

Deze informatie is gebaseerd op de beste beschikbare evidentie en de consensus van een subgroep van porfyriespecialisten in het Europese Porfyrie Netwerk (EPNET). De originele versie werd geschreven door dermatoloog Dr R Katugampola, en omvat informatie en ervaring die voortkomt uit haar klinisch onderzoek waarbij zij meer dan 20 CEP patiënten geïnterviewd en onderzocht heeft.

Congenitale erythropoietische porfyrie (CEP)

Deze informatie dient om u te helpen meer over congenitale erythropoietische porfyrie (CEP) te begrijpen.

INHOUD

1. Wat is Congenitale Erythropoietische Porfyrie?
2. Hoe vaak komt CEP voor?
3. Wat zijn de kenmerken van CEP?
4. Hoe wordt CEP overgeërfd?
5. Hoe wordt de diagnose van CEP gesteld?
6. Kan de diagnose van CEP gesteld worden tijdens de zwangerschap?
7. Is er een remedie voor CEP?
8. Welke andere behandelingen zijn er beschikbaar voor CEP?
9. Zullen er nieuwe behandelingen voor CEP beschikbaar zijn in de toekomst?
10. Is er medicatie die CEP verergert?
11. Welke andere voorzorgen moeten CEP patiënten nemen?
12. Waar kan ik meer informatie krijgen over CEP?

1. Wat is Congenitale Erythropoietische Porfyrie?

Congenitale erythropoietische porfyrie (CEP), ook wel de ziekte van Günther genoemd naar de arts die deze beschreef in 1911, is een erfelijke ziekte en is de zeldzaamste onder de hoofdtypen van porfyrie. Bij CEP is de activiteit van een enzym, uroporphyrinogeen III synthase (UROS), zeer laag. Dit leidt tot een verhoogde productie van porfyrienen, type I isomeer porfyrienen genaamd, vanuit het beenmerg. Deze porfyrienen stapelen op in het lichaam, vooral in de rode bloedcellen, en veroorzaken problemen geassocieerd met CEP.

2. Hoe vaak komt CEP voor?

CEP is extreem zeldzaam. Aangezien het zo zeldzaam is, is het exacte aantal van mensen met CEP niet duidelijk. Geschat wordt dat ongeveer 1 in elke 2-3 miljoen mensen CEP hebben. CEP heeft op zowel mannen als vrouwen evenveel effect, en komt in elke etnische groep voor.

3. Wat zijn de kenmerken van CEP?

Mensen met CEP hebben mogelijks **niet alle** kenmerken die hier beschreven worden. Verschillende individuen kunnen een verschillende ernst van de ziekte hebben. Gewoonlijk toont de ziekte zich vlak na de geboorte of in de vroege kindertijd, maar soms komt de ziekte pas later tot uiting in de adolescentie of op jongvolwassen leeftijd.

- Rode urine is gewoonlijk het eerste teken dat opvalt bij pasgeboren baby's met CEP. Dit komt door de grote hoeveelheid aan porfyrienen dat uitgescheiden wordt in de urine. De intensiteit van roodheid van de urine kan variëren van dag tot dag.
- De huid is erg gevoelig aan licht, vooral dan aan direct zonlicht of intens artificieel licht, zoals het zeer heldere licht dat soms gebruikt wordt om baby's met geelzucht te behandelen. Dit zorgt er voor dat de huid fragiel wordt en blaren vormt of verzweert. Dit komt het vaakst voor op zones die aan de zon blootgesteld werden, bv. de handruggen, het gezicht, de oren en de hoofdhuid. De huid kan meer tijd nodig hebben om te genezen na verwonding of blaren, en kan ontsteken. Herhaaldelijke aanwezigheid van blaren, wonden en zweren kan littekens op de huid en kale plekken op de hoofdhuid veroorzaken.
- Sommige mensen kunnen een donkere verkleuring van aan de zon blootgestelde huid ontwikkelen.
- Ogen kunnen ook gevoelig zijn aan helder zonlicht of artificieel licht, hetgeen zweren en littekens van de ogen kan veroorzaken. Na verloop van tijd verliezen sommige patiënten hun wimpers, waardoor zij gemakkelijker irritatie door kleine partikels stof of vezels kunnen oplopen.
- Anemie (bloedarmoede; een tekort aan rode bloedcellen; een laag hemoglobinegehalte), variërend in ernst, is een ander kenmerk van CEP. Anemie ontstaat doordat porfyrienen een deel van de rode bloedcellen beschadigen, waarna deze verwijderd en vernietigd worden door een orgaan in de buik, de milt. De symptomen van anemie omvatten vermoeidheid, kortademigheid bij de minste inspanning en bleekheid. Een bloedtest zal de aanwezigheid van anemie bevestigen.
- De milt kan geleidelijk groter worden en een verergering van de anemie veroorzaken, en een vermindering van het aantal bloedplaatjes (die in het bloed circuleren en helpen om bloedklonters te vormen om bloedingen te stoppen) en witte bloedcellen (de cellen in het bloed die tegen infecties vechten) in het bloed waardoor er een verhoogd risico op bloeden (bv. herhaaldelijke neusbloedingen) en infecties ontstaat.

- Tandens verkleuren door porfyrienen waardoor zij roodbruin lijken, vooral bij melktanden.
- CEP kan soms ontkalking van de beenderen veroorzaken (osteoporose). Osteoporose kan leiden tot botbreuken (fracturen) volgend op minimale verwondingen.
- Overtollige lichaamsbehaaring kan ontstaan, vooral op het gezicht en de handruggen.

4. Hoe wordt CEP overgeërfd?

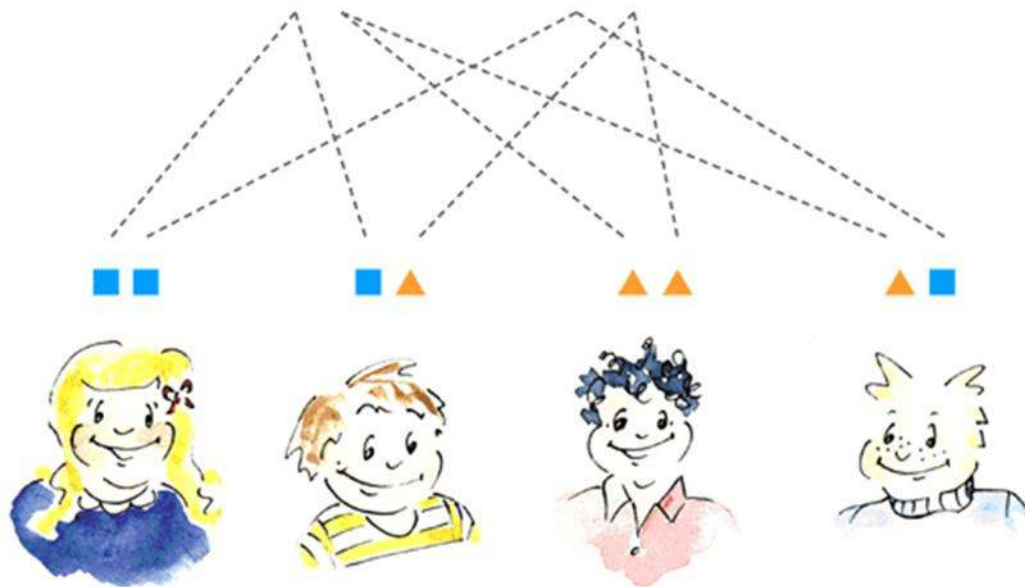
De lage UROS enzymactiviteit bij CEP komt door wijzigingen (mutaties) in het UROS gen dat voor dit enzym codeert. Ieder mens heeft 2 kopieën van elk gen, waarvan één van de moeder geërfd en één van de vader. Om CEP te ontwikkelen moet men twee kopieën van het gemuteerde gen hebben, één overgeërfd van elke ouder zoals weergegeven in het diagram. Deze vorm van overerven wordt 'autosomaal recessief' genoemd. ('autosomaal' omdat het betrokken gen niet op de geslachtschromosomen gelokaliseerd is). Hoewel de ouders van iemand met CEP het gemuteerde gen aan één van hun kinderen kunnen doorgeven, hebben zij zelf de ziekte niet omdat zij ook een normaal gen hebben. Gelijkaardig kunnen sommige broers of zussen van de getroffen persoon ook een gemuteerd gen van één van hun ouders erven, maar omdat zij ook een normaal gen van de andere ouder erven hebben zij geen CEP. Mensen die een gemuteerd gen en een normaal gen hebben (zoals de ouders en 2 van de kinderen in dit diagram) worden 'dragers' van de ziekte genoemd.

Mama niet getroffen

Papa niet getroffen



■ ▲ = Moeder ■ ▲ = Vader



Niet getroffen
kind

Niet getroffen
kind

Getroffen kind

Niet getroffen
kind

■ = Normaal UROS gen ▲ = Gemuteerd UROS gen

Wanneer zowel moeder als vader drager zijn, heeft elk van hun (ongeboren) kinderen 1 kans op 4 om CEP te hebben, en 1 kans op 2 om drager te zijn. Het risico dat het kind van een drager CEP zal hebben is extreem laag, omdat het zeer onwaarschijnlijk is dat de partner drager is (de gen mutatie die CEP veroorzaakt is zeer zeldzaam in de algemene bevolking), tenzij deze een naast familielid is. Alle kinderen van iemand met CEP zullen drager zijn, maar zullen zeer waarschijnlijk geen CEP hebben.

5. Hoe wordt de diagnose van CEP gesteld?

Men kan CEP vermoeden bij kinderen (of zelden bij volwassenen) die de kenmerken vertonen zoals hierboven beschreven. De diagnose wordt bevestigd door porfyrienen in het bloed, de

urine en de stoelgang te meten. Deze stalen moeten van het licht afgeschermd worden tot het moment van analyse. Een bloedstaal kan ook afgenomen worden om naar genetische mutaties te zoeken.

6. Kan de diagnose van CEP gesteld worden tijdens de zwangerschap?

Het testen voor CEP tijdens de zwangerschap wordt niet systematisch aangeboden. De diagnose van CEP kan echter gesteld worden tijdens de zwangerschap bij gezinnen waar er al een kind met CEP is. In dit geval wordt er een test, “amniocentese” of vruchtwaterpunctie genaamd, uitgevoerd na ongeveer 16 weken zwangerschap. Als alternatief kan er een andere test, “chorionic villus sampling” of vlokkentest genaamd, uitgevoerd worden op ongeveer 12 weken zwangerschap, waarbij er cellen uit de placenta verzameld worden die voortkomen uit de baby. Deze cellen worden dan nagekeken voor mutaties in het UROS gen, die CEP kunnen veroorzaken.

7. Is er een remedie voor CEP?

Momenteel is een beenmergtransplantatie (BMT) de enige beschikbare remedie voor CEP. Dit omvat het transplanteren van gezond beenmerg van een andere persoon (de donor) naar de persoon met CEP (de ontvanger). Volgend op een succesvolle BMT zullen kenmerken van CEP zoals fotosensitiviteit en anemie verdwijnen. Littekens van voorgaande schade aan de huid zijn echter blijvend.

Om de BMT te laten slagen, moet het beenmerg van de donor een goede overeenkomst hebben met dat van de ontvanger. Een BMT is een behandeling met een hoog risico, waarbij zware behandeling in het begin nodig is om afstoting te voorkomen door het immuunsysteem van de ontvanger te onderdrukken. BMT wordt momenteel voorbehouden aan mensen die zwaar aangetast zijn en die een geschikte beenmergdonor hebben.

8. Welke andere behandelingen zijn er beschikbaar voor CEP?

De behandeling van CEP richt zich op het voorkomen van littekens op de huid en de ogen, en op de behandeling van de complicaties die hierboven vermeld werden. Sommige of alle volgende maatregelen kunnen nodig zijn:

- Beschermen van blote huid van direct zonlicht is nodig om blaren en littekenvorming te voorkomen. Strikte fotoprotectie zou een routine moeten inhouden waarbij kledij, handschoenen, een hoed met brede rand, sjaal, lange mouwen, hoge kragen en lange

broeken gebruikt worden. De klassieke zonnecrèmes (die ultraviolet licht blokkeren) zijn niet werkzaam bij CEP waar de fotosensitiviteit aan zichtbaar licht is. Reflecterende zonnecrèmes, die samengesteld werden om zichtbaar licht van de huid te weerkaatsen, zijn nodig. Gekleurde reflecterende zonnecrèmes zijn beschikbaar, dewelke gemengd kunnen worden om overeen te komen met eigen huidskleur van de patiënt. Hieronder staan voorbeelden van reflecterende zonnecrèmes, dewelke op voorschrift en bij de apotheek beschikbaar zijn.

- Ambre Solaire® lotion SPF 60
- Delph® lotion SPF25
- Delph® lotion SPF 30
- E45 Sun® lotion SPF25
- E45 Sun® lotion SPF50
- RoC total Sunblock® lotion SPF 25
- Sunsense® Ultra SPF 60
- Uvostat® cream SPF 22
- Ultrablock® cream SPF30

- Gordijnen en blinden kunnen in huis en op de werkvloer nodig zijn om de intensiteit van zichtbaar licht te verminderen. Bijkomend kunnen ondoorzichtige raamfolies aangebracht worden op de ramen van gebouwen en/of voertuigen. Het is belangrijk om na te gaan dat eender welke folie die u voor uw voertuig selecteert, wettelijk toegestaan is volgens de verkeerswet in uw land.
- Cosmetische camouflage kan gebruikt worden om littekens op de huid te verbergen. (e.g. British Association of Skin Camouflage www.skin-camouflage.net)
- De ogen zouden van het zonlicht afgeschermd moeten worden door het gebruik van getinte zonnebrillen die aansluiten op de huid. Gespecialiseerde zorg van een oogarts kan nodig zijn.
- De huid op aan licht blootgestelde zones, zou beschermd moeten worden tegen verwonding om blijvende littekens te voorkomen. Dit kan men doen door de huid goed gehydrateerd te houden en handschoenen te dragen.
- Zweren op de huid moeten zuiver gehouden worden, gepast verzorgd en afgedekt, en infecties moeten behandeld worden met antibiotische crème of pillen om de genezing te versnellen.
- Herhaalde verlittekening van de huid kan de beweeglijkheid van gewrichten beperken, vooral op de vingers. Regelmatige, rustige oefeningen met de handen kunnen helpen dit proces te vertragen of te voorkomen.
- Advies van een ergotherapeut kan nodig zijn bij patiënten die een beperking van hun handfunctie ontwikkelen ten gevolge van verlittekening van de huid.
- Voor de behandeling van anemie kunnen bloedtransfusies nodig zijn. Regelmatige bloedtransfusies kunnen echter resulteren in een te hoog ijzergehalte. De behandeling voor een te hoog ijzergehalte omvat een tablet of een injectie. Vergroting van de milt kan anemie verergeren, waardoor een operatieve verwijdering van de milt noodzakelijk is.
- Wanneer botontkalking opgemerkt wordt (via RX of botscan), kan behandeling met tabletten nodig zijn.
- Een goede mondhygiëne is belangrijk om tandbederf te voorkomen. Als het openen van de mond beperkt wordt door littekens rond de mond, kan het gemakkelijker zijn om een zachte tandenborstel voor kinderen of een elektrische tandenborstel te gebruiken om zo ook minder schade aan het tandvlees te veroorzaken.

9. Zullen er nieuwe behandelingen voor CEP beschikbaar zijn in de toekomst?

Er zijn een aantal meldingen gemaakt dat het beperkt ijzer deficiënt maken van CEP patiënten de porfyrienen in het bloed kan verlagen en de fotosensitiviteit kan verbeteren. Dit wordt bekomen door op regelmatige tijdstippen kleine hoeveelheden bloed af te nemen, zodat de patiënt deficiënt wordt voor ijzer zonder anemie te veroorzaken. Het is waarschijnlijk dat deze praktijk na verloop van tijd vaker gebruikt zal worden.

Men doet onderzoek naar het genezen van CEP met gentherapie. Dit zou het corrigeren van de abnormaliteit in het gen van de getroffen persoon omvatten. Het is realistisch om in de volgende 10 jaar significante vooruitgang in dit onderzoek te verwachten.

10. Is er medicatie die CEP verergert?

CEP is een erythropoietische porfyrie dewelke verschilt van acute hepatische porfyrieën die verergerd kunnen worden door bepaalde medicatie. **CEP wordt niet erger gemaakt door een van deze medicijnen.** Daarom hebben mensen met CEP geen beperkingen in het nemen van eender welke vorm van medicatie die voor hun gezondheidstoestand nodig is, tenzij deze persoon omwille van een andere reden allergisch is aan deze medicatie.

11. Welke andere voorzorgen moeten CEP patiënten nemen?

Wanneer een persoon met CEP een operatie krijgt, zullen diens interne organen blootgesteld worden aan zeer felle verlichting in de operatiezaal. Dit kan resulteren in schade aan weefsels van deze interne organen, net zoals blaren die op de huid ontstaan na blootstelling aan helder licht. De chirurg moet zich bewust zijn van dit risico, zodat de mate van blootstelling aan licht geminimaliseerd kan worden bv. door het gebruik van speciale lichtfilters.

12. Waar kan ik meer informatie krijgen over CEP?

Aangezien CEP een erg zeldzame aandoening is, zullen meeste huisartsen zeer weinig ervaring hebben in de aandoening. Dermatologen en hematologen echter, zien de meeste patiënten

met CEP en vragen gewoonlijk advies aan een gespecialiseerd porfyriecentrum dat in de meeste Europese landen bestaat.

Indien u bezorgd bent over de waarschijnlijkheid waarmee de aandoening overgedragen wordt naar uw kinderen, kan u doorverwezen worden naar een geneticus of een gespecialiseerd porfyriecentrum voor verdere informatie.

Hoewel er een aantal informatiebronnen zijn, waarvan de meeste zich op internet bevinden, kunnen deze niet gevalideerd zijn door porfyriespecialisten. De meesten geven details over de verschillende vormen van porfyrie.

De inhoud op deze website is gebaseerd op consensus overeengekomen door EPNET partners.

Patiëntenverenigingen kunnen een goed contactpunt zijn voor informatie, netwerken en ondersteuning. Porfyrie patiëntengroepen in verschillende Europese landen staan opgelijst op de European Porphyria Network website (<https://porphyria.eu/>) en de Global Porphyria Advocacy Coalition (GPAC) website (<https://www.gpac-porphyria.org/>).

Datum van laatste update: June 2021

Vertaald door Sarah Marie Briké, RN, MSc, Metabolic Center, University Hospitals Leuven, Belgium, Maart 2022