium-ion	3,8									mmol/l	3.2-4.7
P -Natrium-ion	137									mmol/l	136-146
NYRER											
P -Creatinin	91									µmol/l	62-100
PROTEINER											
P -Albumin	41,0									g/l	36.6-48.2
P -C-reak.protein	144*									mg/l	< 10
S -Ferritin				671*						µg/l	12-300

Familiær opfølgning af PCT DNA – Genetisk Analyse

DNA undersøgelse for: Porfyrria Cutanea Tarda

Vedr.:

Patient B

Prøvetagningsdato:	14-10-2011	DNA gruppe:	6299
Prøve modtagelsesdato:	18-10-2011	Eksternt sagsnr.:	
Prøvenr.:	03273-11 UROD	Familienr.:	
Svardato:	08-11-2011		

Undersøgt gen:	UROD	Gene bank acc.no.:	M14016
Analysemetode:	Sekventering		
Nukleotid nr.:	Nummerering fra start codon ATG		

Fundne mutationer:

cDNA niveau:	c.134-2A>G
Protein niveau:	splice site mutation

Indikation for analysen: Symptomer forenelige med Porfyrria Cutanea Tarda

Resultat:

Patienten er blevet analyseret ved bi-direktional sekventering af alle exons samt exon-intron overgange af UROD genet. En splice site mutation: c.134-2A>G, er påvist i heterozygot form. c.134-2A>G vil medføre ændring af consensus splice site i intron 2, og er tidligere beskrevet (Poblete-Gutierrez et al. 2004) som patogen.

Konklusion:

Der er fundet en sygdomsrelateret mutation i UROD hos denne patient, som kan forklare forekomsten af PCT. Det bør overvejes at tilbyde patientens førstegradsslægtinge genetisk rådgivning og molekylærbiologisk udredning.

Pseudoporfyri

- Kliniske symptomer på porphyria cutanea tarda
- Normal uroporfyrin/kreatinin

Diagnose: PCT?

PORFYRILABORATORIET
KLINISK BIOKEMISK AFDELING
REGIONSHOSPITALET VIBORG

Den 23-07-2012

KBA, Bispebjerg Hospital (Dermato-Venerologisk Amb. D).

Patient B

Opsamlingsdato: 09.07.12
Tidspunkt: kl. - kl.

Pt	- Urin, volumen	ml	
U	- Creatinin, stofk.	12,6 mmol/L	
U	- Porphyrinforstadier:		
U	- 5-Aminolevulinat (ALA), stofk.	µmol/L	
U	- Porphobilinogen (PBG), stofk.	µmol/L	
U-	- 5-Aminolevulinat (ALA)/Creatinin	mmol/mol	0,0-5,0 mmol/mol
U-	- Porphobilinogen (PBG)/Creatinin	mmol/mol	0,0-0,8 mmol/mol
Pt(U)	- 5-Aminolevulinat (ALA), stofhast.	µmol/d	0-50 µmol/d
Pt(U)	- Porphobilinogen (PBG), stofhast.	µmol/d	0-9 µmol/d
U	- Porphyriner:		
U	- Uroporphyrin, stofk.	76 nmol/L	
U	- Heptacarboxylporphyrin, stofk.	42 nmol/L	
U	- Hexacarboxylporphyrin, stofk.	0 nmol/L	
U	- Pentacarboxylporphyrin, stofk.	0 nmol/L	
U	- Coproporphyrin I, stofk.	20 nmol/L	
U	- Coproporphyrin III, stofk.	55 nmol/L	
U	- Coproporphyrin III:I ratio	2,8 mol/mol	2,6-5,3 mol/mol
U	- Uroporphyrin/Creatinin	6,0 µmol/mol	0,0-5,9 µmol/mol
U	- Heptacarboxylporphyrin/Creatinin	3,3 µmol/mol	0,0-1,3 µmol/mol
U	- Hexacarboxylporphyrin/Creatinin	0,0 µmol/mol	0,0-0,7 µmol/mol
U	- Pentacarboxylporphyrin/Creatinin	0,0 µmol/mol	0,0-1,0 µmol/mol
U	- Coproporphyrin I/Creatinin	1,6 µmol/mol	0,3-8,5 µmol/mol
U	- Coproporphyrin III/Creatinin	4,4 µmol/mol	1,7-26,0 µmol/mol
Pt(U)	- Uroporphyrin, stofhast.	nmol/d	0-64 nmol/d
Pt(U)	- Heptacarboxylporphyrin, stofhast.	nmol/d	0-15 nmol/d
Pt(U)	- Hexacarboxylporphyrin, stofhast.	nmol/d	0-2 nmol/d
Pt(U)	- Pentacarboxylporphyrin, stofhast.	nmol/d	0-2 nmol/d
Pt(U)	- Coproporphyrin I, stofhast.	nmol/d	5-90 nmol/d
Pt(U)	- Coproporphyrin III, stofhast.	nmol/d	15-242 nmol/d

Referenceintervaller: Hindmarsh JT, et al. Biochemical Differentiation of the Porphyrrias. Clin Biochem 1999; 32: 609-19.

Kommentar:

Næsten normalt udskillelsesmønster. Kumulerede svar vedlagt.

Høj ferritin – lav uroporfyrin

Patient B						Dermato-Venerol. ambulatorium DAMB (DAMB(BH))				
Prøvedato og klokkeslæt: (For urin og fæces er prøvedato = sluttidspunkt for opsamlingsperioden)		2012	2012	2012	2012	2012	2012	2012	2012	2012
		jan	mar	mar	jul	sep	okt	nov	dec	dec
		6	19	19	6	9	21	19	30	14
		12:36	08:26	08:56	08:08	08:01	12:45	08:40	09:16	08:12
Rekvirent:		DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)	DAMB (BH)
Andre modtagere:			DAMB (BH)		DAMB (BH)					
Kommentar:						AK1	AK2	AK2	AK2	AK3
HEMATOLOGI										
P - Ferritin		1310 ↑	892 ↑	1020 ↑		623 ↑	668 ↑	497 ↑	408 ↑	μg/l 12-300 ^A
B - Hæmoglobin		10,0	10,0	10,3		9,6	9,8	10,0	9,3	mmol/l 8,3-10,5 ^A
P - Jern		31	30	33		24	31	24	17	μmol/l 9-34 ^A
P - Transferrin-mætning						0,64 ↑	0,80 ↑	0,59 ↑	0,45	0,20-0,50
P - Transferrin			17,7 ↓			18,7 ↓	19,3 ↓	20,3 ↓	18,8 ↓	μmol/l 24,0-41,0 ^A
ELEKTROLYTTER+METABOLITTER										
P - Bilirubiner		39 ↑	21	25						μmol/l 5-25 ^A
P - Kreatinin; (enz.)						81		89		μmol/l 60-105 ^A
Nyre - eGFR (1,73 m ²)						>90		81		ml/min >60 ^{B A}
P - Glukose						5,3	5,1	4,4	4,2	mmol/l 4,2-7,2
PROTEINER										
P - Albumin						40				g/l 36-45 ^A
ENZYMER										
P - Alanintransaminase [ALAT]		96 ↑	49	63		42	50	40	38	U/l 10-70 ^A
P - Basisk fosfatase		62	71	67		76	66	73	67	U/l 35-105 ^A
P - gamma-Glutamyltransferase		36	20							U/l 15-115 ^A
P - Laktatdehydrogenase			148							U/l 105-205 ^A

Undersøgelse for Hæmokromatose – DNA analyse

GEN ANALYSER										
DNA (spec.) - HFE-gen; (Ny familie)			Taget	Taget		Taget				
DNA (spec.) - HFE-gen; Aminosyre282.var.			SS	SS		SS				
DNA (spec.) - HFE-gen; Aminosyre63.var.			CC	CC		CC				
DNA (spec.) - UROD, Porphyria cutanea tarda										Foresvar

SS1: Referenceniveau: gælder kun for prøver udtaget mellem kl. 08.00-10.00.

SS2: Denne genotype inaktiverer HFE proteinet og medfører risiko for udvikling af idiopatisk hereditær hæmokromatose.

AK1: 4.Rekvirering af Blod til special analyse: Hæmokromatose. Efter aftale med vagthavende.

AK2: 4.Rekvirering af Blod til special analyse: Venesection 400 ml

AK3: 4.Rekvirering af Blod til special analyse: venesection

Pseudoporfyri

53-årig kvinde med flg. symptomer

- Blærer og sår på hænder, arme og fødder.
 - Løse tænder. Menstruationsophør.
 - Træthed. Muskelsmerter
 - Jernmangel, multivitaminmangel
 - Normal uroporfyrin
-
- Infusioner med jern fjerner de fleste symptomer
 - Infusioner med vitaminblanding fjerner alle symptomer
 - Malabsorption

79-årig mand med porphyria cutanea tarda

- 2008 Porphyria cutanea tarda, forhøjet urinporfyrin
- 2010 Normal urinporfyrin, fortsat symptomer
- 2014 Lav plasma C-vitamin $<3,0$ i 2017 ($26-85 \mu\text{mol/l}$).
Normaliseret ($87 \mu\text{mol/l}$) efter massivt tilskud af C-vitamin.
- Diagnose: Skørbug
- Stor bedring, men fortsat symptomer
- 2016 Bulløs pemfigoid
- Beh. uden væsentlig bedring
- Kroniske skader efter mange års C-vitaminmangel

Lysfølsomhed i barndommen

Erytropoietisk Protoporfyri?

Følgende
skal
udelukkes:



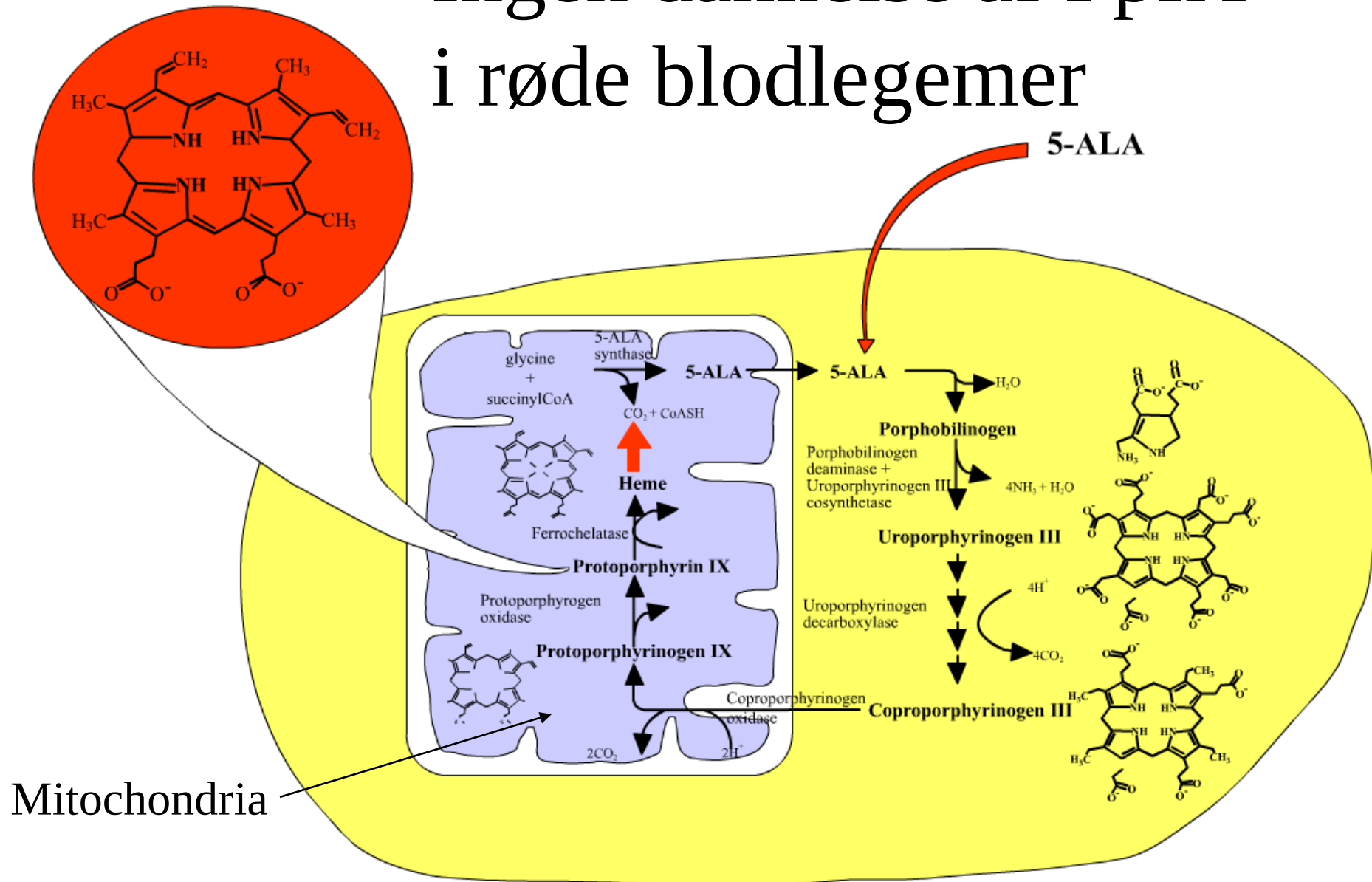
Zinkmangel

Aktinisk
prurigo

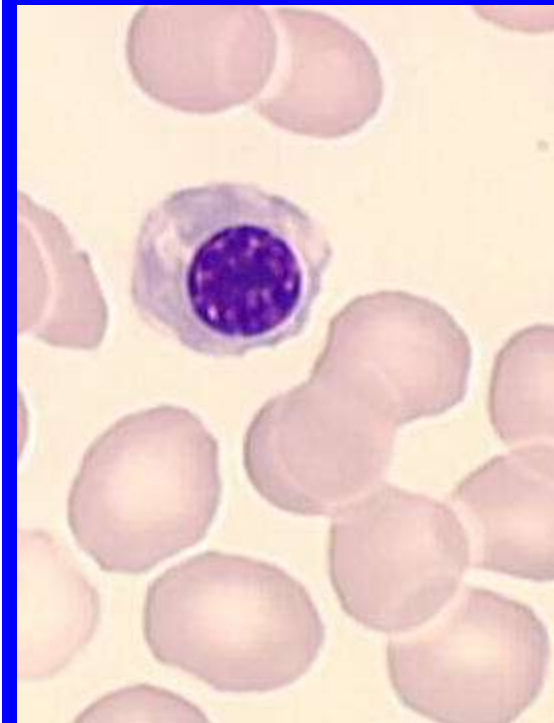
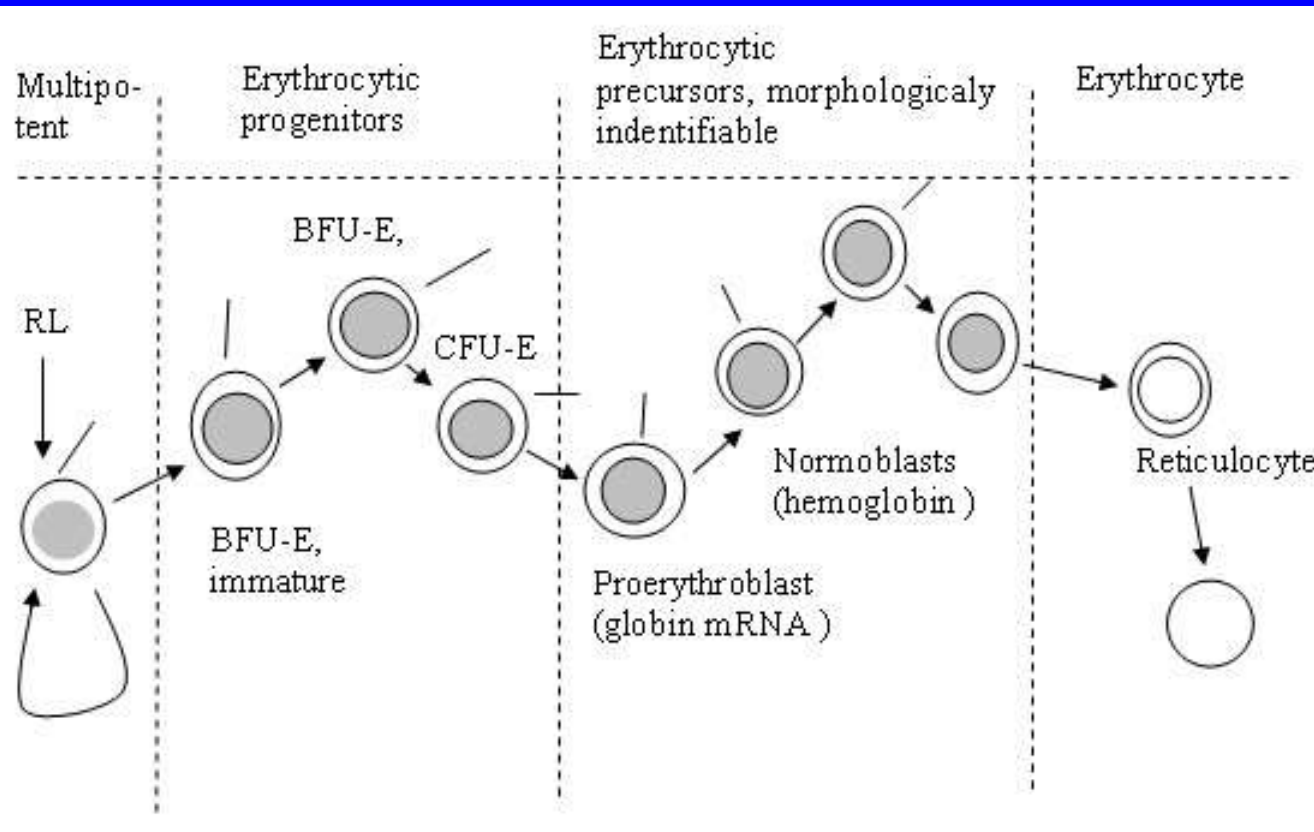
Symptomer på EPP

- Påfaldende opførsel
- Stikkende, brændende smerter i huden i op til 2-3 døgn efter soleksponering
- Hævelse og blæredannelse med sår
- Varme/kulde-problemer
- Små stregformede ar i ansigtet
- Træthed og irritabilitet
- Blodmangel
- Galdesten
- Leverskade (2 - 5%)

Ingen dannelse af PpIX i røde blodlegemer



Erythropoiese – Dannelse af røde blodlegemer



Erythrocyterne taber langsomt PpIX i deres levetid

Erytrocyt PpIX

PORFYRILABORATORIET
KLINISK BIOKEMISK AFDELING
REGIONSHOSPITALET VIBORG

D-amb

Den 31-03-2011

Dermato-Venerologisk amb. D, Bispebjerg Hospital

Patient C

Prøvetagningsdato: 25.03.11

P - Porphyriner, spektrofotometrisk:

P - Fluorescens; emissionsmax. (exit. 405 nm) nm

P - Porphyriner:

P - Uroporphyrin, stofk.	nmol/L	0-1,2 nmol/L
P - Heptacarboxylporphyrin, stofk.	nmol/L	0-0,6 nmol/L
P - Hexacarboxylporphyrin, stofk.	nmol/L	0-0,5 nmol/L
P - Pentacarboxylporphyrin, stofk.	nmol/L	0-0,5 nmol/L
P - Coproporphyrin I, stofk.	nmol/L	0-1,6 nmol/L
P - Coproporphyrin III, stofk.	nmol/L	0-1,4 nmol/L
P - Protoporphyrin, stofk.	nmol/L	0-1,5 nmol/L

Ery - Protoporphyriner:

Ery - Protoporphyrin, stofk.	34,3 µmol/L	0-0,5 µmol/L
Ery - Zn-protoporphyrin, stofk.	2,1 µmol/L	0-1,5 µmol/L

Ery - Enzymaktiviteter:

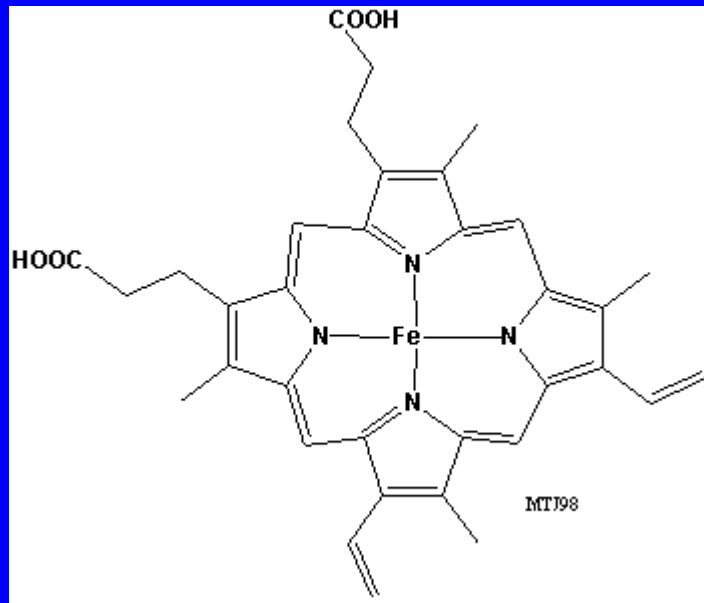
Ery - Porphobilinogen deaminase, enzk.	nkatal/L	21-47 nkatal/L
--	----------	----------------

Kommentar:

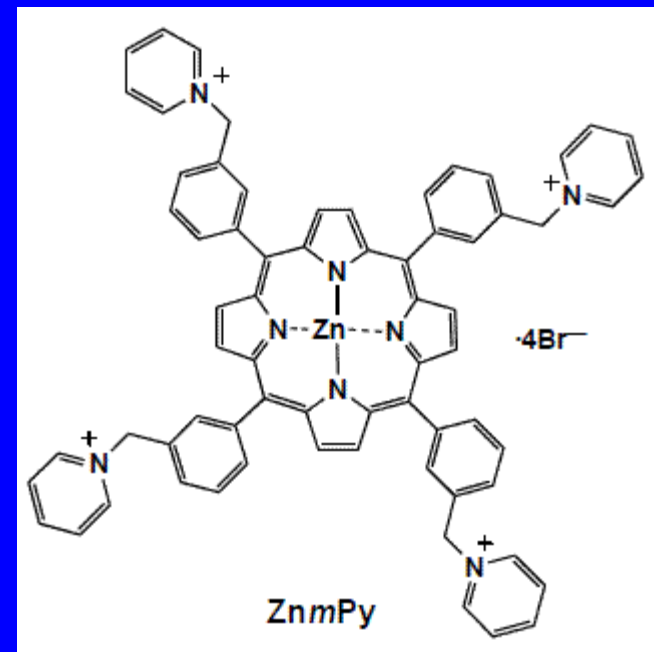
Erythropoietisk protoporfyri.

Zink-Porfyrin øger ikke lysfølsomheden

Hæmoglobin



Zink Porfyrin

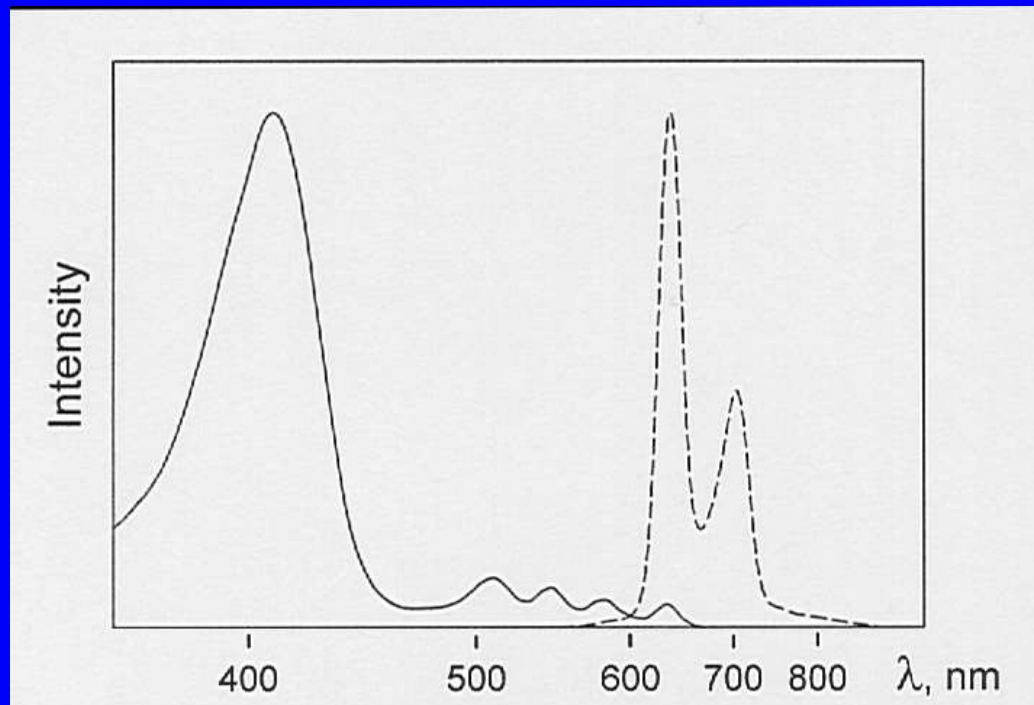


EPP sværhedsgrad

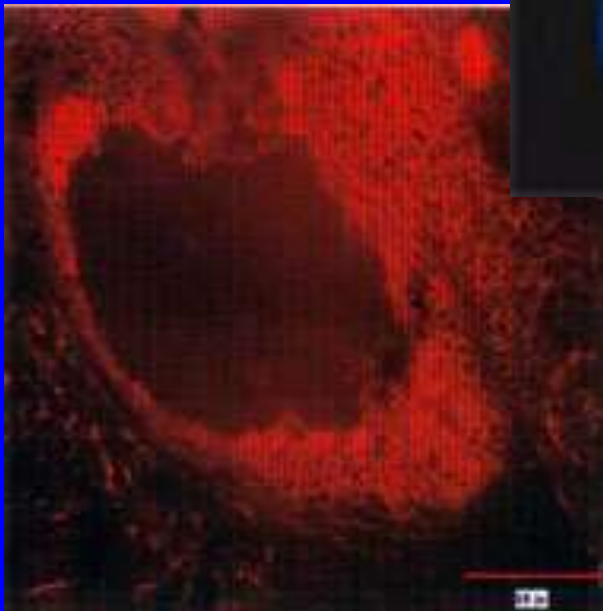
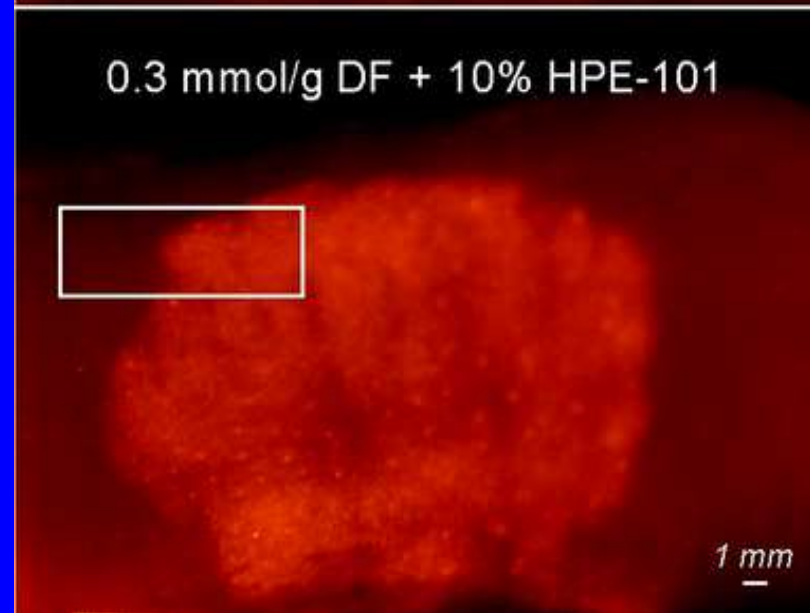
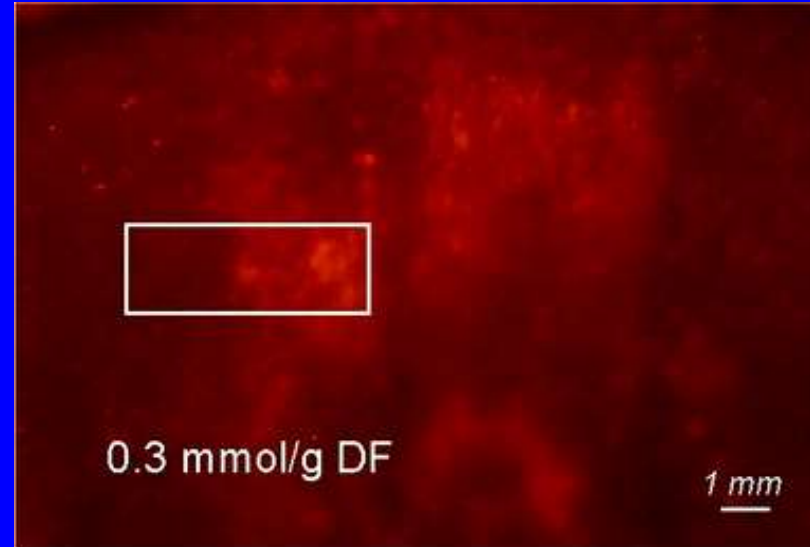
Sværhedsgrad	Erytrocyt PpIX ($\mu\text{mol/L}$)
Lav	2 – 30
Middel	30 – 60
Høj	60 – 90
Meget høj	90 – 120
Ekstrem	>120

PpIX fluorescens

- Excitationsmaksimum: 407 nm
- Emissionsmaksimum: 635 nm og 710 nm



Rød PpIX fluorescens i blått lys



Diagnose på navlesnorsblod

- Fluorescens i erytrocytterne ved mikroskopi
- Erytrocyt-PpIX koncentration
- Genetisk analyse (DNA)

Navlesnorsblod

Patient E		Prøvetagningsdato: 09.07.10	
P	- Porphyriner, spektrofluorometrisk:		
P	- Fluorescens; emissionsmax. (exit. 405 nm)	nm	
P	- Porphyriner:		
P	- Uroporphyrin, stofk.	nmol/L	0-1,2 nmol/L
P	- Heptacarboxylporphyrin, stofk.	nmol/L	0-0,6 nmol/L
P	- Hexacarboxylporphyrin, stofk.	nmol/L	0-0,5 nmol/L
P	- Pentacarboxylporphyrin, stofk.	nmol/L	0-0,5 nmol/L
P	- Coproporphyrin I, stofk.	nmol/L	0-1,6 nmol/L
P	- Coproporphyrin III, stofk.	nmol/L	0-1,4 nmol/L
P	- Protoporphyrin, stofk.	nmol/L	0-1,5 nmol/L
Ery	- Protoporphyriner:		
Ery	- Protoporphyrin, stofk.	1,3 µmol/L	0-0,5 µmol/L
Ery	- Zn-protoporphyrin, stofk.	2,5 µmol/L	0-1,5 µmol/L
Ery	- Enzymaktiviteter:		
Ery	- Porphobilinogen deaminase, enzk.	nkat/L	21-47 nkat/L

Kommentar:

Marginalt/let forhøjet indhold af såvel frit protoporphyrin som zink-protoporphyrin i erythrocyterne. Vores erfaring tillader os ikke at drage diagnostiske konklusioner på grundlag heraf.

DNA på navlesnorsblod

DNA undersøgelse for: Erythropoetisk Protoporfyri

Vedr.:

Patient E

Prøvetagningsdato: 09-07-2010

DNA gruppe: 2853

Prøve modtagelsesdato: 13-07-2010

Eksternt sagsnr.:

Prøvenr.: 01914-10 FECH

Familienr.:

Svardato: 12-08-2010

Undersøgt gen: FECH

Gene bank acc.no.: D00726

Analysemetode: Sekventering

Nukleotid nr.: Nummerering fra start codon ATG

Fundne mutationer:

cDNA niveau: c.751_756delGAGAA

Protein niveau: p.E251fsX72

Resultat:

Patienten er blevet analyseret for den familiære mutation c.751_756delGAGAA der medfører aminosyre ændringen p.E251fsX72 samt lavaktivitetsallelet. Den familiære mutation men ikke lavaktivitetsallelet blev observeret hos patienten.

Konklusion:

Patienten blev fundet positiv for den familiære mutation men ikke for lavaktivitetsallelet.

DNA på perifert blod

DNA undersøgelse for: Erythropoetisk Protoporfyri

Vedr.:

Patient F

Prøvetagningsdato: 25-03-2011

DNA gruppe: 2853

Prøve modtagelsesdato: 26-03-2011

Eksternt sagsnr.:

Prøvenr.: 01279-11 FECH

Familienr.:

Svardato: 10-05-2011

Undersøgt gen: FECH

Gene bank acc.no.: D00726

Analysemetode: Sekventering

Nukleotid nr.: Nummerering fra start codon ATG

Fundne mutationer:

cDNA niveau: .757_761delAGAAG,

Protein niveau: .S254fsX69,

Indikation for analysen: Undersøgelse for kendt mutation i familien.

Resultat:

Famillens frameshift mutation i FECH: c.757_761delAGAAG (p.S254fsX69) er påvist i heterozygot form. Det velkendte lavaktivitetsallel er ligeledes påvist i heterozygot form.

Konklusion:

Der er fundet en sygdomsrelateret mutation, der i kombination med det velkendte lavaktivitetsallel hos denne pt. er foreneligt med erythropoetisk protoporfyri. Det bør overvejes at tilbyde pt. og førstegradsslægtninge genetisk rådgivning og evt. undersøgelse. Pt. kan videregive sygdommen til sine børn, hvis partneren er bærer af det hyppige lavaktivitetsallel og dette allel kombineres med pt.s sygdomsrelaterede mutation.

Familie-genetik

Familien

Patienter	Lavaktivitetsallel	Sygdoms relateret mutation	EPP	Erythrocyt protoporfyrin (<0.5)
Far	+	-	-	0,3
Mor	-	+	-	1,3-2,1
Barn 1	+	+	+	46-67
Barn 2	+	+	+	55-67
Barn 3	+	+	+	34

Erythrocyt PpIX før levertransplantation

Patient G		Prøvetagningsdato: 28.09.05
P - Porphyriner, spektrofluorometrisk: P - Fluorescens; emissionsmax. (exit. 405 nm)		
	nm	
P - Porphyriner:		
P - Uroporphyrin I, stofk.	0,7 nmol/L	0-0,9 nmol/L
P - Uroporphyrin III, stofk.	0,9 nmol/L	0-0,3 nmol/L
P - Heptacarboxylporphyrin, stofk.	1,5 nmol/L	0-0,6 nmol/L
P - Hexacarboxylporphyrin, stofk.	1,7 nmol/L	0-0,5 nmol/L
P - Pentacarboxylporphyrin, stofk.	10,0 nmol/L	0-0,5 nmol/L
P - Coproporphyrin I, stofk.	83,5 nmol/L	0-1,6 nmol/L
P - Coproporphyrin III, stofk.	32,4 nmol/L	0-1,4 nmol/L
P - Protoporphyrin, stofk.	5100 nmol/L	0-1,5 nmol/L
Ery - Protoporphyriner:		
Ery - Protoporphyrin, stofk.	356 µmol/L	0-0,5 µmol/L
Ery - Zn-protoporphyrin, stofk.	13,8 µmol/L	0-1,5 µmol/L
Ery - Enzymaktiviteter:		
Ery - Porphobilinogen deaminase, enz.	nkat/L	21-47 nkat/L

Kommentar:

Forøget indhold af pentacarboxylporphyrin, coproporphyrin og protoporphyrin. Det forøgede indhold af pentacarboxylporphyrin og coproporphyrin er sandsynligvis udtryk for parenkymatøs leverpåvirkning. Den anførte Ery-protoporphyrin er korrigeret for indhold af protoporphyrin i plasma.

Leverinsufficiens/levertumor hos ca. 2-3% af EPP-patienter



$\frac{1}{2}$ år efter transplantation

Ultralyd af lever hvert 3.-4. år.

Typisk lavt jernniveau ved EPP

LABORATORIESVAR

Bestillingsformål= Behandling

BHKL 15:15 Ukomplette

FÆLLES JOURNAL

Side 1 (Blad 1 af 1)

JOURNAL

Dannet 19-07-2010 kl. 15:16:23

EPP-hylde

JK

Patient H

Dermato-Venerol. ambulatorium
DAMB
(DAMB(BH))

Prøvedato og klokkeslæt:

(For urin og fæces er prøvedato
= sluttidspunkt for opsamlingsperioden)

60153 31663	60150 94025
2010	2010
jul	jul
9	9
12:29	12:31

Rekvirent:

Andre modtagere:

Kommentar:

DAMB (BH)	DAMB (BH)
	#K1

H Bispebjerg
Hospital
Klinisk Biokemisk Afdeling

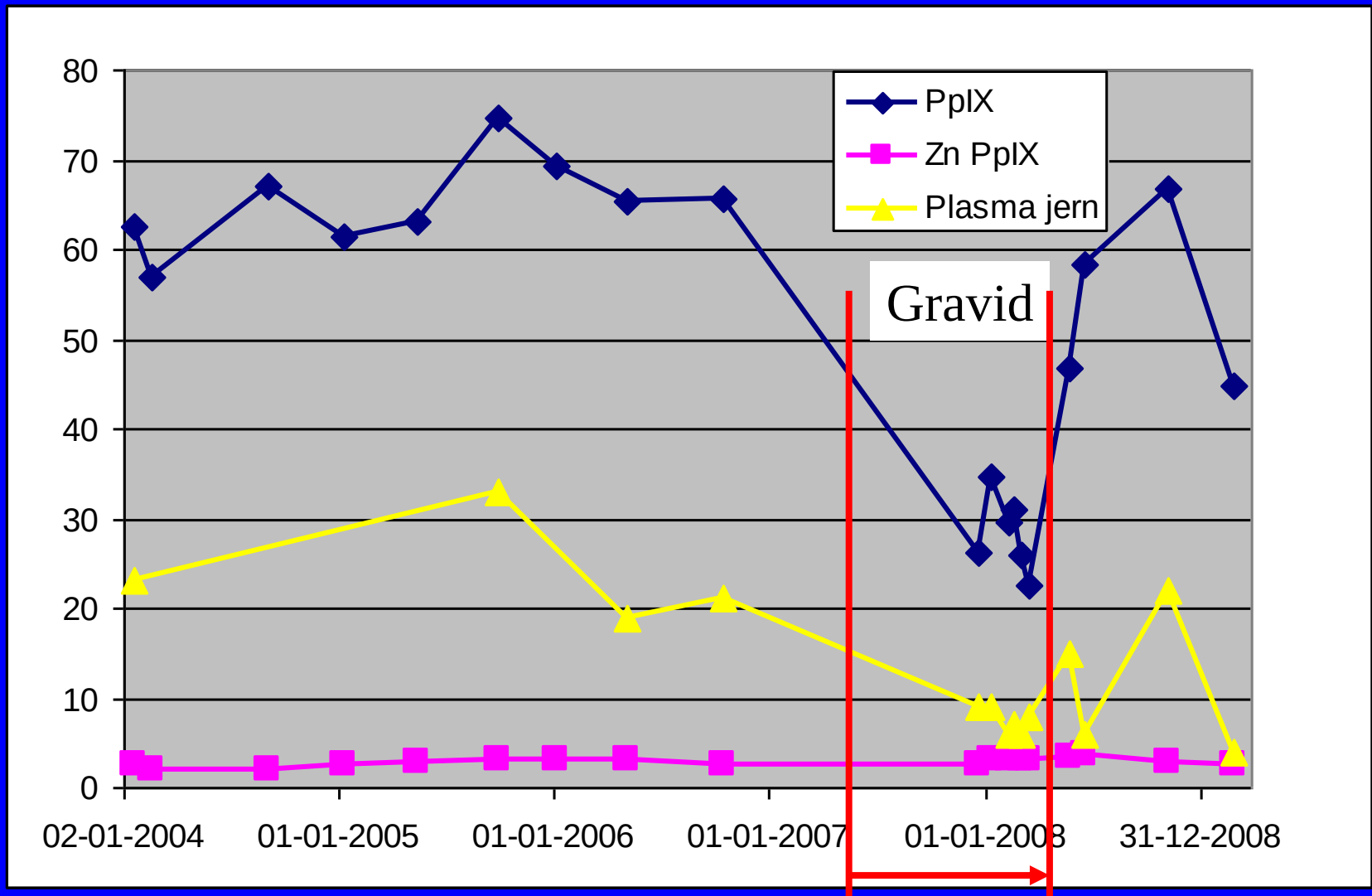
DANAK
EXAM Reg. nr. 1008

HÆMATOLOGI

P - B12 Diagnostik	Udført:			
P - Cobalamin	246		pmol/l	>200 ^B
P - Ferritin	6 ↓		µg/l	12-300 ^A
B - Hæmoglobin (Fe)	7,7		mmol/l	7,3-9,5 ^A
P - Jern	6 ↓		µmol/l	9-34 ^A
P - Transferrin	35,2		µmol/l	24,0-41,0 ^A

ELEKTROLYTTER+METABOLITTER

Under graviditet: 40% reduktion i PpIX og jern - kraftigt mindsket solfølsomhed



EPP behandling

- Betacaroten
- Beklædning
- Solcreme
- Glucocorticosteroid/antihistamin
- Zink
- Aktivering af PpIX
- Scenesse (Melanotan)
- Selvbruner

Jern og Lysfølsomhed

- Jernindgift kan øge lysfølsomheden
- Graviditet kan mindske lysfølsomheden
 - evt. ved at mindske jern?

NB: Kan nedsat jern i organismen
mindske lysfølsomheden?

Aktivering af PpIX in-vivo

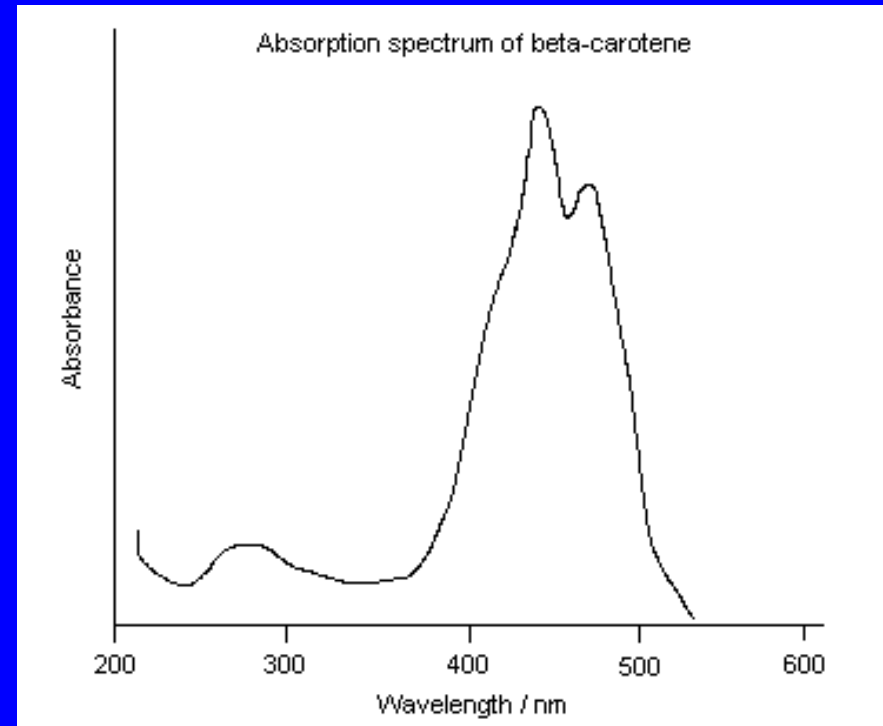
- Normalt intet PpIX i epidermis/dermis
- Ved soludsættelse frigives PpIX fra erythrocytterne
- PpIX giver lækage i blodkar ved belysning
- PpIX siver derefter ind i epidermis/dermis (priming)
- Symptomer ses primært på dag 2 ved fortsat soleksponering

Betacaroten behandling

Virkning:

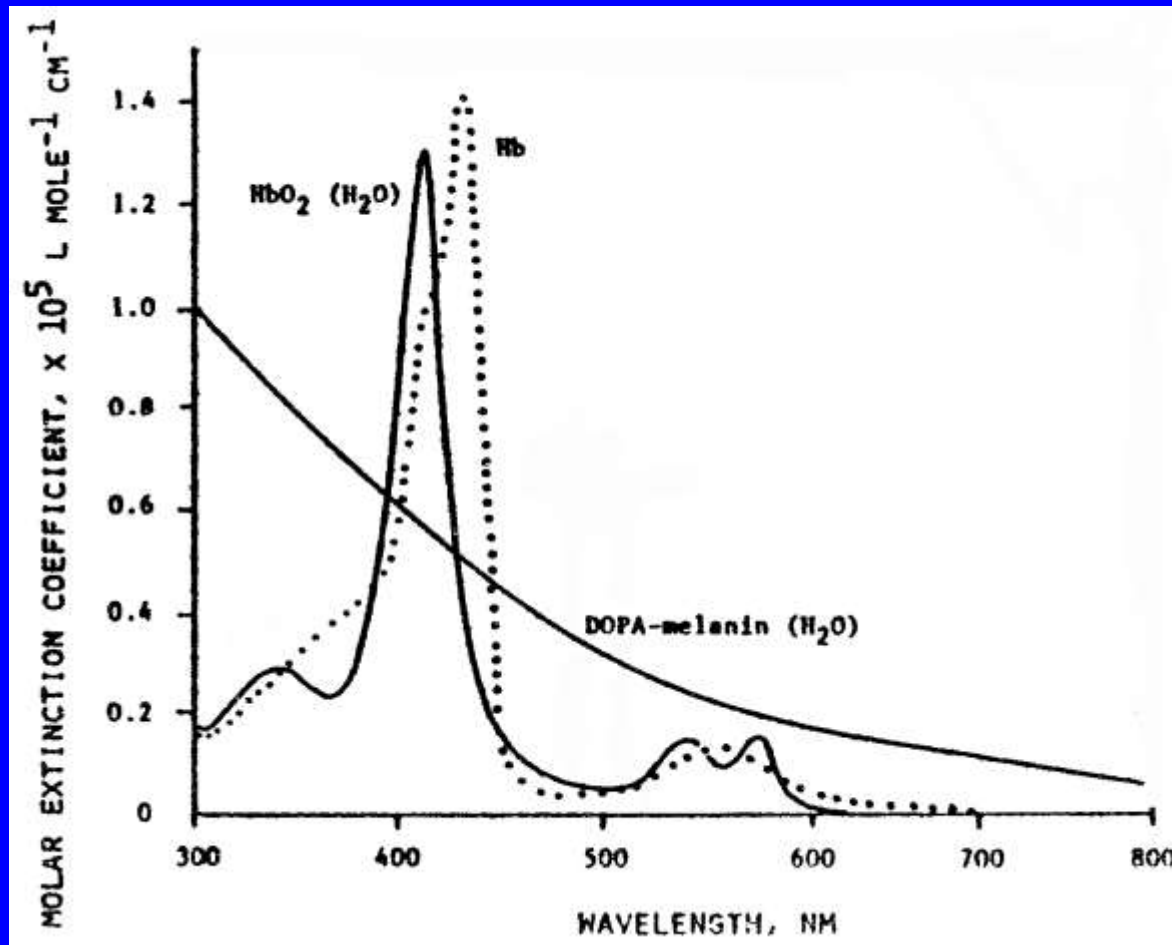
- Absorption af blåt lys
- Quenching af frie ilt-radikaler i huden

Kun få har effekt



Vetter et al. In: Carotenoids (ed. O. Isler). Birkhauser Verlag, 1971: p. 194

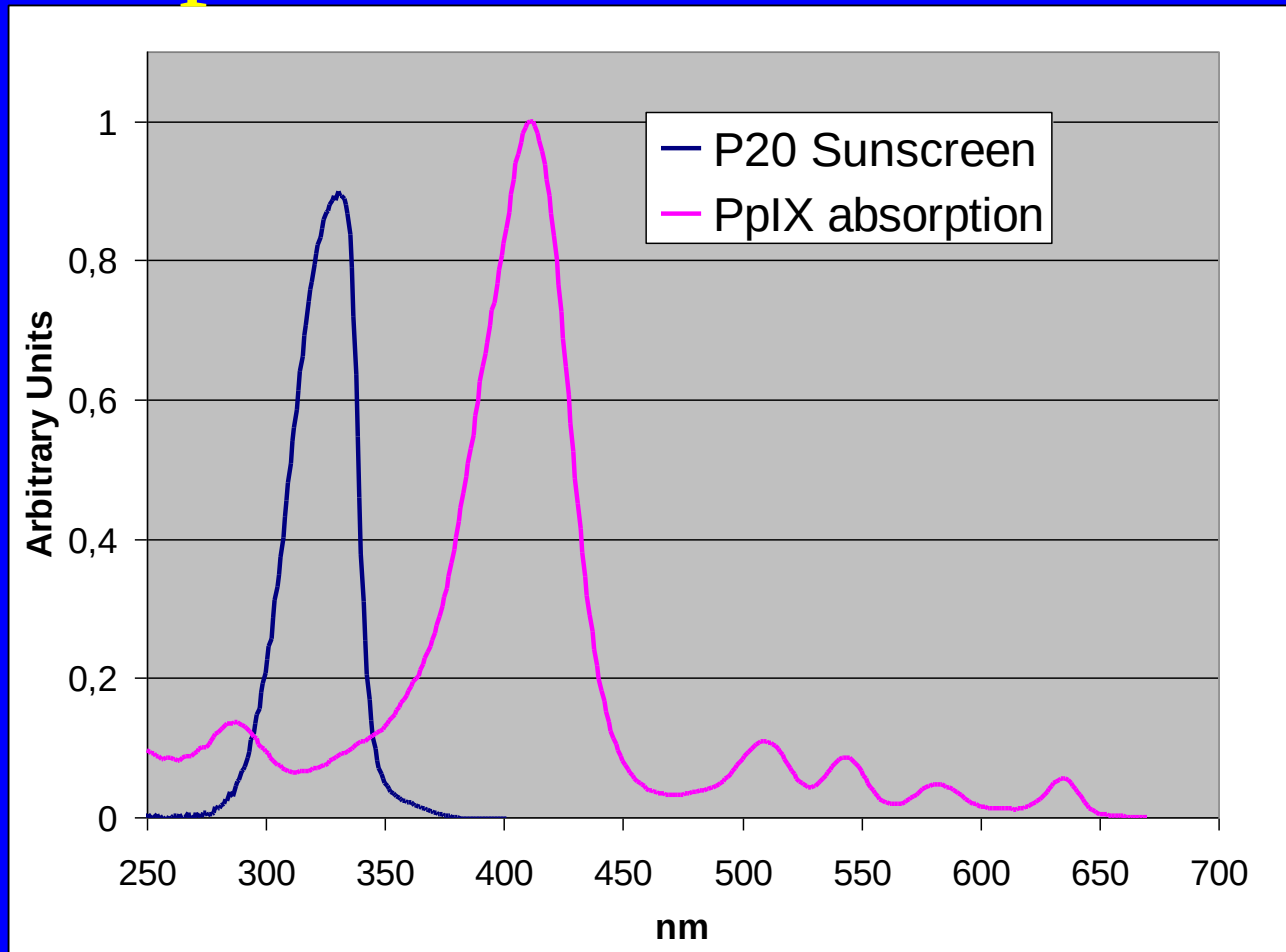
Hæmoglobin absorberer primært blå lys -
systemisk betacaroten giver ringe beskyttelse



Sun protection by Fabrics/clothes

Clothes	Fabrics	SPF
Blouses, shirts	Acrylic	5-7
	Mixed cotton and polyester	11-30
	Cotton	11-1000
Silk blouses	Silk	18-125
	Leather	>1000
Denim jackets	Cotton	>1000
Parka Coat		>1000
Trousers	Cotton/mixed	>300

PpIX absorbtion



Solcreme SPF 50+ med fysisk solfilter
giver ca. 44% reduktion i effekt af dagslys

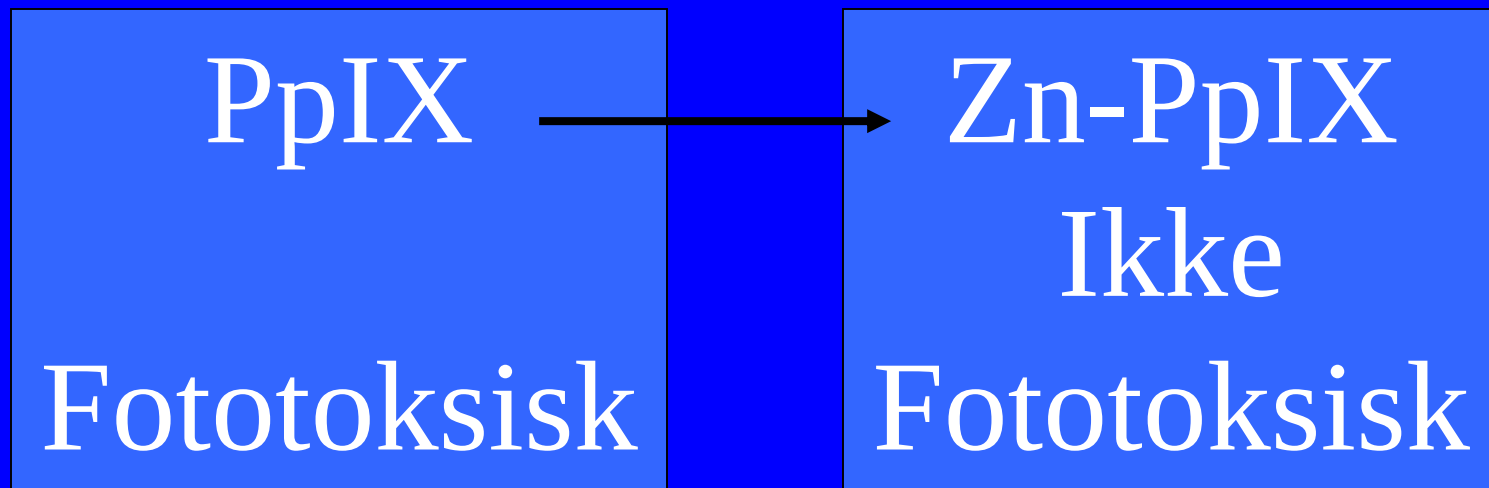
Formål med zinkbehandling

- a) Øge Zn-PpIX og dermed reducere PpIX
- b) Sænke jern
- c) Reduktion af frie iltradikaler i huden

Resultat:

- a) Fører det til at man tåler solen bedre?
- b) Hvor længe skal det gives, før der er effekt?
- c) Hvor længe virker det?

Zink og lysfølsomhed



NB: Kan zinkindtag mindske lysfølsomheden?

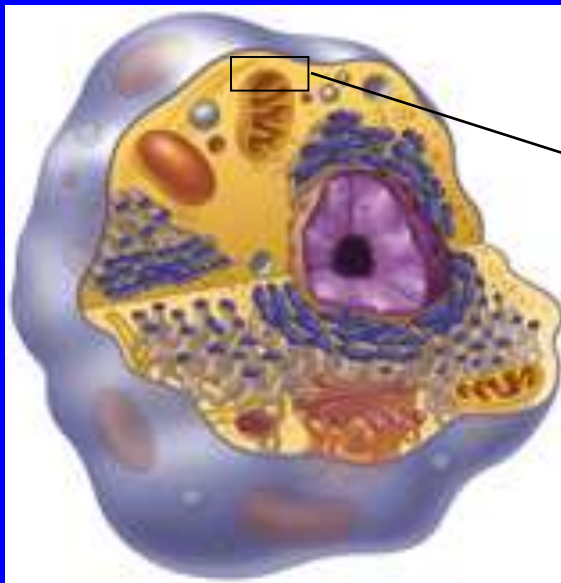
Hvor længe lever røde blodlegemer?

- Røde blodlegemer lever ca. 120 dage i gennemsnit
- En sænkning i PpIX vil altså tage tid – flere måneder!
- Blodmangel ved at sænke jern?
- Sænkning i jern kunne mindske antallet af røde blodlegemer

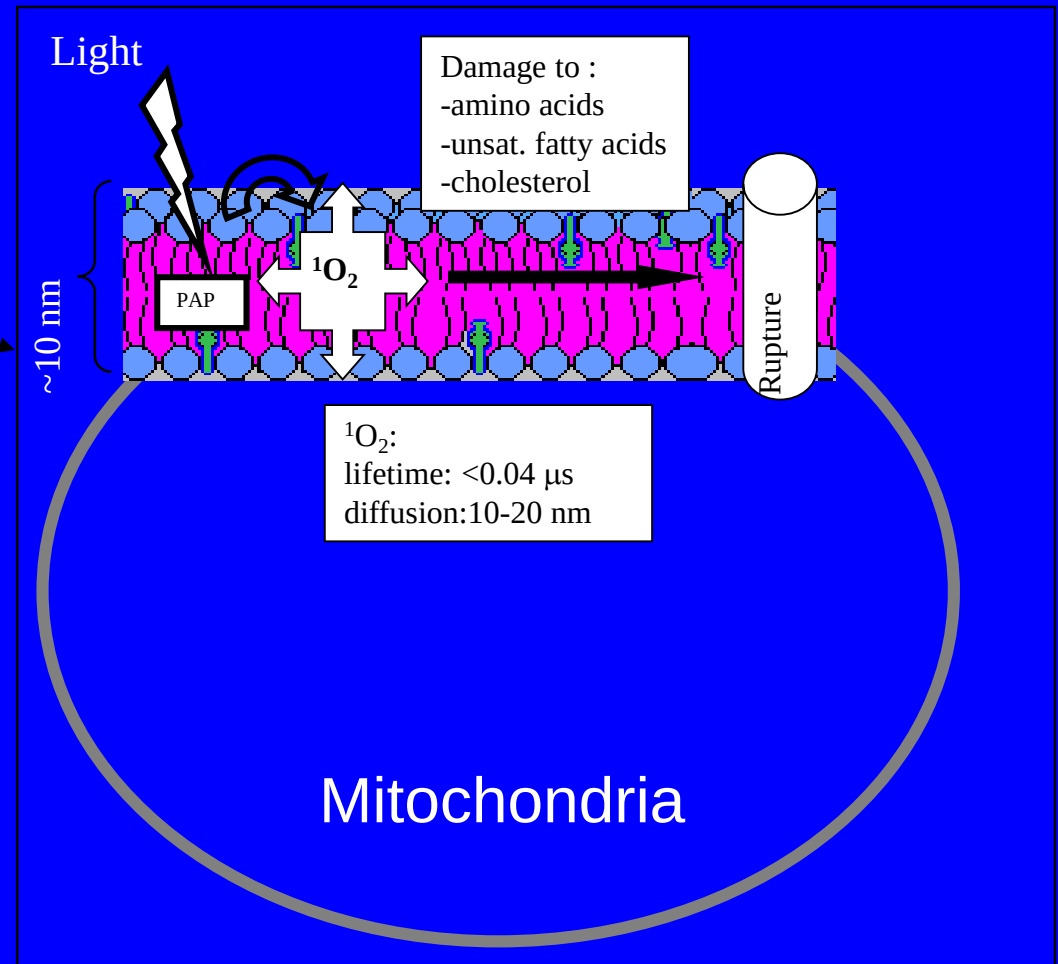
Effekt efter 2-3 måneders behandling med zink

- Stigning i zink var 64%
- Stigning i Zn-PpIX var 5%
- Faldet i jern var 14%
- Faldet i ferritin var 12%
- Faldet i PpIX var 6%
- Ingen ændring i hæmoglobin

PpIX Intracellular reaction



Cancer cell



Zink-quenching af frie iltradikaler fjerner smerter

Ny behandling af årsager: Ekstrakorporal erythrocyt PDT (ECE-PDT)

- Inaktiverer PpIX i erythrocytter
- Øger udskillelsen af PpIX i leveren

Tyndt blodlag der ikke fluorescerer



Belysning med
rødt lys af
plade med
tyndt blodlag.

Rødt lys absorberes
i PpIX, ikke i
hæmoglobin.



Metode

- 26 patientbehandlinger af 2-3 timers varighed pr. behandling
- ca 2-3 liter blod bestråles per gang.
- 3 behandlinger i foråret

Resultat:

- Reduceret PpIX i erythrocytter med 30%
- 1 patient fik forværrede symptomer
- 2 patienter fik let bedring
- 6 patienter fik dramatisk bedring i lysfølsomhed
 - Flere rejste til syden i sommerperioden

Bivirkninger

- Influenzalignede symptomer i få timer efter behandling. Varighed ca. 2 timer.
- ALAT-stigning i nogle tilfælde pga. stor PpIX udskillelse i fæces

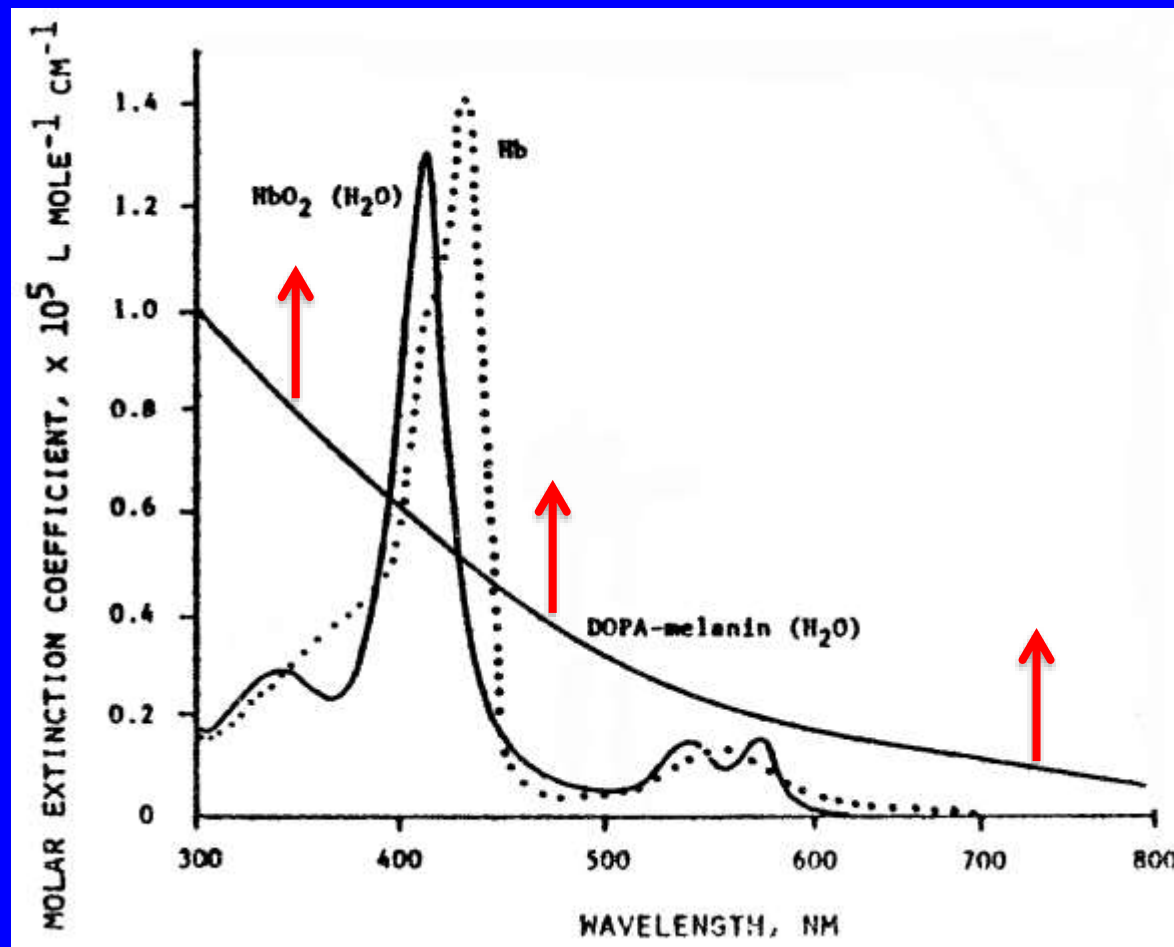
Bivirkninger efter 3 timers ECE-PDT

Person	PpIX i erytrocyt	Maks. Fæces PpIX	Maks. ALAT
Raske	< 0,5	< 38	10-70
Ubehandlet EPP	6-105	40-135	10-70
1	85	1543	743
2	105	725	386
3	83	3934	459

Scenese® behandling

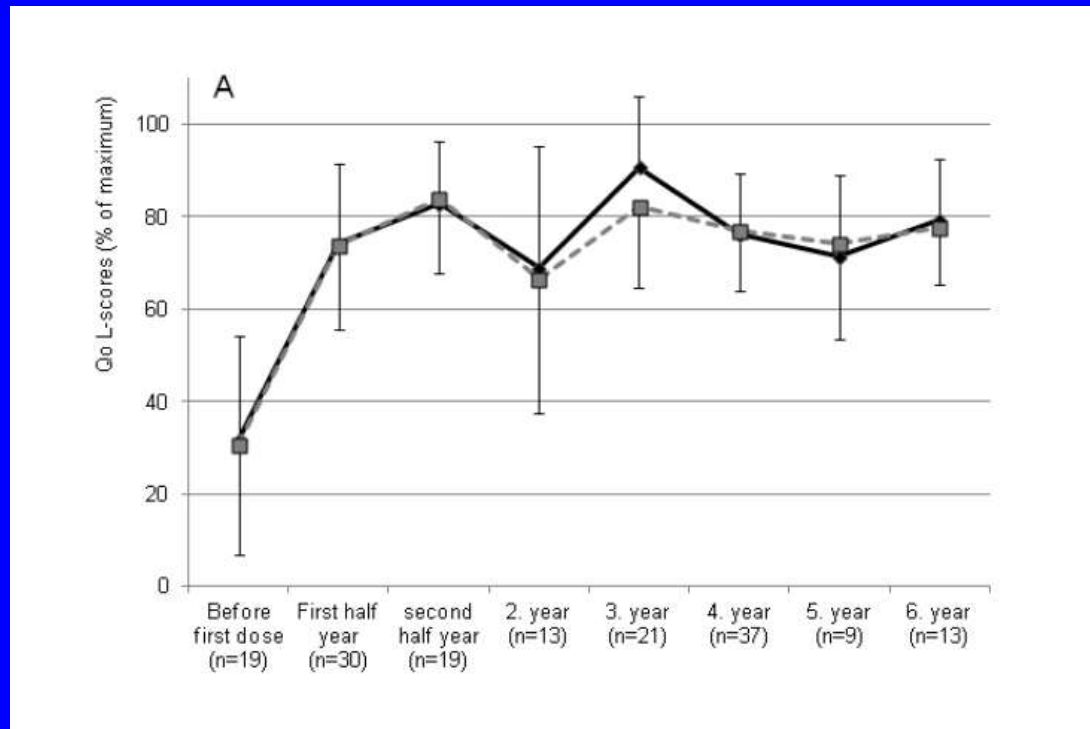
- Melanocytstimulerende hormon – (Afamelanotide 16 mg)
- Der gives ca. 3-5 implantater per sæson – indlægges dybt i huden

Scenesse® øger pigmenteringen og absorberer lyset, der aktiverer PpIX



Test af effekt

- Man bliver brun, særligt hvor man er brun i forvejen
- Melanin øges ca. 30%
- Subjektiv bedring 0.8 – 12 gange
- 60-70% behandles over flere sæsoner

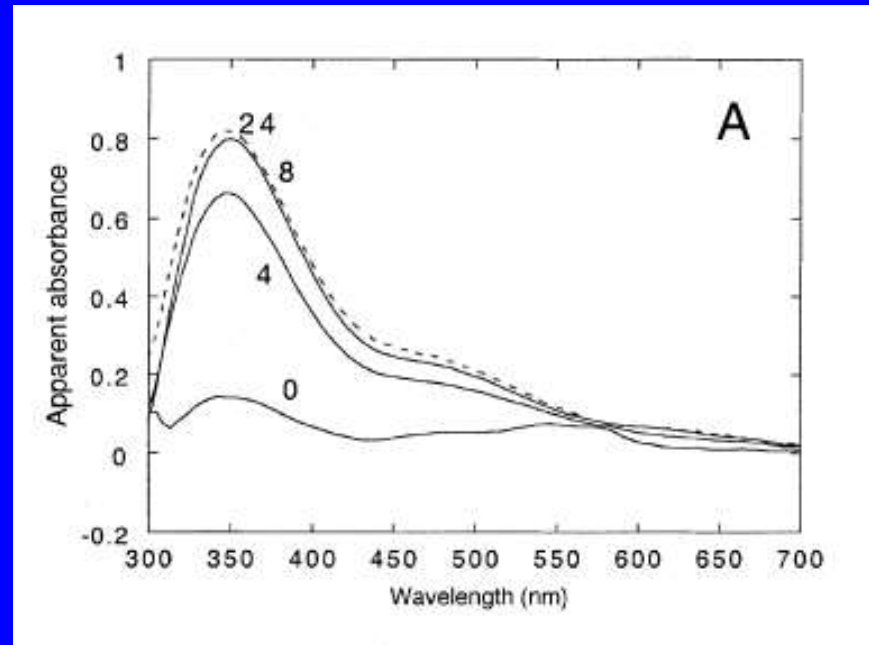


Bivirkninger

- Kvalme
- Hovedpine
- Modermærker
- Fregner
- Pris ca. 125.000 kr. per behandling

Selvbruner med 12% Dihydroxyacetone

- Spraybehandling cirka hver 10. dag fra april til juli 2018
- 20 personer med EPP blev behandlet
- Den beskyttende farve ligger i stratum corneum og giver dermed maksimal beskyttelse af epidermis



Patientangivet effekt

2018 var meget varm og solrig

- Bliver pænere af behandlingen
Ja: 85% Nej: 5%
- Har haft glæde af behandlingen
Ja: 75% Nej: 15%
- ‘Ved ikke’ gruppen har ikke turdet øge
soleksponeringen

Udsagn om spraybehandling

1. Stor effekt
2. Bedst de først dage efter behandlingen -
1000 tak

3. Mærker stor forskel.

Det stikker ikke i hænder og fødder.

Jeg har haft en hel ny oplevelse af sommer uden symptomer.

Acknowledgements

- Peter Philipsen
- Ida Heerfordt
- Louise Kaihøj
- Christoffer Nissen