

KONJENİTAL ERİTROPOİETİK PORFİRİYA

Erdem Alptuna*

Mehmet Selçuki**

Nihat Sipahi***

Eritropoietik porfiriya (KEP) veya Günther hastalığı nadir görülen konjenital bir hastalıktır. Işığa karşı duyarlılığın çok belirgin oluşu ve aşırı porfirinüri bu hastalığın hepatik porfiryalar ile karıştırılmasına neden olmaktadır (4). Bu derlemede hastalığa özgü özellikler üzerine eğilinerek diğer porfiryalardan nasıl ayırdedilebileceği anlatılacaktır.

Günther hastalığının tanısı fotosensitivite ve porfirinüri özellikleri nedeniyle literatürde karmaşaya yol açmıştır. 1954 yılına kadar konjenital ışığa duyarlı porfiriya adıyla yapılan yayınların bugünkü görüşe göre incelenmesi bu hastalıklardan ancak 34 ünün bugün derlediğimiz KEP olduğunu açığa çıkarmıştır (15). Bunlara 1964 yılına kadar 26 olgu ilâve olmuştur (8). Bütün bunlar hastalığın ne kadar seyrek görüldüğünü göstermektedir.

İlk yayınlarda KEP'in erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmişti. Fakat bu vak'aların porfiriya kutanea tarda ile karıştırılmış olması olasılığı vardır. Seks ayırımı bakımından incelenirse KEP olduğu kesinleşen 60 hastanın 28 inin kadın 32 sinin erkek olduğu görülür (18).

Hastalık hemen her ırkta görülmektedir. Beyaz ırkta, Japon, Bantu, Sudanlı ve Hintli çocuklarda bulunabildiği kaynakların incelenmesinden anlaşılmaktadır.

KLİNİK

KEP'in varlığını düşündüren ilk belirti, içinde porfobilinojen (PBJ) artışı olmayan fakat bolca üroporfirin içeren kırmızı idrar çıkışıdır. Bu olay doğumda veya nadiren daha geç devrelerde saptanır. Hernekadar porfirinüri her zaman olmakta isede, atılan porfirinin miktarı ve buna bağlı olarak idrarın kırmızı rengi günlük veya mevsimsel ciddi dalgalanmalar gösterir. Yaz aylarında görülen aktif fotodermatit periodları hariç bazı vakalarda idrarın rengi açık olabilir. Bazıla-

* Gastroenteroloji Doçenti

** A.Ü.T.F. Beyin-Cerrahisi Kl. Asistanı

*** A.Ü.T.F. Gastroenteroloji Kl. Profesörü

rında ise oransal olarak fazla ve sabit miktarlarda üroporfirin atılımı uzun zaman devam etmektedir.

Fotosensitivite neonatal periyotta yoktur, ancak zaman ilerleyip güneş ışığında kalınan süreler arttıkça birinci yaş içerisinde belirgin hale gelir. Yüzde, el sırtlarında ve vücudun güneş ışığı ile karşı karşıya kaldığı diğer yerlerde büllöz veya veziküler erupsiyonlar ortaya çıkar. Veziküller, bazen kırmızı refle veren seröz bir sıvı ile doludur, geç iyileşir ve iyileştikleri yerde çökük, pigmente bir sikatris bırakırlar. Enfekte büller genellikle ülsere olur, özellikle parmak uçlarında, kulaklarda, burunda ve göz kapaklarında sikatris ve deformitelere yol açarlar. Yıllarca bir çok kereler tekrar eden bu olay yüzün kontraksiyonuna, kulak ve parmaklarda doku kayıplarına neden olur. Bazı vakalarda ise deri belirtileri nisbeten daha hafif geçer ve çok az sikatris bırakır. Hastaların bir kısmında splenektomiyi takiben fotosensitivitede ve idrarla atılan porfirin miktarında azalma görülmüştür. İlginç olarak bu çocuklardan bir tanesinde splenektomi ışığa karşı aşırı duyarlılığın tamamen kaybolmasına neden olmuştur (1).

Hipertrikozis bu hastalarda sık görülen bir bulgudur. Lanugoya benzeyen sarı tüyler yüzü ve ekstremiteleri kaplar (4). Çocukluk çağı ve kalıcı dişler ise kırmızı veya kahverengimsi bir renge bürünür (eritrodontia) (4). Eritrodontia her vakada belirgin olmazsa da ultraviyole ışığı altında dişler daima kırmızı floresans gösterirler. Porfirinin gelişmekte olan dişlerde ve kemiklerde toplanmasının porfirinin kalsiyum ve fosfata olan fiziksel affinitesi nedeniyle olduğuna inanılmaktadır. Bebeklik çağı dişlerinde bile porfirin görülmesi metabolik bozukluğun fetal hayat sırasında da var olduğunu göstermektedir.

Hastalığın hemen hemen sabit diğer bir özgesi de splenomegalidir. Splenomegali neonatal dönemde farkedilmeyebilirse de hasta büyüdükçe barizleşir (15). Buna karşın bazı hastalarda dalak erken çocukluk döneminde büyür fakat sonraları palpe edilemeyecek kadar küçülür (2). Diğerlerinde ise splenomegali hiç bulunmaz. Splenomegalinin hiç görülmemesi veya dalağın sonradan normal büyüklüğüne dönmesi eritrosit ömrünün normal oluşu ve hemolitik aneminin yokluğuyla izah edilebilir. Diğer porfiryalarda görülen hipertansiyon, abdominal ve nörolojik belirtiler KEP da görülmez.

LABORATUVAK

Bildirilen vakaların çoğunluğunda normokrom anemi, retikülosit ve normoblastlarda artma, kemik iliğinde normoblastik hiperplazi ve fekal ürobilojen artımında artma ile karakterli hemolitik aktivite artışı vardır (15). Birçok hastada hemoliz sonuçları büyük miktarlarda artan eritrosit üretimi ile karşılanmaktadır. Yinelenen transfüzyonlara gereksinime duyan veya erken ölümlere yol açan ağır anemi yalnız çok küçük bir grup hastada görülür (18).

Bildirilen bütün olgulara karşın KEP de belirgin bir hemolitik aneminin varolduğu hususu tartışmalıdır. Bunun nedeni çeşitli hastalardan elde olunan sonuçların birbiriyle zıt ve bazen bağdaşmaz sonuçlar vermesidir. Bazı hastalarda eritrosit yaşama müddeti kısalmış olarak bulunurken diğçerlerinde sonuçlar bunu desteklememiş, bir kısım hastada ise eritrosit ömrü hastalığın çeşitli evrelerinde değişik sonuçlar vermiştir. Çelişkili görülen bu sonuçlar hemolitik komponentin hastalığın bir devresinde görülmesi ve diğçerlerinde görülmemesi ile açıklanmıştır. Nitekim 25 yıllık yaşamı boyunca hemolitik aneminin defalarca gösterildiği bir vak'ada (2) Gray ve ark. (3) hastadaki eritrositlerin yarısının yaşam sürelerinin ortalama 20 günden daha az buna karşın bir kısmının 40-70 gün bir kısmının da 110-120 gün arasında olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın yapıldığı sırada aneminin varlığı, retikülositoz, perifer kanında normoblastlar ve fekal ürobilinojen atılımında artış nedeniyle hastanın hemolitik kriz devresinde olduğuna karar verilmiştir. Daha sonra retikülosit sayısı normale döndüğünde yapılan bir başka çalışma sonucunda eritrositlerin bir çoğunun yaşam sürelerinin ortalama 80 günden fazla olduğu yalnız küçük bir grup eritrositin yaşam süresinin 30 ile 80 gün arasında olduğu gözlemlendi. Tüm bu sonuçlar N¹⁵ glisin verildikten sonra dolaşan hemoglobinin N¹⁵ içeriğine göre değerlendirilmiştir. Ancak dolaşan eritrositlerin yaşam sürelerinin hesaplanmasında kullanılan bu yöntemin sınırlılığı unutulmamalıdır.

Yukarıda anlatılan bulgular her vak'ada bulunmasına rağmen hemolizin intermitan olduğunu ve bazen de iyi anlaşılmayacak kadar hafif olabileceğini göstermektedir.

Boyanmamış kemik iliği preparatlarının floresan mikroskopunda incelenmesi ile çekirdekli eritrositler yoğun porfirin konsantrasyonu gösterirken retikülositlerde konsantrasyon daha düşüktür. Normoblastlarda porfirinin bir çoğu nükleusun içinde veya yüzeyinin hemen üzerinde bulunur (15,16). Bir çok hastada değişik matürasyon evrelerindeki normoblastların bir kısmında ve retikülositlerde porfirin varlığı gösterilememiştir (16). Ancak başka bir çalışmada floresansın yaşlı normoblastlara özgü olduğu ve olgunlaşmanın bu evresindeki her hücrede görüldüğü belirtilmektedir (16). Bundan da öte, floresans veren normoblastların morfolojik anomali gösterdikleri çekirdeklerinde bir veya birden çok inklüzyon bulundukları saptanmıştır. Bu inklüzyonlar benzidin ile koyu renkli boyanırlar ve 400 nm bandında kuvvetli bir absorpsiyon gösterirler (15,16). Bu nükleer anomali porfirin floresansı göstermeyen normoblastlarda yoktur. Elektron mikroskopik inceleme bu iki normoblast formunun nükleer yapıları arasında belirgin farklar bulunduğunu göstermiştir (16,18). Bazı normoblastlarda ve bazen de eritrositlerde porfirin kristali olması olası iğne şeklinde bazı oluşumların görüldüğü de bildirilmiştir (16).

Bu gözlemler iki ayrı eritropoietik hücre tipi bulunduğunu ve bunlardan sadece birinde porfirin metabolizmasının belirgin bir bozukluk gösterdiğini düşündürmektedir (15). Ancak iki ayrı prototip hücrenin varlığı KEP genetiği ile bağdaşmamaktadır.

Hemolizin arttığı gösterilebildiği vak'alarda fekal ürobilinojen atılımının da arttığı anlaşılır (16). Atılan safra pigmentinin büyük bir kısmının dolaşan yetişkin eritrositlerdeki hemoglobin yıkımının ürünü olmadığı bilinmesi önemlidir (3). Gerçi normal kişilerde fekal ürobilinojenin % 70-80 i normal hayatlarının sonunda yıkılan eritrositlerden kaynaklanmaktadır ama bu eritropoietik porfiriyaya uygulanamaz (3). En az % 31 oranında hatta bir hastada % 80 oranında atılan ürobilinojen dolaşan hemoglobinden daha başka kaynaklardan gelmektedir.

KEP de atılan fekal ürobilinojenin kaynağı kemik iliğinde veya dolaşıma geçtikten hemen sonra yıkılan eritrositlerdir (yetersiz eritropoiezis). Ferrokinetik çalışmaların sonuçları bu bulguları doğrulamaktadır (8). Ürobilinojenin fazla yapılması ve salgılanmasından karaciğer sorumlu değildir zira N⁵-ALA ie yapılan hepatik ürobilinojen sentezi çalışmaları normal sınırlar içerisinde bulunmuştur (13).

KEP hastasının idrar rengi içerdiği porfirin miktarına bağlı olarak açık pembe'den koyu kırmızı ve kahverengiye kadar değişebilir. Günlük porfirinüri miktarı 500 mg a erişebilmektedir (4,5). İdrarda koproporfirinler de bulunur (1,5,16). Üriner porfirin'lerin çoğu tip I izomeridir ancak bazen üroporfirin III atılımında da artış görülür (5). Koproporfirin I in koproporfirin III e oranı 99:1 gibi büyük bir sayıya erişebilir (1).

Feçesde koproporfirin miktarı her zaman yüksektir (1,4,5). Buna karşın üroporfirin içeriği azdır (1). Koproporfirinin büyük bir kısmı tip I izomeridir fakat küçük miktarda koproporfirin II de gösterilmiştir. Protoporfirin IX un feçesle atılım miktarı genellikle belirgin bir artış göstermez.

Üro ve koproporfirinlerin plazma düzeyleri değişiktir. Bunlar normoblastların nukleuslarını içeren hücre dışına atılmış porfirinden ve ayrıca dolaşıma katıldıktan sonra harabolan eritrositer seri hücrelerinden oluşur. Dolaşımdaki eritrositlerde en yüksek konsantrasyona erişen porfirin cinsi üroporfirin I olanıdır. Porfirin'lerin en yüksek konsantrasyonları kemik iliğinde bulunur. Kristalize şeklindeki üroporfirin I iğne aspirasyonu ile kemik iliğinden elde edilmiştir.

KEP lı hastaların eritrositlerinde, kan idrar ve feçeslerinde varolan üro ve koproporfirinlerin yoğunlukları günlük ve hatta mevsimlere bağlı değişiklikler gösterir. Bunun birincil nedeni eritropoietik aktivitenin derecesidir ve bu da hemolizin durumuna bağlıdır. Yinelenen transfüzyonlarla eritropoiezinin baskı altına alınması hem eritrositlerdeki ve hem de plazmadaki porfirin yoğunluğunu belir-

gin şekilde azalır. Buna paralel olarak porfirin atılımı idrar ve feçesde de düşer. Eritrosit volümünün deneysel yollardan azaltılması bunun tersi bir etki yaratır. Benzer şekilde hematin infüzyonu da eritrositlerdeki, plazma ve idrardaki üroporfirin konsantrasyonunu azaltır. Bütün bu olayların nedeni kemik iliği ve kandaki eritrositer seri hücrelerinde ALA sentetazın feed-back mekanizmasının baskılanmasıdır.

Metabolik Bozukluğun Tabiatı :

Bu hastalıktaki metabolik bozukluğu değerlendirmek için normal veya artmış bir üroporfirinojen III hızı ile artmış üroporfirin I atılımını gözönüne almak lazım gelir (12). Hemoglobinin yapımının artması hemolitik duruma karşı gelişen bir yanıt olarak değerlendirilmelidir.

Bu bölümde daha önce de tartışıldığı gibi üroporfirinojen III den önce PBJ nin tüme varımı iki enzime gereksinim gösterir : 1. üroporfirinojen I sentetaz (URO I sentetaz) ve 2. Üroporfirinojen kosentetaz (URO kosentetaz). URO I sentetaz PBJ i üroporfirinojen I e çevirir, ko-sentetaz ise reaksiyonu üroporfirinojen II ortaya çıkacak şekilde değiştirir. URO I sentetaz ve URO II kosentetaz arasındaki ilişkinin tam olarak bilinmemesine dayanılarak KEP daki porfirin metabolizması değişikliklerini izah edecek iki değişken mekanizma düşünülmüştür. Bunlardan birincisi Watson ve ark. ları tarafından ortaya atılmış olup ya ALA sentetaz veya URO I sentetaz aktivitelerinde genetik olarak primer bir artış olduğunu ileri sürer (17). İkinci mekanizma ise URO III sentetazda primer bir bozukluk olduğudur ve bu bozukluk genetik bir kusur sonucu gelişir (9). Şimdi bu iki hipotezi ayrı ayrı inceleyelim.

Watson ve ark. larının ileri sürdüğü bozuklukların her ikisinde metabolik akımı artırır (17). Bu otozomal resessif bir kalıtım sonucu ya da düzenleyici gende bir mutasyon sonucu yahut ALA sentetaz veya URO I sentetaz enzimlerinde aşırı aktivite oluşması sonucu görülür. Dokularda ALA birikintisinin azlığı, buna karşın idrarla ALA atılımının fazlalığı ALA sentetaza kıyasla URO I sentetazın daha aktif olduğunu gösterir (10). Öngörülen bu defektin sonucunda URO III kosentetazın üstesinden gelebileceğinden daha çok miktarda bir ara ürün oluşur. Böylece üroporfirinojen I izomerinin tip III izomere oranı artacaktır (11). Bu hipotez bu şekilde sadece üroporfirin I in fazla yapımını açıklamakla kalmamakta aynı zamanda idrarla üroporfirin III atılımının artmasını ve hemoglobinin sentezi kapasitesinin bozulmasını da açıklamaktadır. URO II kosentetaz aktivitesindeki azalma da bu yöntemle açıklanabilir çünkü sentetazın inaktif olması kosentetazın porfiryalı eritrosit hemolizatlarını PBJ ile inkübe etmenin hem üroporfirin I ve hem de III ün yapımını arttırdığı şeklindeki bulgulara da uygundur (12).

İkinci mekanizma olarak düşünülen URO III kosentetazdaki primer bozukluk, bu enzim normalde «fazla miktarda» olduğu için karışıklık yaratmaktadır. Bu durumda kosentetaz aktivitesindeki azalma hemoglobin sentezini belirgin şekilde bozmaz (9). Kosentetaz eksikliği metabolik yolun hızında sekonder bir artma oluşturur veya eritrositer seri hücrelerinin olgunlaşma zamanını uzatır ve sonuçta bütün olgun eritrositlerin hemoglobin miktarının normal olmasıyla kompanse edilir (9,11). Bu düşünceyi desteklemek için araştırmalar yapan Levin ve ark. porfiryalı hastaların kan hemolizatları ve fibroblast kültürlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha az URO III kosentetaz aktivitesi içerdiğini bildirmişlerdir. (9,11). Kosentetaz aktivitesinin azalmış olmasının yapısal olarak gendeki bir mutasyon sonucu olarak geliştiği kabul edilmekle beraber bu kusurun genetik dayanağı bilinmemektedir. Porfiryalı hastaların enzimleri normallere göre ısıyla denatürasyona daha dayanıklıdır. Bu ve benzer bulgular hereditör porfiryanın bu örneğinde URO III kosentetazdaki genetik bozukluğun enzim yapısında değişik moleküler lezyonlar gösterdiğini düşündürmektedir.

Levin ve ark. larının ileri sürdükleri ve genellikle kabul edilen esas mekanizmanın dayanak noktası URO I sentetaz ve PBJ karışımındaki reaksiyonun sonucunda kosentetaz aktivitesinin giderek azalmasıdır (9,12). İn vitro olarak gözlenen bu reaksiyon in vivo düşünülecek olursa porfiryalı hastalarda azalmış olarak gözlenen URO III kosentetaz aktivitesinin primer genetik kusura mı yoksa kuvvetli sentetaz aktivitesi sonucu, zamanla gelişen kosentetaz inaktivasyonuna mı bağlı olduğu sorusunun açığa çıkartılması oldukça zor olacaktır (6,7). İleri sürülen her iki hipotez de sentetaz ve kosentetaz arasındaki dengesizliğe dayandırılmıştır. Ancak Levin konsentetaz aktivitesindeki mutlak azalmayı buna karşılık Watson ve ark. ları ise ALA ve URO I sentetazdaki hiperaktiviteyi olaydan sorumlu tutmaktadırlar. Her iki görüşte de hemolizin hızlanması ve dolayısıyla hem sentezine olan gereksinimin artmasının hastalığın klinik ve laboratuvar belirtilerini oluşturduğunu kabul edilmektedir. Yine aynı şekilde hematin infüzyonları porfirin yapımını ve atılımını azaltmaktadır. Henüz kesinlikle açıklanmamış olan konu ise tüm hücreleri kapsayan böyle bir genetik kusurun niye yalnız eritrositer seri hücrelerinde kendisini gösterdiğidir.

Yukarıda anlattığımız klasik KEP dışında bu hastalığın alışılmamış daha bir çok variantı yayınlanmıştır (7,14). Eriksen ve ark. larının yayını böyle bir olguyu içermektedir. Aynı zamanda Heilmeyer ve Clotten tarafından eritropoietik koproporfirya diye adlandırılan KEP olması olası bir variant da yayınlanmıştır (14).

KEP nin yanısıra birçok metabolik hastalıkta enzim düzeylerinin hücre içinde heterozigot ve homozigot bireylerde tayin edilmesiyle otosomal resessif karakteri ortaya çıkarılmıştır. Buna rağmen KEP de bu tip biyokimyasal araştır-

malar gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle ancak istatistiki analiz ve pedigri verilerine dayanılarak bu hastalığın genetik geçiş karakterinin açıklanması gerekmektedir. Bunlara dayanılarak denebilir ki KEP in vertikal geçişi gözlenmemiştir. Yapılan araştırmalar sonuç olarak genetik iletimin otozomal resessif olduğu kanısını kuvvetlendirmektedir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Hastalığın kesin tedavisi bugün için olası değildir. Semptomatik tedavi birçok hastanın yaşamlarını normallere yakın bir biçimde sürdürmesine yardımcı olacaktır. Semptomatik tedavi ise mümkün olan her çareye başvurarak hastayı güneş ışığından korumakla başarılı olabilir. Bunun yanısıra, yukarıda da belirtildiği gibi bazı hastaların hemolitik anemisi, fotosensitivite ve porfirinürileri splenektomiden fayda görmekte ve tamamen ortadan kalkmaktadır.

Hastaların büyük çoğunluğu daha çocukluk yaşlarında yaşamlarını yitirirler. Bunlardan olgun yaşa erişebilenlerde de özellikle yüz ve ellerde olmak üzere çeşitli eskarlar ve şekil bozukluk'arı görüür. Semptomatik sağıtımla başarılı geçen gebelikler ve fenotipi normal olan doğumlar bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1 - Aldrich RA ve ark. : Photosensitive or congenital porphyria with hemolytic anemia. Blood 6 : 685, 1951
- 2 - Garrod AE : Congenital porphyria : a postscript. Q J Med 5 : 473, 1936
- 3 - Gray CH : Isotope studies in porphyria. Br Med Bull 8 : 229, 1952
- 4 - Günther H : Handbuch der Krankheiten des Blutes und der bluthildenden Organe, kitabından zikren. Editör : Schittenhelm, Springer-Verlag, Berlin ,1955
- 5 - Heilmeyr LE ve ark. : Porphyria eritropoietica congenita Günther. Dtsch MedWochenschr 88 : 2449, 1963
- 6 - Heilmeyer L, Clotten R : Die congenitale erythropoietische Coproporphyrinurie. Dtsch Med Wochenschr 89 : 649, 1964
- 7 - Hofstad F, Eriksen L : Congenital erythropoietic porphyria with a hitherto undescribed porphyrin pattern. Acta Paediatr Scand 62 : 380, 1973
- 8 - Kramer S ve ark. : The anemia of erythropoietic porphyria with the first description of the disease in an elderly patient. Br J Haematol 11 : 666, 1965

- 9 - Levin EY : Comparative aspects of porphyria in man and animals. *Ann N Y Acad Sci* 241 : 347, 1974
- 10 - Levin EY : Erythropoietic porphyria ya cevap kısmında, *Ann N Y Acad Sci* 244 : 494, 1975
- 11 - Levin EY, Flyger V : Erythropoietic porphyria of the fox squirrel *Sciurus niger* *J Clin Invest* 52 : 96, 1973
- 12 - Miyagi K ve ark. : The activities of uroporphyrinogen synthetase and cosynthetase in congenital erythropoietic porphyria (CEP). *Am J Haematol* 1 : 3, 1976
- 13 - Nicholson DC ve ark : Isotopic studies of the erythropoietic and hepatic components of congenital porphyria and «erythropoietic» protoporphyria. *Clin Sci* 44 : 135, 1973
- 14 - Pain R ve ark. : Erythropoietic uroporphyria of Günther first presenting at 58 years with positive family studies. *Br Med J* 3 : 621, 1975
- 15 - Schmid R, Schwartz S, Sundberg D : Erythropoietic (congenital porphyrin) : A rare abnormality of normoblasts. *Blood* 10 : 4416, 1955
- 16 - Varadi S : Haematological aspects in a case of erythropoietic porphyria. *Br J Haematol* 4 : 270, 1958
- 17 - Watson CJ ve ark. : A suggested control gene mechanism for the excessive production of types I and III porphyrins in congenital erythropoietic porphyria. *Proc Natl Acad Sci USA* 52 : 478, 1964
- 18 - Weyer UA, Schmid R : The porphyrias, *Metabolic bases of genetic disease* adlı kitapta zikren *Chap : 50. Mc Graw Hill. London, 1978*