

176. Erythropoietische protoporfyrie (ferrochelataze)

Synoniemen:

Erythropoietic protoporphyria
Erythrohepatic protoporphyria
Ferrochelataze deficiëntie
Haem synthetase deficiëntie
Meest gebruikte naam:
Erythropoietische protoporfyrie (EPP)

176. Protoporphyrie érythropoïétique (ferrochelataze)

Synonymes :

Protoporphyrie érythropoïétique
Protoporphyrie érythrohépatique
Déficit en ferrochélatase
Déficit en hématocrite synthétique
Nom le plus couramment utilisé :
Protoporphyrie érythropoïétique (PPE)

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.

Introduction

La protoporphyrie érythropoïétique est une maladie métabolique héréditaire rare. En général, le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Le métabolisme de l'enzyme ferrochélatase a lieu dans la moelle osseuse (les cellules sanguines) et dans le foie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si un enzyme ne fonctionne pas correctement, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important est trop peu ou parfois pas du tout formé. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

Contexte

La protoporphyrie érythropoïétique (EPP) a été décrite pour la première fois en 1961 par le médecin Magnus. La PPE est caractérisée par une photosensibilité, une hypersensibilité au soleil, de la peau.

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:

- δ-Aminolevulinezuur dehydratase
- Acute intermitterende porfyrie
- Congenitale erythropoietische porfyrie (ziekte van Gunther)
- Porfyrie cutanea tarda
- Hepato-erythropoietische porfyrie
- Hereditaire coproporfyrie
- Porfyrie variegata
- Erythropoietische protoporfyrie

Porphyrie

Les porphyries sont des maladies métaboliques dans lesquelles une enzyme impliquée dans la production d'hème (protoporphyrine de fer) est défectueuse. L'hème est une molécule avec un atome de fer et fait donc partie de plusieurs protéines contenant du fer. L'hémoglobine en est un exemple. L'hémoglobine est la protéine qui rend le sang rouge et assure le transport de l'oxygène des poumons vers tous les organes. La production d'hémoglobine a lieu principalement dans la moelle osseuse et le foie et se déroule en huit étapes consécutives. Les enzymes sont impliquées dans toutes ces étapes et des défauts enzymatiques peuvent également survenir. Ces défauts conduisent à l'accumulation de divers intermédiaires, dont les porphyrinogènes et la protoporphyriene. Les patients atteints d'une des porphyries, comme la porphyrie aiguë intermittente (PIA), présentent des douleurs abdominales aiguës suivies de symptômes neurologiques, ou une photosensibilité, une hypersensibilité à la lumière, avec ou sans formation d'ampoules et de cicatrices. Les symptômes dépendent de la porphyrie spécifique et peuvent également se manifester ensemble. Les différents porphyres sont répertoriés :

- δ-Acide aminolévulinique déshydratase
- Porphyrie aiguë intermittente
- Porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Gunther)
- Porphyria cutanea tarda

- Porphyrie hépato-érythroïétique
- La coprophilie héréditaire
- Porphyria variegata
- Protoporphyrine érythroïétique

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.

Photosensibilité

La lumière du soleil se compose de lumière UV et de lumière visible de différentes couleurs. Les rayons du soleil pénètrent dans les cellules de la peau. Les rayons UV tannent la peau et peuvent également être nocifs (coups de soleil). La lumière visible n'a normalement aucun effet sur la peau chez l'homme. Chez les patients atteints de PPE, il y a une accumulation de protoporphyrine dans la peau. La protoporphyrine absorbe le rayonnement de la lumière violette, bleue et verte, provoquant une réaction chimique. En raison de cette réaction, la protoporphyrine endommage les cellules de la peau. Le résultat est une douleur, que l'on décrit comme une piqûre d'aiguille. Le système immunitaire est également activé, ce qui entraîne un gonflement et une rougeur de la peau. Les personnes atteintes de PPE sont donc très sensibles à ces couleurs de lumière, qui se produisent à la lumière normale du soleil. La lumière artificielle est parfois assez forte pour induire la même réaction.

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.

L'enzyme défectueuse ou manquante

Dans l'EPP, l'enzyme ferrochelatase (FECH) est moins active. Le FECH est l'enzyme qui convertit la protoporphyrine IX en hème, l'étape finale de la production d'hème. En raison du défaut du FECH, la protoporphyrine s'accumule dans les tissus et le sang.

La protoporphyrine s'accumule également dans la peau et provoque une photosensibilité.

Rareté

La PPE est une maladie rare, mais la porphyrie la plus courante. En Belgique, elle est présente dans 1 naissance vivante sur 75 000. La maladie se manifeste à peu près également chez les hommes et les femmes.

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 protoporphyrine neerslaat in de lever. Het is niet te voorspellen of een patiënt leverziekte zal ontwikkelen. Daarom moeten EPP patiënten regelmatig de leverfunctie laten controleren.

Symptômes

Les patients atteints de PPE présentent généralement une hypersensibilité douloureuse immédiate dès la première exposition au soleil dans l'enfance. La peau pique et brûle sur les zones exposées pendant ou peu après l'exposition au soleil. Cette réaction peut durer des heures ou des jours, selon l'intensité et la durée de l'exposition. En cas d'exposition prolongée, des rougeurs, des gonflements et des ecchymoses en forme de points (pétéchies) peuvent apparaître. En général, il n'y a pas de cloques.

L'exposition répétée entraîne un épaississement de la peau ou une surface coriace, généralement sur les mains et le visage.

Environ 20 % des patients développent des calculs biliaires (calculs pigmentaires de bilirubine). Certains patients (1 à 4 %) développent une maladie du foie, qui peut entraîner une insuffisance hépatique aiguë et fatale. Les maladies du foie sont causées par la protoporphyrine filtrée par le sang et déposée dans le foie. Il est impossible de prédire si un patient va développer une maladie du foie. C'est pourquoi les patients atteints de PPE doivent faire l'objet d'examen réguliers de la fonction hépatique.

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.

Diagnostic

D'ailleurs, le diagnostic est souvent oublié pendant longtemps, car les symptômes persistent entre 12 et 24 heures après l'exposition au soleil, puis disparaissent complètement si aucune autre exposition au soleil ne suit. Si une hypersensibilité à la lumière du soleil a été établie, la réaction cutanée douloureuse caractéristique sans cloque peut être à l'origine de la suspicion de PPE. Des tests diagnostiques peuvent alors être utilisés pour déterminer si le niveau de protoporphyrine dans les globules rouges et le plasma sanguin est élevé. Afin de savoir quel type de protoporphyrine est présent, il faut mesurer la réaction à la lumière (fluorescence) de cette molécule photosensible. Le taux de protoporphyrine peut également être élevé dans les selles. Enfin, l'activité de la FECH dans un échantillon de tissu (sang) peut également être déterminée.

L'anomalie spécifique du gène peut être déterminée à l'aide de tests génétiques. Ensuite, les autres membres de la famille peuvent également être contrôlés pour vérifier le statut de porteur ou la présence d'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.

Traitement

Le PPE est incurable. La principale préoccupation est d'éviter et de protéger de la lumière du soleil. Les patients atteints de PPE étant hypersensibles à la lumière visible, un écran solaire ordinaire, contre les rayons UV, n'offre aucune protection. Il existe des crèmes et des filtres spéciaux qui protègent contre la lumière violette/bleue, mais la meilleure protection est celle des vêtements. Les patients atteints de PPE doivent porter des pantalons longs, des manches longues, des gants (fins) et une protection de la tête toute l'année.

La fonction hépatique doit être testée régulièrement en raison du risque de complications. Une échographie de l'abdomen permet de détecter les calculs biliaires.

Certains patients montrent une meilleure tolérance à la lumière lorsqu'ils prennent un supplément de bêta-carotène. Cependant, l'effet exact du bêta-carotène n'est pas clair et il n'est pas efficace chez tous les patients.

Un nouveau développement se concentre sur le médicament Afamelanotide. Ce produit stimule la production de pigment dans la peau et améliore ainsi la tolérance à la lumière. L'afamélanotide est actuellement encore en phase de test. Le fabricant prévoit d'obtenir l'approbation de ce produit à la fin de 2010 afin de le commercialiser sous le nom de Clinuvél. L'intention est d'appliquer de petites quantités de cette substance sous la peau au moyen d'un implant spécial. L'agent se répandra alors rapidement à travers toute la peau.

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.

Hérédité

Le PPE est héréditaire. Cela signifie que les personnes atteintes de la maladie, avec l'anomalie héréditaire que provoque le PPE, naissent... Dans la plupart des cas, les deux parents ne souffrent de rien. On ne sait pas encore très bien comment

fonctionne l'héritage du PPE. Il semblerait que cela se produise de différentes manières, selon la mutation spécifique. Les formes possibles d'héritage sont autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou dues à une nouvelle mutation.

Autosomique dominant

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et est divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales (autosomes) par cellule, tandis que la 23e paire est déterminante pour le sexe et diffère entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y. Cette maladie métabolique hérite parfois d'une "dominante autosomique".

Autosomique signifie que le gène anormal se trouve sur l'un des 22 chromosomes normaux. Les garçons et les filles peuvent être malades. En outre, un gène anormal est déjà à l'origine de la maladie (dominant). Dans ce cas, le gène normal ne compense pas suffisamment. Un enfant atteint d'une maladie autosomique dominante a hérité d'un gène anormal pour une certaine enzyme d'un de ses parents. Ce parent est également atteint de la maladie elle-même. Une personne atteinte d'une maladie autosomique dominante a 50 % de chances d'avoir un enfant atteint de la même maladie.

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.

L'EPP est généralement une version plus faible du gène normal qui s'oppose au gène anormal. Cette version plus faible est présente chez environ 10 % des personnes et, combinée à un gène sain, n'a aucun effet sur la production d'enzymes. Lorsque le gène aberrant est combiné avec la version plus faible du gène normal, l'enfant contracte la maladie. La probabilité qu'un patient atteint de cette forme de PPE ait un enfant atteint de la même maladie est d'environ 1 sur 40.

Autosomique récessif

Autosomique signifie que le gène aberrant se trouve sur l'un des 22 chromosomes communs. Les garçons et les filles peuvent être malades. En outre, un gène anormal sur l'un des deux chromosomes est subordonné au gène normal sur l'autre chromosome (récessif), qui dans ce cas compense. Le gène normal assure que l'enzyme nécessaire y est suffisamment produite. Cela arrive à un "porteur sain", qui ne contractera donc pas la maladie. Un enfant atteint de la maladie a deux gènes anormaux et n'a pas le gène normal. De ce fait, l'enzyme n'est pas ou insuffisamment produite. Un enfant atteint d'une maladie métabolique a hérité d'un gène anormal de ses deux parents.

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.

Les parents ne sont pas malades, mais sont porteurs du gène anormal. Par conséquent, elles ont 25 % de chances (1 sur 4) d'avoir un enfant atteint de la maladie à chaque grossesse. Elles ont également 75 % (3 sur 4) de chances d'avoir un enfant qui ne soit pas malade. Deux tiers de ces enfants, tout comme les parents, seront des porteurs sains. Ces enfants ne peuvent transmettre la maladie que si leur partenaire présente également la même anomalie dans son ADN.

La mutation de novo

Lorsque les patients contractent la maladie en raison d'une nouvelle mutation dans le gène (de novo), la mutation provient du patient lui-même, et n'est donc pas héritée des parents. Cette forme d'hérédité se produit chez certains patients atteints de PPE qui développent la maladie plus tard dans leur vie.