

## **176. Erythropoietische protoporfyrie (ferrochelataze)**

### **Synoniemen:**

Erythropoietic protoporphyria  
Erythrohepatic protoporphyria  
Ferrochelataze deficiëntie  
Haem synthetase deficiëntie

Meest gebruikte naam:

Erythropoietische protoporfyrie (EPP)

### **Inleiding**

Erythropoietische protoporfyrie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. In het algemeen wordt met 'stofwisseling' bedoeld het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. De stofwisseling door het enzym ferrochelataze vindt plaats in het beenmerg (de bloedcellen) en de lever. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

Erythropoietische protoporfyrie (EPP) werd voor het eerst beschreven in 1961 door de arts Magnus. EPP wordt gekenmerkt door fotosensitiviteit, overgevoeligheid voor zonlicht, van de huid.

### ***Porfyrie***

Porfyrieën zijn stofwisselingsziekten waarbij een enzym, dat betrokken is bij de aanmaak van heem (ijzer protoporfyriene), defect is. Heem is een molecuul met een ijzeratoom en is zodoende onderdeel van verschillende ijzerbevattende eiwitten. Een voorbeeld hiervan is hemoglobine. Hemoglobine is het eiwit dat bloed rood kleurt en ervoor zorgt dat zuurstof van de longen naar alle organen getransporteerd wordt. De aanmaak van heem vindt voornamelijk plaats in het beenmerg en de lever en bestaat uit acht opeenvolgende stappen. Bij al deze stappen zijn enzymen betrokken en kunnen ook enzymdefecten optreden. Deze defecten leiden tot ophoping van verschillende tussenproducten waaronder porfyriinogenen en protoporfyriene. Patiënten met één van de porfyrieën, zoals acute intermitterende porfyrie (AIP) vertonen acute buikpijn gevolgd door neurologische symptomen, of fotosensitiviteit, overgevoeligheid voor licht, met of zonder blaas- en litteken-vorming. De symptomen zijn afhankelijk van de specifieke porfyrie en kunnen ook samen voorkomen. De verschillende porfyrieën op een rijtje:

- $\delta$ -Aminolevulinezuur dehydratase
- Acute intermitterende porfyrie
- Congenitale erythropoietische porfyrie (ziekte van Gunther)
- Porfyrie cutanea tarda
- Hepato-erythropoietische porfyrie
- Erfelijke coproporfyrie

- Porfyrie variegata
- Erythropoietische protoporfyrie

#### *Fotosensitiviteit*

Zonlicht bestaat uit UV-licht en zichtbaar licht van verschillende kleuren. De straling van de zon dringt door tot in de huidcellen. UV-licht zorgt voor bruin kleuren van de huid en maar kan ook schadelijk zijn (verbranden). Zichtbaar licht heeft normaal gesproken geen effect op de huid bij mensen. Bij EPP patiënten is er een stapeling van protoporfyrine in de huid. Protoporfyrine absorbeert de straling van paars, blauw en groen licht, waarbij een chemische reactie plaatsvindt. Door deze reactie beschadigt protoporfyrine de cellen in de huid. Het gevolg is pijnklachten, die worden omschreven als het steken van naalden. Ook wordt het afweersysteem geactiveerd, wat leidt tot zwelling en roodheid van de huid. Mensen met EPP zijn hierdoor erg gevoelig voor deze kleuren licht, die in normaal zonlicht voorkomen. Kunstlicht is soms sterk genoeg om eenzelfde reactie op te wekken.

#### *Het defecte of ontbrekende enzym*

Bij EPP is het enzym ferrochelatase (FECH) verminderd actief. FECH is het enzym dat protoporfyrine IX omzet in heem, de laatste stap van de aanmaak van heem. Door het defect in FECH stapelt protoporfyrine zich op in de weefsels en het bloed. Protoporfyrine stapelt ook op in de huid en zorgt daar voor fotosensitiviteit.

#### *Zeldzaamheid*

EPP is een zeldzame ziekte, maar de meest voorkomende porfyrie. In België komt het bij 1 op de 75.000 levendgeborenen voor. De aandoening komt bij mannen en vrouwen ongeveer evenveel voor.

### **Symptomen**

Patiënten met EPP hebben meestal in de kindertijd bij de eerste blootstelling aan zonlicht al direct pijnlijke overgevoeligheid. De huid prikt en brandt op de blootgestelde gebieden tijdens of kort na de blootstelling aan zonlicht. Deze reactie kan uren of dagen duren, afhankelijk van de intensiteit en tijdsduur van de blootstelling. Bij langere blootstelling kan er roodheid, zwelling en stipvormige blauwe plekken (petechiën) optreden. Er treedt meestal geen blaarvorming op.

Herhaalde blootstelling leidt tot verdikking van de huid of een leerachtig oppervlak, meestal op de handen en in het gezicht.

Ongeveer 20% van de patiënten ontwikkelen galstenen (bilirubine pigmentstenen). Sommige patiënten (1-4%) ontwikkelen leverziekte, die acuut tot dodelijk leverfalen kan leiden. Leverziekte wordt veroorzaakt doordat uit het bloed gefilterde protoporfyrine neerslaat in de lever. Het is niet te voorspellen of een patiënt leverziekte zal ontwikkelen. Daarom moeten EPP patiënten regelmatig de leverfunctie laten controleren.

### **Diagnose**

De diagnose wordt overigens vaak lang gemist, doordat de klachten na blootstelling aan zonlicht tussen de 12-24 uur aanhouden en daarna compleet verdwenen zijn, als er geen verdere blootstelling aan zonlicht volgt. Als overgevoeligheid voor zonlicht is vastgesteld, kan de karakteristieke pijnlijke huidreactie zonder blaarvorming de basis vormen voor het vermoeden van EPP. Met diagnostische tests kan men vervolgens aantonen of het gehalte protoporfyrine in rode bloedcellen en bloedplasma verhoogd is. Om zeker te weten welk type protoporfyrine aanwezig is, moet de reactie op licht (fluorescentie) van dit

lichtgevoelige molecuul gemeten worden. Ook in de ontlasting kan het protoporfyrine-gehalte verhoogd zijn. Als laatste kan ook de FECH-activiteit in een weefselmonster (bloed) bepaald worden.

De specifieke afwijking in het gen stelt men vast met genetische tests. Hierna kan men ook andere familieleden nakijken op dragerschap of op de aanwezigheid van EPP.

### **Behandeling**

EPP is niet te genezen. De belangrijkste zorg bestaat uit het vermijden van en beschermen tegen zonlicht. Omdat EPP-patiënten overgevoelig zijn voor zichtbaar licht, biedt gewone zonnebrandcrème, tegen UV-straling, geen bescherming. Er zijn wel speciale crèmes en filters die beschermen tegen paars/blauw licht, maar de beste bescherming is toch kleding. EPP-patiënten kunnen het beste het hele jaar door lange broek, lange mouwen, (dunne) handschoenen en hoofdbescherming dragen.

De leverfunctie moet regelmatig getest worden wegens het risico op complicaties. Met een echo van de buik kunnen galstenen opgespoord worden.

Sommige patiënten vertonen een verbeterde tolerantie voor licht bij het gebruik van een bètacaroteen-supplement. De precieze werking van bètacaroteen is echter niet duidelijk en het is niet werkzaam bij alle patiënten.

Een nieuwe ontwikkeling richt zich op het middel Afamelanotide. Dit middel stimuleert de aanmaak van pigment in de huid en verbetert op die manier de tolerantie voor licht. Afamelanotide bevindt zich momenteel nog in de testfase. De fabrikant verwacht eind 2010 goedkeuring voor dit middel te krijgen om het op de markt te brengen onder de naam Clinuvel. De bedoeling is om kleine hoeveelheden van deze stof onder de huid aan te brengen, door middel van een speciaal implantaat. Het middel verspreid zich daarna snel door de gehele huid.

### **Erfelijkheid**

EPP is erfelijk. Dat betekent dat mensen die de ziekte hebben, met de erfelijke afwijking die EPP veroorzaakt, geboren worden.. In de meeste gevallen hebben beide ouders nergens last van. Hoe de overerving van EPP werkt, is nog niet helemaal bekend. Er zijn aanwijzingen dat het op verschillende manieren gebeurt, afhankelijk van de specifieke mutatie. Mogelijke vormen van overerving zijn autosomaal dominant, autosomaal recessief of door een nieuwe mutatie.

#### *Autosomaal dominant*

In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft.

Deze stofwisselingsziekte erft soms 'autosomaal dominant' over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast zorgt één afwijkend gen al voor de ziekte (dominant). In dit geval compenseert het normale gen onvoldoende. Een kind met een autosomaal dominante ziekte

heeft van één van zijn ouders een afwijkend gen voor een bepaald enzym geërfd. Die ouder heeft de ziekte zelf ook. Iemand met een autosomaal dominante ziekte heeft 50% kans op een kind dat dezelfde ziekte krijgt.

Bij EPP is er meestal sprake van een zwakkere versie van het normale gen dat tegenover het afwijkende gen staat. Deze zwakkere versie komt bij ongeveer 10% van de mensen voor en heeft in combinatie met een gezond gen geen effect op de enzymproductie. Wanneer het afwijkende gen gecombineerd wordt met de zwakke versie van het normale gen krijgt het kind de ziekte. De kans voor een patiënt met deze vorm van EPP om een kind te krijgen met dezelfde ziekte is ongeveer 1 op 40.

#### *Autosomaal recessief*

Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast is een afwijkend gen op een van de twee chromosomen ondergeschikt aan het normale gen op het andere chromosoom (recessief), die in dat geval compenseert. Het normale gen zorgt ervoor dat het benodigde enzym bij hen voldoende aangemaakt wordt. Dit gebeurt bij een “gezonde dragers”, die de ziekte dus niet zal krijgen. Een kind met de ziekte heeft twee afwijkende genen en mist het normale gen. Daardoor wordt het enzym niet of onvoldoende aangemaakt. Een kind met een stofwisselingsziekte heeft van allebei zijn ouders een afwijkend gen geërfd.

De ouders zijn niet ziek, maar zijn wel drager van het afwijkende gen. Daardoor hebben ze 25% kans (1 op 4) bij elke zwangerschap op een kind met de ziekte. Ook hebben ze 75% (3 op 4) kans op een kind dat niet ziek is. Daarvan zal 2/3, net als de ouders, gezonde drager zijn. Deze kinderen kunnen de ziekte alleen doorgeven als hun partner ook dezelfde afwijking heeft op zijn DNA.

#### *De novo mutatie*

Wanneer patiënten de ziekte krijgen door een nieuwe mutatie in het gen (de novo) is de mutatie in de patiënt zelf ontstaan, en dus niet overgeërfd van de ouders. Deze vorm van overerving komt voor bij sommige EPP-patiënten die de ziekte krijgen op latere leeftijd.