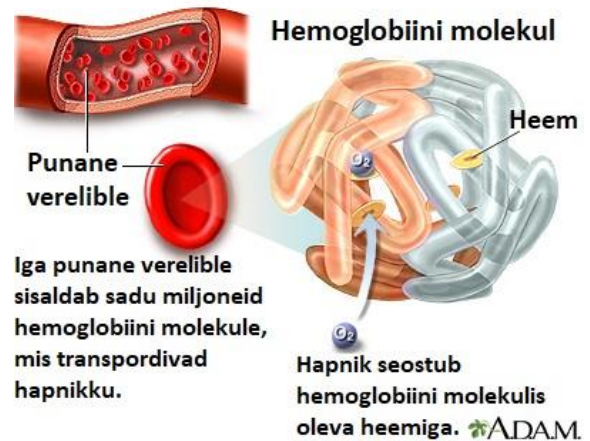


PORFÜÜRIA

ORPHA: 738; OMIM: #176000, #176100, #176200, #177000, #263700, #125270, #121300, #300752

Sissejuhatus

Porfüüriad on grupp pärilikke ainevahetushaigusi, mille alavormid põhjustavad ägedalt kulgevaid porfüüria atakke ja nahaprobleeme. Ägedat atakki iseloomustab peamiselt tugev kõhuvalu, kerged psüühikahäired ja närvitalitlusest lähtuvad tervisehäired (kõrge vererõhk, oksendamine jm.). Porfüüria tekib heemi tootmisraja häiretest, mille tagajärjel kuhjuvad organismis toksilised heemi eelühendid. Heem sisaldab rauda ja kuulub hemoglobiini koostisesse, mis on vajalik hapniku transportimiseks kudedesse (joonis 1).



Joonis 1. Hemoglobiini molekul. MedlinePlus, 2022

Tekkepõhjused

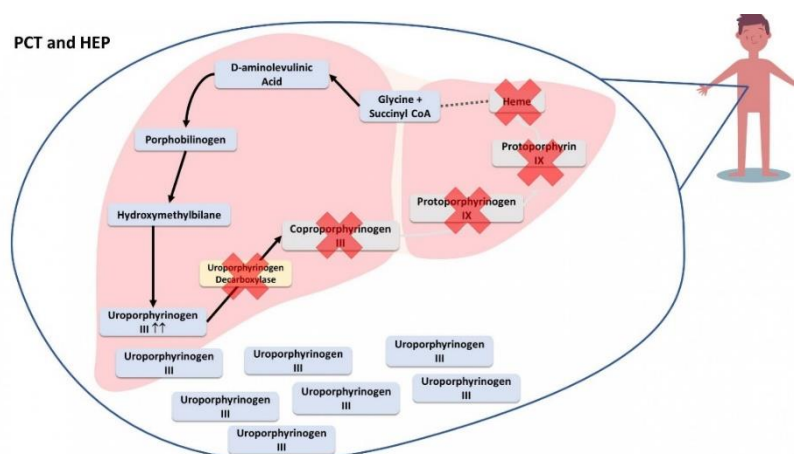
Porfüüriad tekivad vea olemasolul heemi tootmises osalevaid valke ehk ensüüme kodeerivas geenis (tabel 1), mille tagajärjel ühe ensüümi aktiivsus langeb või kaob täielikult. Porfüüria tekkega on seotud erinevad geenid ja ühel isikul on reeglina ühe geeni defekt (Tabel 1). Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid geene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

Tabel 1. Porfüüria alavormid

Porfüüria alavorm	Pärandumismuster	Vigane geen ja selle asukoht
Ägedad porfüüriad		
Deltaaminolevuliinhappe dehüdrataasi (ALAD) puudulik profüüria (ADP)	Autosoom-retsessiivne	9.kromosoomil asetsev ALAD geen
Äge vahelduv (maksa) porfüüria (AIP)	Autosoom-dominantne	11.kromosoomil asetsev HMBS geen

Pärilik koproporfüüria (HCP)	Autosoom-dominantne	3.kromosoomil asetsev <i>CPOX</i> geen
Tähniline porfüüria e porphyria variegata (VP)	Autosoom-dominantne	1.kromosoomil asetsev <i>PPOX</i> geen
Villilised nahaporfüüriad		
Hepatoerütropoeetiline porfüüria (HEP)	Autosoom-retsessiivne	1.kromosoomil asetsev <i>UROD</i> geen
Kaasasündinud erütropoeetiline porfüüria (CEP)	Autosoom-retsessiivne	10.kromosoomil asetsev <i>UROS</i> geen
Naha hilisporfüüria (PCT)	Autosoom-dominantne	1.kromosoomil asetsev <i>UROD</i> geen
Mitte-villilised nahaporfüüriad		
Erütropoeetiline protoporfüüria (EPP)	Autosoom-retsessiivne	18.kromosoomil asetsev <i>FECH</i> geen
XL-protoporfüüria (XLP)	X-liiteline retsessiivne	X-kromosoomil asetsev <i>ALAS2</i> geen

Heemi toodetakse kõikides kudedes, kuid valdavalt maksas ja luuüdis. Heemi tootmine on astmeline protsess, mis koosneb kaheksast etapist, iga etapi eest vastutab vastav valk ehk ensüüm, mis porfüriini prekursoritest e eelühenditest toodavad valmis heemi (joonis 2). Kui raja keskel on üks ensüüm vigane, kujuvad vaheühendid, mis põhjustavad porfüüria sümptomeid. Vastavalt defektsele valgule kujuneb üks 8-st erinevast porfüüria alavormist, kusjuures kliiniline pilt erineb vastavalt sellele, kas vigane ensüüm on raja alguses või lõpus. Defektne ensüüm raja alguses põhjustab porfüriini prekursorite kuhjumise, mis omakorda põhjustab närvisüsteemi kaebuseid. Defektne ensüüm raja lõpus resulteerub porfüriinide kuhjumisega, mis põhjustavad valgusega reageerides nahaprobleeme.



Joonis 2. Heemi sünteesirada. Medscape, 2022. PCT – naha hilisporfüüria; HEP – hepatoerütropoeetiline porfüüria

Esinemissagedus

Euroopas on sagedaseim porfüüria vorm naha hilisporfüüria, mille esinemissagedus on 1 juht 10 000 elussünni kohta. Ägedatest (hepaatilistest) porfüüriatest on levinum äge hootine porfüüria, mis esineb ligikaudu 1 juhul 220 000 elussünnist.

Kliiniline pilt

Porfüüria kliiniline avaldumine sõltub, kas vigane ensüüm asub maksas või luuüdis. Luuüdist algav porfüüria põhjustab sümptoome juba lapseas, peamiselt maksa haarav vorm avaldub täiskasvanueas. Porfüüriad jaotatakse kahte suurde gruppi – äge porfüüria ja nahaporfüüria. Nende alla kuuluvatele alavariantidele iseloomulik kliiniline pilt on toodud tabelis 2.

Ägedaid porfüüriat iseloomustab atakkidena kulg. Ataki sagedaseimaks sümptomiks on seedetrakti kaebused - kõhuvalu ja kõhukinnisus. Lisaks võib esineda valu jäsemetes, nõrkus, psühhiaatrilised häired (unehäired, ärevus, ärrituvus, hallutsinatsioonid e meelepetted), epilepsia- e krambihood, kiire südamerütm ja kõrge vererõhk. Atakid võivad kesta päevi kuni nädalaid. Nõrkus võib süveneda paralüüsi e osalise halvatuseni. Hingamislihaste nõrkus ja südame rütmihäired võivad progresseeruda eluohtlikuks, mistõttu on oluline õigeaegne ravi ja hingamistoetuse tagamine. Atakke võivad vallandada mitmed erinevad tegurid nagu hormonaalsed muutused (puberteediiga), menstruatsioon, teatud ravimid, alkoholi liigtarvitamine, infektsioonid, paastumine ja süsivesikutevaene toit.

Nahaporfüüriatele on iseloomulik fotosensitiivsus. Kuhjuvad porfüüriinid transporditakse nahka, kus nad reageerivad valgusega, mille lainepikkus on 400 nm ringis (nähtav valgus, UVA). Reageerides valgusega tekivad vabad radikaalid, mis on naharakkudele toksilised. Reaktsiooni tagajärjel tekib päikesevalgusele eksponeeritud nahapiirkondade põletus, kattumine villidega ja armistumine.

Tabel 2. Porfüüria alavormide kliiniline pilt.

Äge porfüüria	
Äge vahelduv (maksa) porfüüria (AIP)	<i>Haiguse avaldumiseks ei piisa vaid ensüümi puudulikkusest ning enamikel AIP-le iseloomuliku geenimuutusega isikutel ei pruugigi tekkida sümptoome.</i> <i>On suurenenud risk haigestuda maksavähki.</i>
Tähniline porfüüria e porphyria variegata (PV)	<i>Haiguspilt varieerub asümptomaatilisusest eluohtlike ägedate porfüüria atakkideni. PV-d iseloomustavad nahamarrastused, villid ja erosioonid, mis paranevad tihti armiga. PV-st haaratud isikud on valgustundlikud ning päikesele eksponeeritud alad kahjustuvad kergesti. Üldjuhul piirduvad sümptomid nahaga,</i>

	<p>kuid võivad esineda ka ägedale porfüüriale iseloomulikud üldsümptoomid.</p> <p>On suurenenud risk haigestuda maksavähki.</p>
Pärilik koproporfüüria (HCP)	<p>Selle alavormi korral esinevad pigem neuroloogilised sümptomid ning harvem villilised nahakahjustused.</p> <p>On suurenenud risk haigestuda maksavähki.</p>
ALAD-puudulik porfüüria (ADP)	<p>Haruldane ägeda porfüüria põhjus. Sümptomid on sarnased AIP-le.</p>
Villiline nahaporfüüria	
Naha hilisporfüüria e porphyria cutanea tarda (PCT)	<p>Haigus avaldub peamiselt >40 eluaasta vanuses, kuid perekondlik vorm võib avalduda juba lapseas. Peamiseks kliiniliseks väljenduseks on nahaleid, mis varieerub kergest nahakahjustusest püsiva armistumiseni. Juba väiksemgi trauma võib põhjustada villide ja erosioonide teket. Valgusele eksponeeritud nahk võib kattuda villidega. Enamikul on täheldatud ka karvakasvu suurenemist näol.</p> <p>Raua kuhjumise tõttu on leidub PCT-st haaratud isikutel ka rohkem hemokromatoosi.</p>
Kongenitaalne erütropoeetiline porfüüria (CEP)	<p>Väga haruldane alavorm. Avaldub peamiselt kohe pärast sündi, vastsündinul on haigusele iseloomulik tume uriin ja päikesele tundlik nahk. Valgusele eksponeeritud nahk on habras ja kattub villidega. Hiljem võivad lisanduda pruunikaspunased hambad, suurenenud karvakasv ja naha armistumine.</p>
Hepatoerütropoeetiline porfüüria (HEP)	<p>Avaldub lapseas. Peamiseks sümptoomiks on villiline nahakahjustus, armistumine kahjustatud nahapiirkonnas ja hüpertrihhhoos e liigne karvakasv kehaosadel, kus neid inimesel normaalselt ei ole.</p> <p>Maksavähi tekkerisk ei ole suurenenud.</p>
Mittevilliline nahaporfüüria	

Erütropoeetiline protoporfüüria (EPP) ja X-liiteline protoporfüüria (XLP)

Kõige sagedasem lastel esinevad porfüüria vorm. Nahk on valgustundlik, juba mõned minutid päikesekiirgust nahale võivad tekitada nahakihelust, põletust ja valu. Sümptomid võivad püsida tunde kuni päevi sõltuvalt päikese käes viibitud ajast. Harva tekivad villilised nahakahjustused ja armistumine.

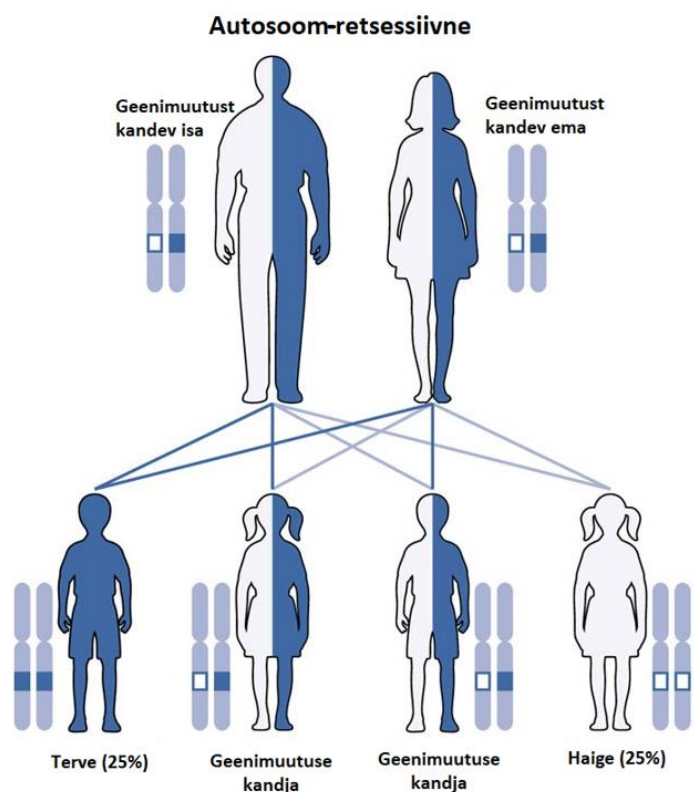
Pärandumine

Porfüüria võib päranduda nii X-liiteliselt, autosoom-retsessiivselt kui -dominantset, olenevalt geenimuutusest. Autosoomne tähendab, et muutus on autosoomses kromosoomis, mis on olemas nii mehel kui naisel ning seetõttu mõjutab haigus mõlemat sugu võrdselt.

Retsessiivne tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunu mõlemad geeni alleelid kannavad muutust haigust põhjustavas geenis. Sellisel juhul haigestunud isiku kumbki vanem kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on terve ja vanematel seega haigus ei avaldu ning neid nimetatakse haiguse kandjateks (joonis 3).

Retsessiivselt päranduva porfüüriaga isik pärandab haigust põhjustava muutuse oma lastele:

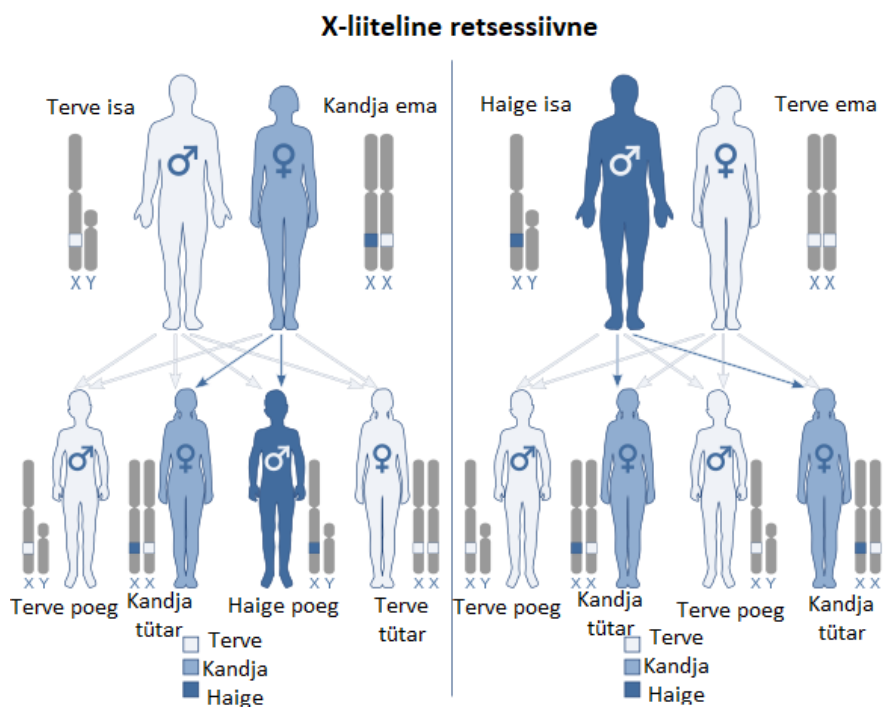
- Kui partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%;
- Kui partner samuti homosügoot, siis 100%;
- Kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis väga madal, võrreldav tavapopulatsiooniga.



Joonis 3. Autosoom-retsessiivne pärandumine. Modifitseeritud. Wikimedia, 2012.

Autosoom-dominantne pärandumine tähendab, et haiguse avaldamiseks piisab muutusest vaid ühes haigust põhjustava geeni alleelis. Enamikel juhtudel on autosoom-dominantne muutus *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kannata. Harvematel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab porfüüria oma järglasele 50% tõenäosusega.

Porfüüria võib päranduda edasi ka X-liiteliselt retsessiivselt (joonis 4). See tähendab, et tütarlastel (46;XX) peavad haiguse avaldamiseks olema muutused mõlemas X-kromosoomis ehk mõlemas haigust põhjustava geeni alleelis. Tütarlaps, kelle üks X kromosoom on terve geeniga ja teine vigasega, on haiguse kandja ja temal haigus kas ei avaldu üldse või avaldub vähesel määral. Poisslastel (46;XY) on vaid üks X kromosoom, mis tähendab, et haiguse avaldamiseks piisab muutusest vaid ühes haigust põhjustava geeni alleelis. Geenimuutust kandev naisterahvas pärandab haiguse oma järglasele 25% tõenäosusega. Geenimuutusega e haigust põdev isa pärandab haiguse oma tütardele, kellel haigus endal ei avaldu või avaldub vähesel määral (on kandjad).



Joonis 4. X-liiteline retsessiivne pärandumine. 2022. Wikipedia

Ravi ja käsitlus

Ägedat porfüüriat saab välja ravida vaid maksasiirdamisega, kuid enamikele porfüüriatele on olemas leevendav ravi ja võimalused ägedate hoogude ennetamiseks vallandavatest teguritest hoidumisega. Soovitav on loobuda suitsetamisest ja vältida liigset alkoholarbimist. Samuti tuleb hoiduda alakaalulisusest. Ravi ja vallandavate tegurite osas nõustab täpsemalt raviarst.

Ägeda porfüüria raskekujuline atakk võib vajada haiglaravi, kus on ka võimalus vajadusel manustada hemiini. Hemiini manustamisel supresseeritakse heemivaeguse vähendamise teel tagasivade kaudu deltaaminolevuliinhappe süntaasi (porfüriinide sünteesi põhiansüüm) aktiivsust, nii väheneb porfüriinide ja heemi toksiliste eelkäijate produktsioon. Kergemate kaebustega kulgevate atakkide korral võib piisata vallandavate tegurite kõrvaldamisest ja sümptomaatilise ravist. Oluline on ägeda ataki ajal vältida paastumist ja süüa süsivesikuterikast toitu. Korduvate atakkide ennetamiseks on võimalus kasutada iganädalasi hemiini infusioone või GnRH analooge, ravi vajaduse ja sobivuse üle otsustab raviarst. Ägeda porfüüria korral on suurenenud maksavähki haigestumise risk, mistõttu on näidustatud >50a vanustel ägedat porfüüriat põdevatel isikutel iga-aastane kontroll.

Nahasümptomite korral on oluline kaitsta ennast päikesekiirguse eest, kattes valgusele eksponeeritud nahk nii palju kui võimalik (pikad riided, kaitsekindad, peakate). Kui nahasümptomid puuduvad, ei ole kaitse vajalik.

Kasulikud allikad

<https://www.porphyrria.org/> - Ameerika porfüüriate assotsiatsioon, mis jagab informatsiooni haiguse enda, teadustöö, ravi võimaluste ja muu kohta.

<https://porphyriafoundation.org/> - Ameerika patsiendiorganisatsioon, kust on leitav informatsioon porfüüria kohta ning saab lugeda patsientide lugusid nende teekonnast haigusega.

Kasutatud kirjandus

Anderson, K. E. 2022. Porphyrias. NORD <https://rarediseases.org/rare-diseases/porphyria/>

Anderson, K. E. 2022. Porphyrias: An overview. UpToDate

Palk, K., Zemtsovskaja, G. 2018. Keeruline haigus porfüüria. LEGE ARTIS