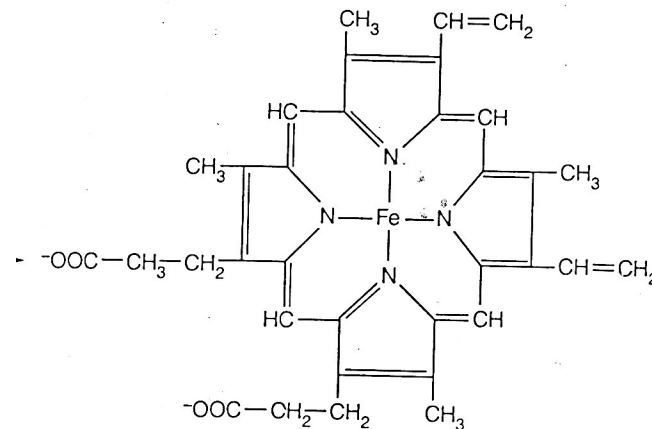


Nedbrytning och syntes av hem



(c) Ferroprotoporphyrin (heme)



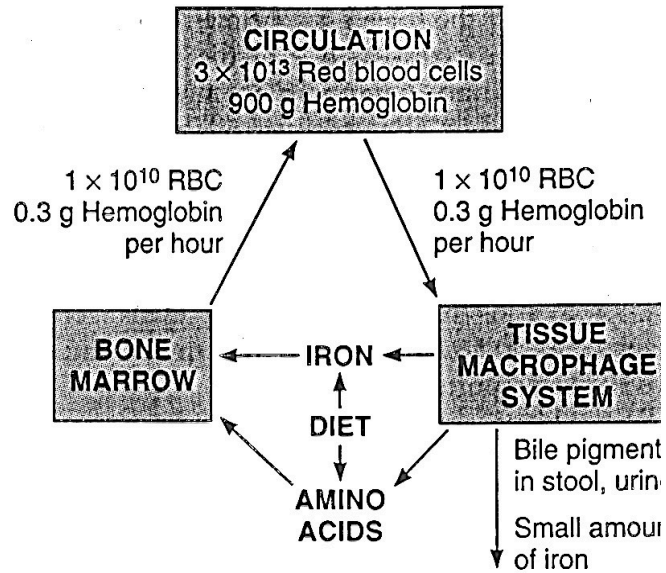
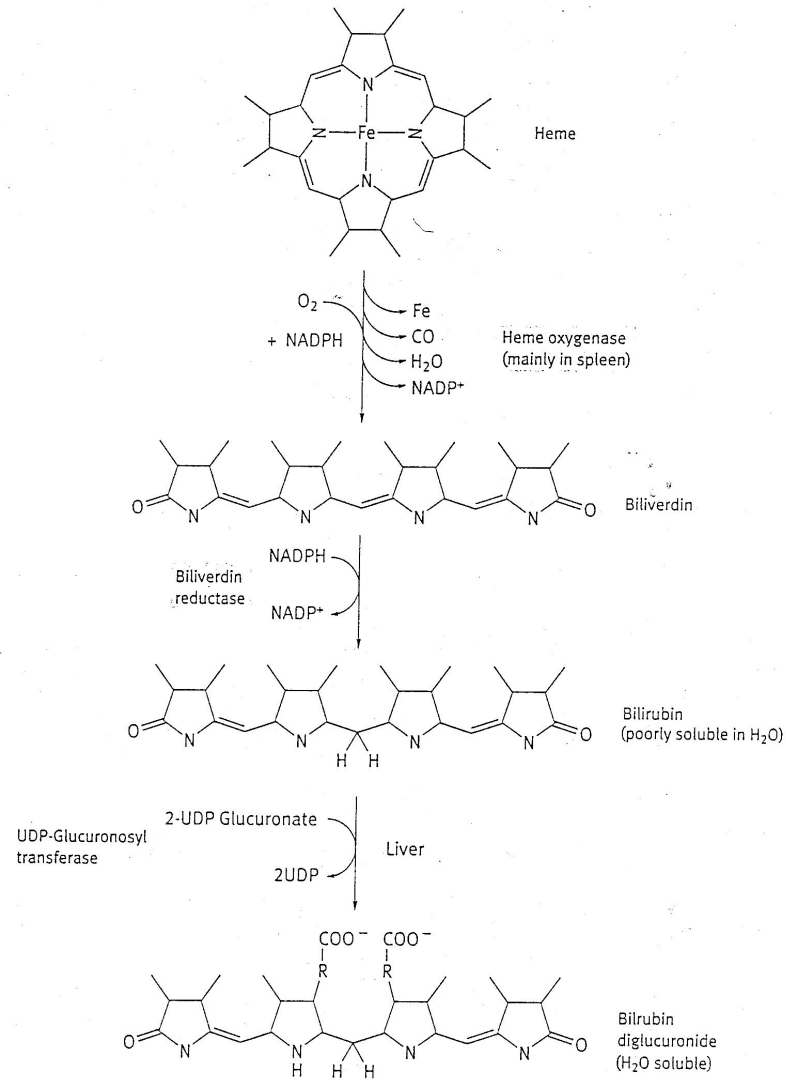


Figure 27-16 Red cell formation and destruction.
RBC, red blood cells.



Nedbrytning av hem



Ikterus etiologi

Prehepatisk

- oftast hemolys

Nedbrytningen av erythrocyter är större än vad levern klarar att konjugera. Icke-konjugerat bilirubin ansamlas, särskilt i CNS. Vanligt hos nyfödda, UV-behandling i lättare fall.

Hepatisk

Ger en ansamling av både konjugerat och icke-konjugerat bilirubin.

- virushepatiter
- autoimmuna sjukdomar
- cirrhos
- Gilberts syndrom

Extra/posthepatisk

Ger en ansamling av konjugerat bilirubin

- Gallvägsobstruktion: gallsten eller tumör



För att analysera orsaken till ikterus kan man tillsätta färgreagens till ett prov plasma.

Konjugerat bilirubin ger ett direktomslag - tyder på post-hepatisk orsak.

Icke-konjugerat måste lösas från albumin med metanol innan det ger ett färgomslag (indirekt reagerande) - tyder på pre-hepatisk orsak.

Konjugerat bilirubin = direktreagerande

Icke- konjugerat bilirubin = indirektreagerande

Referensintervall: 5 - 25 $\mu\text{mol/L}$

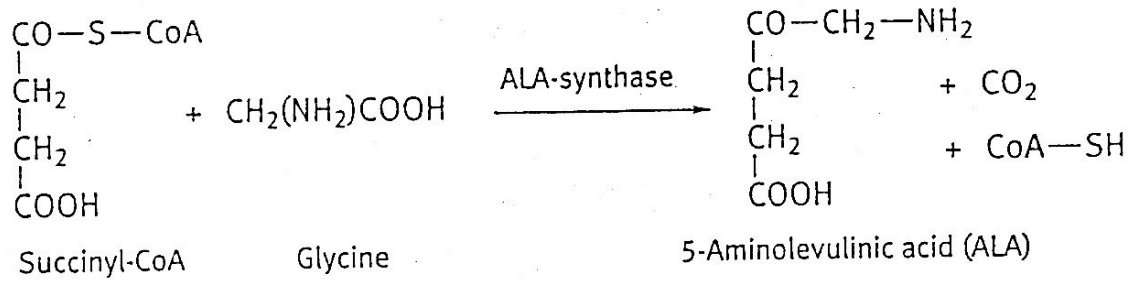
Nyfödda och prematura barn har högre värden.



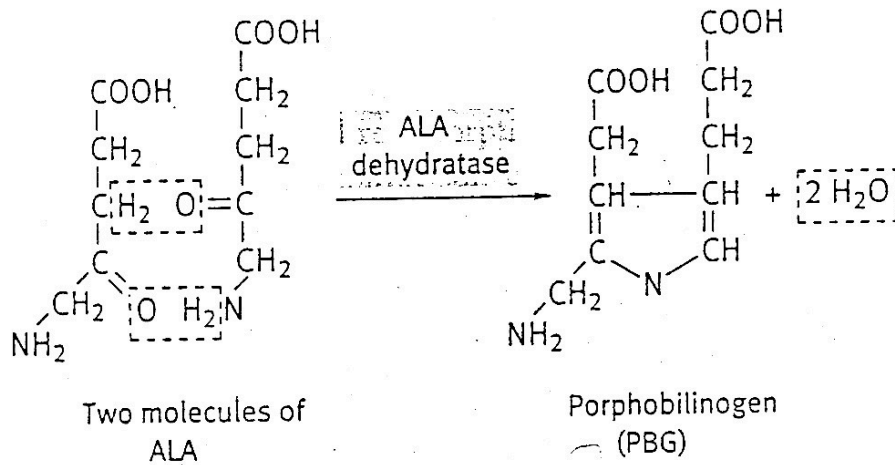
Syntes av heme

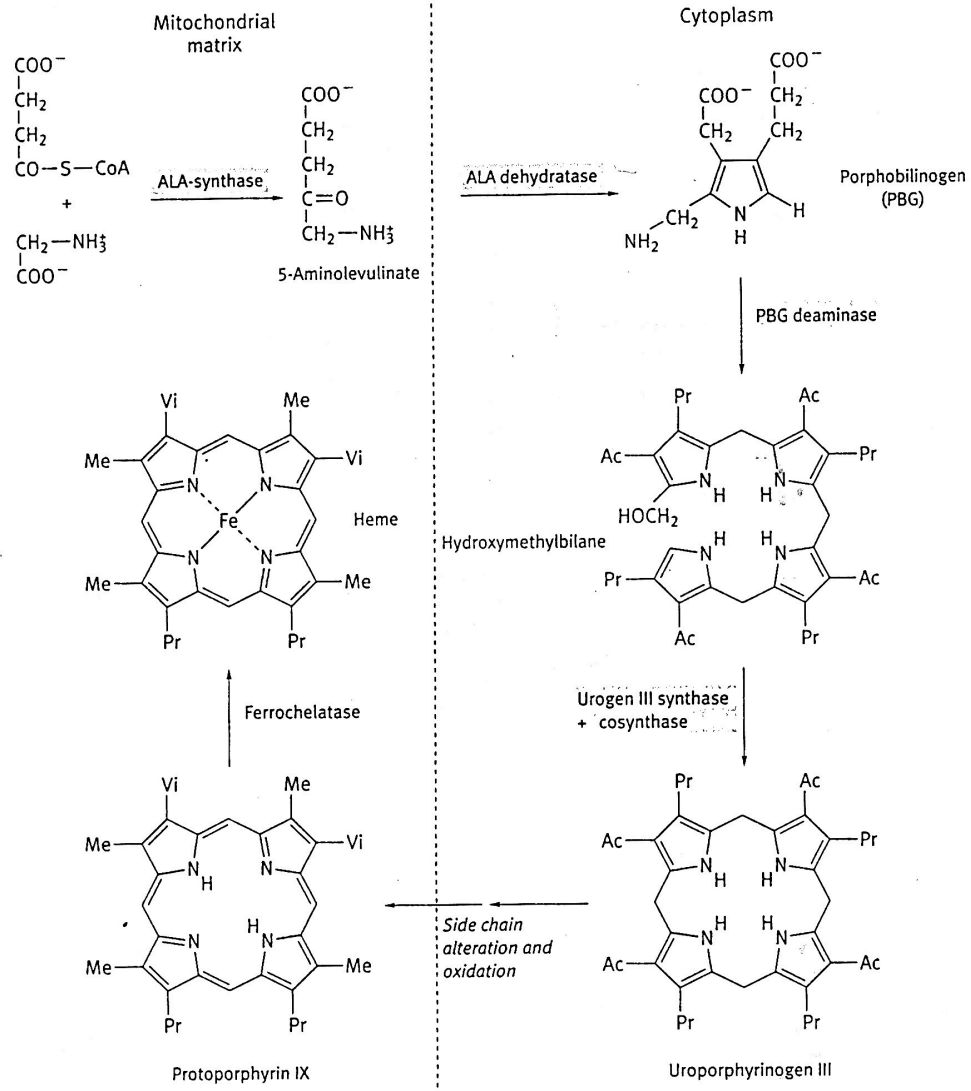


Step 1

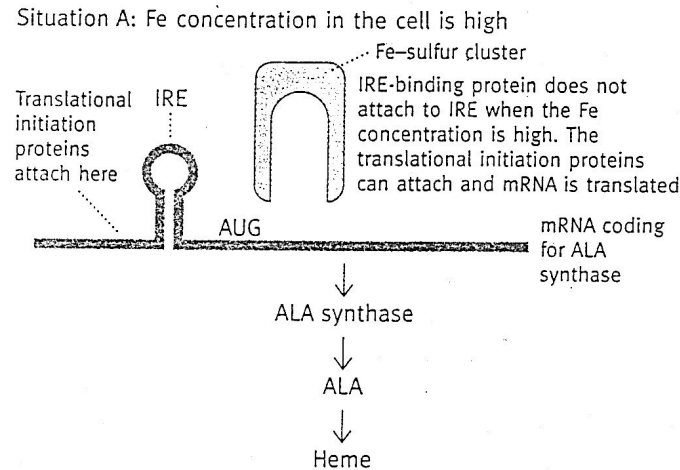


Step 2





Hemsyntes beror på cellens järninnehåll – påverkar translationen av mRNA för ALA syntas



Situation B: Fe concentration in the cell is low

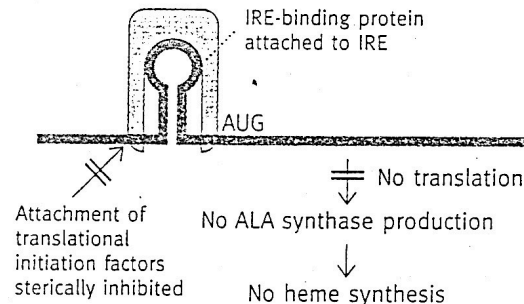


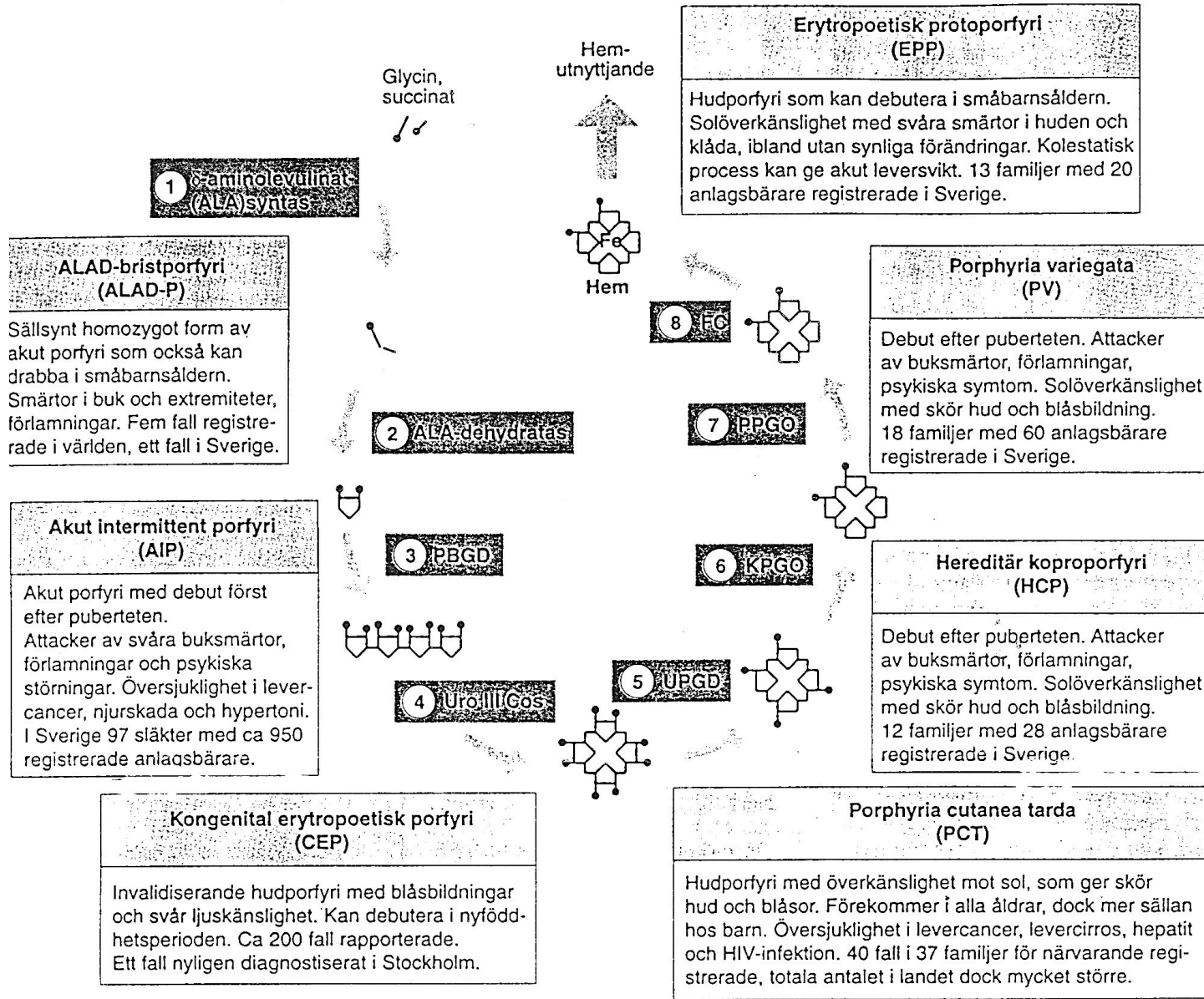
Fig. 27.8 Diagram of heme synthesis control by Fe levels in the red blood cell. The regulatory mechanism presumably depends on the ALA synthase having a short half-life in the cell so that, once synthesis of the enzyme stops, heme synthesis stops shortly afterwards. The enzyme is known to be unstable in reticulocyte lysates *in vitro* and presumably is so in red blood cells. The question of how Fe levels in the cell are controlled is dealt with separately. IRE, Iron-responsive element, a stem loop structure in the mRNA. When the IRE-binding protein attaches to the IRE, it probably sterically inhibits the attachment of the translational initiation proteins. Binding of Fe to the IRE-binding protein abolishes its affinity for the IRE.



Porfyriskjukdomar

- samlingsnamn för åtta ärftliga sjukdomar, orsakade av mutationer i de enzymer som medverkar vid bildandet av heme





Erythropoetisk protoporfyri (EPP)

Hudporfyri som kan debutera i småbarnsåldern. Solöverkänslighet med svåra smärtor i huden och klåda, ibland utan synliga förändringar. Kolestatisk process kan ge akut leversvikt. 13 familjer med 20 anlagsbärare registrerade i Sverige.

Porphyria variegata (PV)

Debut efter puberteten. Attacker av buksmärtor, förlamningar, psykiska symtom. Solöverkänslighet med skör hud och blåsbildning. 18 familjer med 60 anlagsbärare registrerade i Sverige.

Hereditär koproporfyrin (HCP)

Debut efter puberteten. Attacker av buksmärtor, förlamningar, psykiska symtom. Solöverkänslighet med skör hud och blåsbildning. 12 familjer med 28 anlagsbärare registrerade i Sverige.

Porphyria cutanea tarda (PCT)

Hudporfyri med överkänslighet mot sol, som ger skör hud och blåsor. Förekommer i alla åldrar, dock mer sällan hos barn. Översjuklighet i levercancer, levercirros, hepatit och HIV-infektion. 40 fall i 37 familjer för närvarande registrerade, totala antalet i landet dock mycket större.

ALAD-ristporfyri (ALAD-P)

Sällsynt homozygot form av akut porfyri som också kan drabba i småbarnsåldern. Smärtor i buk och extremiteter, förlamningar. Fem fall registrerade i världen, ett fall i Sverige.

Akut intermitterent porfyri (AIP)

Akut porfyri med debut först efter puberteten. Attacker av svåra buksmärtor, förlamningar och psykiska störningar. Översjuklighet i levercancer, njurskada och hypertoni. I Sverige 97 släkter med ca 950 registrerade anlagsbärare.

Kongenital erythropoetisk porfyri (CEP)

Invaliderande hudporfyri med blåsbildningar och svår ljuskänslighet. Kan debutera i nyföddhetsperioden. Ca 200 fall rapporterade. Ett fall nyligen diagnostiserat i Stockholm.



Akut intermittent porfyri (AIP) är den vanligaste porfyriformen i Sverige och kan ge buksmärtor, symtom från nervsystemet och ibland psykiska symtom. På lång sikt kan även lever och njurar skadas.

Förekomsten i Sverige är uppskattad till 10 per 100 000 invånare, vilket innebär att det i hela landet finns cirka 1 000 personer med en mutation. Akut intermittent porfyri förekommer i hela världen men har i Sverige tidigare räknats som en Norrlandssjukdom, eftersom den högsta förekomsten funnits i Norrbotten och Västerbotten. Antalet anlagsbärare kunde på vissa orter där vara så högt som en på 200 eller till och med en på 50 invånare.



Akut intermittent porfyri orsakas av en mutation i genen *PBGD* på kromosom 11 (11q23.3) som kodar för enzymet porfobilinogendeaminas (PBGD).

I vissa situationer behöver cellen påskynda produktionen av hem så mycket att det defekta enzymsteget inte längre hinner med. Då ansamlas PBG (porfobilinogen) och ALA (aminolevulinsyra). Ansamling av PBG kan rödfärga urinen, medan ALA anses ge upphov till skador på nervsystemet. Vad som ligger bakom de långsiktiga skadorna på lever och njurar är oklart.

Vissa läkemedel och könshormoner, alkohol, lösningsmedel, fysisk eller psykisk stress samt fasta och infektioner ökar leverns behov av hem, och därmed dess uppbyggnadshastighet, så att PBGD-steget riskerar att överbelastas.



En ny läkemedelskandidat, givosiran, baserad på RNA-interferens (siRNA) mot ALAS1 har nu prövats på patienter med akut intermittent porfyri. Givosiran adresseras selektivt till levern genom liganden N-acetylgalaktosamin via asialoglykoproteinreceptorn

Läkartidningen - Lovande resultat för ny behandling mot akut porfyri

<http://www.lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Nya-ron/2019...>

Läkartidningen

Lovande resultat för ny behandling mot akut porfyri

Eliane Sardh, överläkare, PF endokrinologi

Pauline Harper, överläkare; båda Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS) Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Läkartidningen. 2019;116:FML1
Lakartidningen.se 2019-04-05

Egenreferat. Akut intermittent porfyri är den vanligaste formen av akut hepatisk porfyri med genetisk defekt i hemsyntesens tredje steg. Vid induktion av hemsyntesens första enzym, delta-aminolevulinsyrasyntas 1 (ALAS1), ansamlas neurotoxiska intermediärer, aminolevulinsyra (ALA) och porfobilinogen (PBG), vilket kan orsaka allvarliga, potentiellt livshotande akuta attacker av buksmärta, illamående, kräkningar och förlamningar. Patienter som lider av akuta attacker behandlas med en infusion av hemin. För patienter med återkommande akuta attacker används ibland förebyggande heminbehandling som kräver ständig sjukhusvård, ger specifika biverkningar och nedsatt livskvalitet. I denna grupp är levertransplantation ett alternativ.

En ny läkemedelskandidat, givosiran, baserad på RNA-interferens (siRNA) mot ALAS1 har nu prövats på patienter med akut intermittent porfyri. Givosiran adresseras selektivt till levern genom liganden N-acetylgalaktosamin via asialoglykoproteinreceptorn. Den kliniska prövningen har genomförts i ett nära, flerårigt samarbete med Porfyricentrum Sverige (CMMS, Karolinska universitetssjukhuset), som också rekryterat majoriteten av patienterna.

Studien bestod av tre delar: del A och B var randomiserade, enkelblindade och omfattade 23 patienter vilka erhöll en eller två doser givosiran. Del C var randomiserad, dubbelblindad och omfattade 17 patienter med återkommande akuta attacker vilka erhöll givosiran i upprepade doser under en 6 månader lång behandlingsperiod. De flesta rapporterade biverkningar var lindriga eller måttliga, och ingen tydlig koppling sågs mellan biverkningar och läkemedelsdos. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 6 patienter, inklusive ett dödsfall som inte bedömdes ha orsakats av givosiran.

I del A och B bekräftades en dosberoende nedreglering av ALAS1 och motsvarande reduktion av ALA och PBG. Hos de patienter med återkommande akuta attacker som erhöll givosiran minskade antalet akuta attacker med upp till 79 procent, och behovet

Mer info:

<https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/akut-intermittent-porfyri/>

