

Agneta Wikberg, universitetsadjunkt, institutionen för omvårdnad

Christer Andersson, med dr, institutionen för allmänmedicin

Folke Lithner, docent, institutionen för allmänmedicin; samtliga vid Universitetet, Umeå (*folke.lithner@medicin.umu.se*)

Neuropati i underben och fötter vid akut intermittent porfyri

En jämförelse har gjorts mellan typ 1-diabetiker och AIP-patienter

II Under första hälften av föregående sekel var den kliniska forskningen om akut intermittent porfyri, AIP, intensiv, ofta av hög klass och fortfarande intressant att läsa. Den tidens undersökningar gällde till stor del neuropati, och metoderna var obduktion, biopsi eller mätning av ledningshastighet i nervtrådar (elektromyografi) som mäter de motoriska nervtrådarna [1-4]. Under andra hälften av föregående sekel har en omfattande, global forskning beträffande neuropati vid diabetes mellitus presenterats i ett stort antal kliniska tidskrifter. Så småningom har man kommit fram till gemensamma metoder för undersökning av perifer neuropati.

I det sammanhanget växte behovet av populationsbaserade studier fram för att studierna skall kunna ha generell betydelse och inte bara gälla den egna klinikens patienter. Det kräver ett stort antal patienter, vilket i sin tur innebär krav på enkla, billiga och validerade test för att klara av ekonomi och arbetstid.

Dessa metoder mäter de motoriska, sensoriska och autonoma nervtrådarna, vilket är viktigt då det första tecknet på kronisk, symmetrisk neuropati i regel är nedsättning av känslan i de yttliga sensoriska nervtrådarna med början distalt i fötterna, vilket bestäms med monofilament [5]. Då detta test är validerat till andra test används det numera i klinisk verksamhet som enda test för begynnande neuropati.

Multifaktoriell patogenes

Sjukdomen akut intermittent porfyri finns över hela världen, men den är ingenstans så vanlig som i Sverige, vilket gör den viktig både beträffande sjukvård och forskning. Patogenesen vid neurologisk dysfunktion vid AIP är okänd men anses vara multifaktoriell [1]. Mätning av nervledning hos AIP-patienter har vanligen registrerats efter attacker och beskriver axonal degeneration. Det är ännu inte fastställt om AIP-patienter förutom neuropati i anslutning till attacker har den distala, symmetriska neuropati som vid andra sjukdomar, t ex diabetes mellitus.

De patologiska förändringarna har huvudsakligen funnits i perifera nerver. Både demyelinisering och axonal degeneration har beskrivits i perifer och autonom nervvävnad [1-4]. De kliniska beskrivningarna är sporadiska och skiljer inte mellan kroniska skador och skador i samband med attacker.

Vi skall här presentera sambandet mellan AIP och neuro-

SAMMANFATTAT

Patienter med manifest AIP visar signifikant mer tecken på distal, kronisk, symmetrisk neuropati av axonal typ än hos patienter med latent AIP.

Patienter med latent AIP skiljer sig inte från kontroller.

Denna typ av neuropati hos patienter med manifest AIP är mildare än motsvarande hos unga och medelålders Typ 1-diabetiker.

Svår neuropati i form av tetrapares påverkar huvudsakligen motoriska nerver. Sensoriska och autonoma nerver är ofta oskadade. Neuropatin uppstår i direkt anslutning till svår attack och orsakas troligen av vasospasm. Dessa patienter har avancerad AIP och även påtagligt nedsatt njurfunktion.

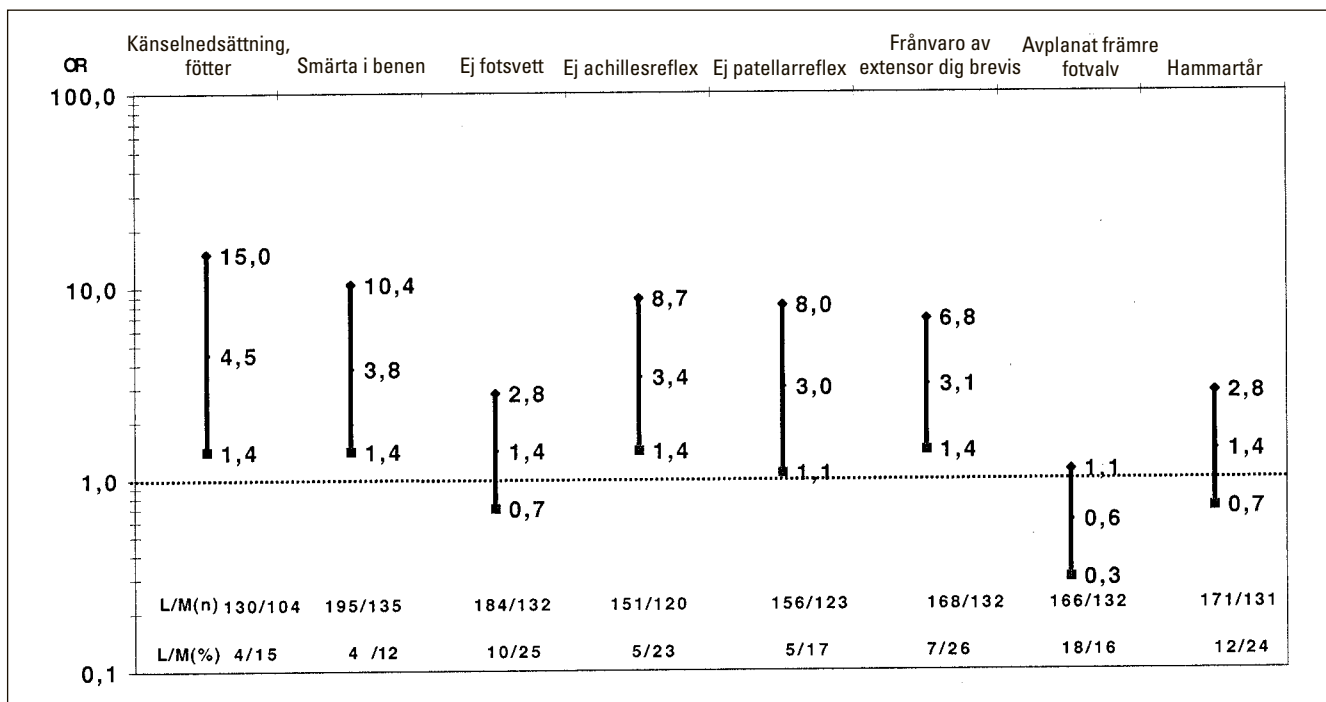
pati i underben och fötter. Mer utförlig redovisning finns i Journal of Internal Medicine [6].

Med en bakgrund av studier om diabetisk neuropati i flera populationsbaserade patientmaterial [7-9] presenteras här jämförelser mellan typ 1-diabetiker och AIP-patienter. Diabetikerna var också populationsbaserade och levde inom samma område med homogen befolkning. Det var samme undersökare (FL), och de två studierna var nära varandra i tid.

Metoder

De kliniska tecknen och testen, som registrerades på bägge fötterna, är välkända i den omfattande litteraturen om diabetisk perifer neuropati. (Se Fakta 1)

AIP-patienterna omfattade alla med DNA-verifierad diagnos [11] och ålder ≥ 18 år i de fyra nordligaste landstingen (N=386). 30 patienter (8 procent) deltog inte och var inte kända för neurologiska besvär. 17 patienter med samtidig diabetes uteslöts. 339 patienter deltog, 41 procent hade manifest



Figur 1. Odds ratio (OR) för distal neuropati hos patienter med manifest (M) akut intermitterent porfyri (AIP) jämfört med patienter med latent (L) AIP. OR och 95 procents konfidensintervall visas, normaliserade för ålder och kön med logistisk regression. Signifikans när värdena är över den streckade linjen. Antalet undersökta patienter (N) och patienter med neuropati (procent) presenteras i nedre delen av figuren. (Med tillstånd av *Journal of Internal Medicine*)

Tabell I. Tecken och symptom (procent) i underbenen och fötter på neuropati hos patienter med latent (L) eller manifest (M) AIP, typ 1-diabetes och kontrollpersoner. EDB = extensor digitorum brevis.

	L-AIP	M-AIP	Typ 1	Kontroll
N	201	138	298	100
M-ålder, år	39	51	32	33
Torra fötter	10	25	33	6
Artärsufficiens	0	0	3	0
Amputation (ben)	0	0	1	0
Framfot nedsänkt	18	16	59	33
Hammartår	12	24	46	25
EDB-atrofi	7	26	28	7

II Fakta 1

Kliniska tecken

- Monofilament-test för bedömning av ytlig, sensorisk neuropati som bedömdes som okänslighet vid monofilament 4.17 [5].
- Neuropatisk smärta bedömdes som djup smärta i benen utan trauma eller annan yttre orsak.
- Torra fötter. Om patienten uppgav förlust av fotsvett vilket bekräftades vid undersökning [7].
- Extensor digitorum brevis(EDB)-test. Frånvaro av palpabel EDB är en tidig motorisk manifestation av distal neuropati [10].
- Förlust av främre fotvalvet beräknas som måttlig sänkning, platt framfot eller konvexitet mot fotsulan [7].
- Hammartår innebär hyperextension i metatarsofalangealerna.
- Ulceration definieras som sår genom alla hudlager.
- Artärsufficiens. Systoliskt ankeltryck-index =(systoliskt ankeltryck/systolisk armtryck). Index < 0,9 bedömdes som artärsufficiens.

AIP (hade haft minst en attack). Manifest AIP fanns hos 65 procent av kvinnorna.

Neuropatiska tecken i underbenen och fötter

Resultaten normaliserades för ålder och kön med multipel logistisk regressionsmodell. De neurologiska tecknen var symmetriska liknande dem hos diabetiker [7-9], men ingen av AIP-patienterna hade fotsår eller hade varit föremål för amputation (Tabell I). Signifikanta neurologiska försämringar förelåg beträffande perception, nervsmärta, EDB(extensor digitorum brevis)-test, patellarreflex och achillesreflex men inte beträffande torra fötter, förlust av främre fotvalvet och hammartår vid jämförelse mellan patienter med manifest AIP och dem med latent AIP (Figur 1). Det var inga signifikanta skillnader mellan kvinnor och män med AIP.

Neuropati efter attack

Fem patienter (en man och fyra kvinnor) av 138 personer med manifest AIP (4 procent) hade tidigare genomgått svåra recidiverande attacker och hade permanent tetraplegi som uppstått i samband med attack. En 31-årig kvinna hade också permanenta peroneuspareser. Dessa patienter hade en dominerande motorisk form av neuropati med efterföljande permanent svaghet och muskelatrofier. De saknade palpabel EDB-muskel, men

Annons

Annons

Tabell II. Tecken och symtom (procent) i underben och fötter på neuropati hos fem patienter med permanent tetrapares. k = kvinnor, m = män, 1 = neuropati, 0 = ingen neuropati, – = saknad test, EDB = extensor digitorum-test.

Ålder, år	53	31	58	49	56
Kön	k	k	m	k	k
Perception	–	0	1	0	1
Smärta	0	0	1	0	0
Torra fötter	0	0	1	0	1
Akillesreflex	0	1	1	0	1
Patellarreflex	0	1	1	0	1
EDB	1	1	1	1	1
Främre fotvalv	1	2	0	0	0
Hammartår	1	1	0	1	0

sensorisk och autonom nervfunktion var normala hos många av dem (Tabell II). Alla hade påtagligt sänkt njurfunktion; deras kreatinin-clearance var 39, 24, 25, 43 respektive 31 ml min⁻¹ 1,73². Referensnivåerna vid vårt laboratorium är 65–130 ml min⁻¹ 1,73², kvinnor och män lika. Två patienter var uremiska och en av dem (mannen) dog under studien.

Experimentella studier

Studier med PBGD-möss (porfobilinogen deaminas) har visat att porfyrisk neuropati är en axonal motorisk form av neuropati som sekundärt leder till degeneration och regeneration. Denna axonala neuropati uppträder trots frånvaro av akuta, övergående symtom, även i frånvaro av förhöjda nivåer av ALA (delta-aminolevulinsyra), tydande på att hembrist med följande dysfunktion av hemproteiner kan orsaka porfyrisk neuropati [12]. Denna mekanism skulle mycket väl kunna vara orsak till den kroniska, symmetriska neuropatin även hos AIP-patienter.

Jämförelser med Typ 1-diabetiker

Patienter med manifest AIP hade en mer benign neuropati än typ 1-diabetespatienterna (Tabell I) trots att diabetikerna var yngre. Två skäl för detta kan vara att diabetiker med lång duration ofta har skör hud [13] och ökad ateroskleros i underbens artärer [14]. Ingen av AIP-patienterna hade tecken på distal artärinsufficiens, vilket sex av diabetikerna hade. Tre av dem var underbensamputerade.

Förlust av främre fotvalv och hammartår fanns hos AIP-patienterna men även hos unga och medelålders friska kontroller. Andra faktorer än neuropati är därför av betydelse och då förmodligen oftast med yttre tryck från dåligt passande skor. Nerver till fotens muskler är ytliga, och de neurofysiologiska skadorna kan bero på yttre tryck [15]. Sådana deformiteter kan förebyggas eller behandlas [8] även på neuropatiska fötter.

Tetrapares

Svaghet i armar och ben är ett vanligt symtom vid svår attack men kan vara ett incipient tecken på tetrapares. Denna manifestation i direkt anslutning till svår attack och huvudsakligen skador i de motoriska nerverna har sannolikt en annan patogenes (vasospasm) än den milda, kroniska, symmetriska formen. De medföljande svåra njurskadorna hos dessa patienter framhåller svårighetsgraden av AIP hos patienter med tetrapares.

Referenser

- Meyer UA, Lindberg RLP, Schuurmans MM. Acute porphyrias: Pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 43-52.

- Wochnik-Dyjas D, Niewiadomska M, Kostrzevska E. Porphyric polyneuropathy and its pathogenesis in the light of electrophysiological investigations. *J Neurol Sci* 1978; 35: 243-56.
- Becker M, Kramer S. The neurological manifestations of porphyria. A review. *Medicine* 1977; 56: 411-23.
- Albers JW, Robertson WC, Daube JR. Electrodiagnostic findings in acute porphyric neuropathy. *Muscle Nerve* 1978; 1: 292-6.
- Sosenko JM, Kato M, Soto R, Bild DE. Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 1057-61.
- Wikberg A, Andersson C, Lithner F. Signs of neuropathy in the lower legs and feet of patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 2000; 248: 27-32.
- Borssén B, Bergenheim T, Lithner F. The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15-50 years. *Diabet Med* 1990; 7: 438-44.
- Bergenheim T, Borssén B, Lithner F. Sensory thresholds for vibration, perception and pain in diabetic patients aged 15-50 years. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 16: 47-52.
- Borssén B, Bergenheim T, Lithner F. Preventive treatment of foot deformities in Type 1 diabetic patients aged 15-50 years – an epidemiological and prospective study. *J Intern Med* 1996; 240: 219-25.
- Lithner F, Bergenheim T, Borssén B. Extensor digitorum brevis in diabetic neuropathy. A controlled evaluation in diabetic patients aged 15-50. *J Intern Med* 1991; 230: 449-53.
- Andersson C, Thunell S, Floderus Y, Forsell C, Lundin G, Anvret M et al. Diagnosis of acute intermittent porphyria in northern Sweden: an evaluation of mutation analysis and biochemical methods. *J Intern Med* 1995; 237: 301-8.
- Lindberg RLP, Martini R, Baumgartner M, Erne B, Borg J, Zielasek J et al. Motor neuropathy in porphobilinogen deaminase-deficient mice imitates the peripheral neuropathy of human acute porphyria. *J Clin Invest* 1999; 103: 1127-34.
- Lithner F. Cutaneous reactions of the extremities of diabetics to local thermal trauma. *Acta Med Scand* 1975; 198: 319-25.
- Gensler SW, Haimovici H, Hoffer P, Steinman C, Beneventano TC. Study of vascular lesions in diabetic, non-diabetic patients. *Arch Surg* 1965; 91: 617-22.
- Gatens PF, Saced MA. Electromyographic findings in the intrinsic muscles of normal feet. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63: 317-8

SUMMARY

Signs of neuropathy in the lower legs and feet of patients with acute intermittent porphyria

Agneta Wikberg, Christer Andersson, Folke Lithner
Läkartidningen 2001; 98:4038-41

Distal neuropathy was assessed in 339 patients with acute intermittent porphyria (AIP). The chronic neurological signs were symmetrical and similar to those in Type 1 diabetic patients. Significant impairment was found concerning perception, extensor digitorum brevis test, lower leg pain, ankle and knee tendon reflexes but not concerning dry feet, loss of forefoot arch and hammer toes, when comparing patients with manifest vs. latent AIP. The neurological signs were more severe in the diabetic patients (n=298). Five AIP patients had permanent quadriplegia and renal failure after severe attacks. Patients with manifest AIP had significantly more signs of distal chronic, symmetrical neuropathy of axonal type than had patients with latent AIP. More serious neurological lesions appear to develop after severe attacks.

Correspondence: Folke Lithner, Dept of Family Medicine, University of Umeå, S-90185 Umeå, Sweden
(folke.lithner@medicin.umu.se)