

PORFYRIE EN DE BETREKKING TOT HET GEBIT

F. DUUVENSZ

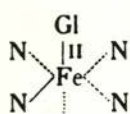
De ziekte, die met de naam porfyrie wordt aangeduid, berust op een stoornis in het metabolisme van de pyrrolpigmenten.

Bij de mens komt in het bloed en in de uitscheidingsproducten porfyriene in bepaalde vormen voor; zeer geringe hoeveelheden in bloed, urine, faeces en speeksel kunnen fysiologisch als normaal worden beschouwd. Pathologisch wordt het echter wanneer een overmatige vorming plaats vindt. Dit duidt er op dat de fysiologische afbraak van de porfyriene niet tot stand komt. Er dient onderscheid te worden gemaakt tussen een abnormale afscheiding van porfyriene ten gevolge waarvan een porfyriurie ontstaat als teken van een verbroken fysiologisch evenwicht en het beeld, dat als porfyrie bekend staat, waarbij de waar te nemen symptomen rechtstreeks samenhangen met een overproductie van porfyrienen in het lichaam, gepaard aan een ernstige stoornis in het pigment-metabolisme.

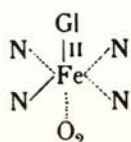
Het is niet goed te begrijpen wat er zich eigenlijk ten aanzien van de porfyrienen in het organisme afspeelt als niet eerst een uitstapje op het gebied der biochemie wordt gemaakt.

Het is de grote verdienste van HANS FISCHER en zijn school geweest dat zij de bloedkleurstoffen en de daarmee nauw verbonden porfyrienen zeer grondig hebben onderzocht. De bloedkleurstof, het hemoglobine, bleek men te kunnen splitsen in een pigment, dat ijzer bevat, welke men „haem” noemde en in een proteïne der histonengroep, het globine. De kleur van het bloed bleek bepaald te worden door het gehalte aan haem $C_{34} H_{32} O_4 N_4 Fe$. Deze kan zuurstof binden en gaat dan daarbij over in oxyhaem. Hierbij is het ijzer de stof in het hemoglobine die de zuurstof bindt en aldus het oxyhemoglobine vormt.

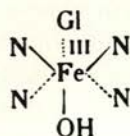
Afb. 1.



Hemoglobine

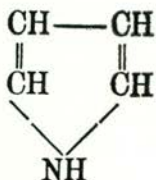


Oxyhemoglobine



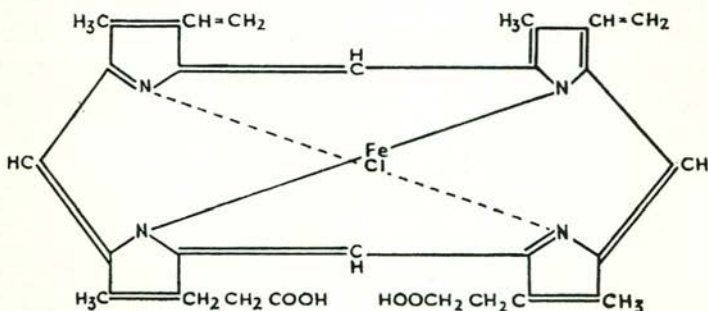
Methemoglobine

Wat de bouw van het haem $C_{34}H_{32}O_4N_4Fe$ betreft, deze bestaat uit 4 gesubstitueerde pyrrovolkernen welke door methyl (CH) groepen met elkaar verbonden zijn.



Afb. 2. Pyrrooolring

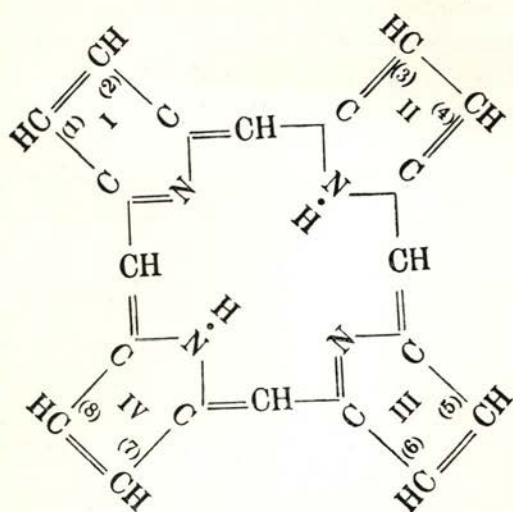
Behandelt men bloed of oxyhemoglobine met een verzadigde keukenzoutoplossing in warme ijsazijn dan verkrijgt men een gekristalliseerde verbinding; het „haemine” $C_{34}H_{32}O_4Fe OH$. Het ijzeratoom is drie-waardig.



Afb. 3. Hemine

Behandelt men het hemine met zuren dan wordt uit het gebonden complex ijzer afgesplitst en men verkrijgt verbindingen, die goed kristalliseerbaar zijn, n.l. de *porfyrienen*.

Al naar gelang het zuur, dat men gebruikt, zijn deze porfyrienen verschillend van samenstelling. In het algemeen kan men zeggen, dat porfyrienen pigmenten zijn, die in hun chemische samenstelling gemeen hebben, dat zij hun oorsprong vinden in de grondsubstantie porfyriene $C_{20}H_{14}N_4$ welke uit 4 pyrrooolringen bestaat, die zijn samengekoppeld door methyl-(CH)bruggen.



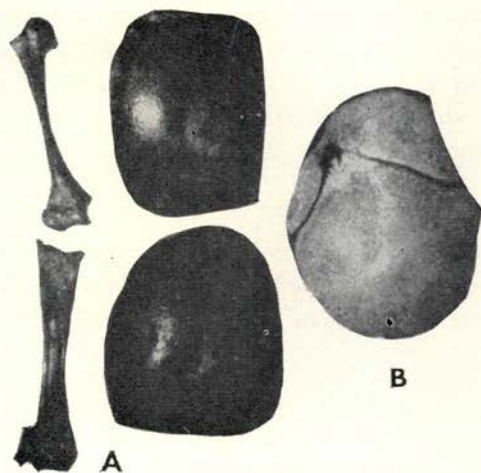
Afb. 4. Porfine

Bijna al deze van het hemine uitgaande porfyrienen, zoals protoporfyriene, mesoporfyriene, hematoporfyriene, etioporfyriene, coproporfyriene en uroporfyriene werken sensibiliserend; de Duitsers spreken van „licht"-giftig. Een uitzondering hierop maakt het etioporfyriene.

DHÈRE was de eerste, die er op wees, hoe gevoelig de porfyrienen zijn voor ultra-violette stralen; zij geven hierbij een rode fluorescentie.

Enkele karakteristieke porfyrienen komen in de natuur fysiologisch voor bijv. het ooporfyriene in de gevlekte eierschalen van vogels.

Bij de mens wordt, behalve in het bloed, in de urine, de faeces en het speeksel porfyriene aangetroffen, onder pathologische omstandigheden zelfs in vrij grote hoeveelheden. In verschillende organen en weefsels komt het voor als uro- en coproporfyriene. Deze beide laatste vooral in het beenderstelsel en in het gebit.



Afb. 5.
A. Beenderen van een pasgeborene, lijdende aan congenitale porfyrie.

B. Ter vergelijking een normaal cranium.

Het is thans duidelijk geworden, nu men een inzicht aangaande deze ziekte heeft verkregen, dat ze méér voor komt dan men vroeger dacht, en – wat zeer belangrijk is – erfelijk is gebleken. De ziekte is over de gehele wereld verspreid, maar in Zuid-Afrika komt zij blijkbaar frequenter voor, zowel onder de Europeanen als onder de inheemse bevolking. DEAN heeft in Zuid-Afrika hieromtrent een zeer uitgebreid onderzoek ingesteld. Merkwaardig hierbij was, dat bij verscheidene Afrikaanse families, waar verschijnselen van porfyrie voorkwamen, hij deze kon terugbrengen tot de afstammelingen van Hollandse families of van Franse Hugenoten, welke in de 17e eeuw zich als eersten in Kaapstad vestigden, toen de Oost-Indische Compagnie daar een bevoorradingscentrum had opgericht voor haar schepen, die om de Kaap naar Indië voeren. Later trokken deze gezinnen van Kaapstad uit naar Transvaal – Oranje Vrijstaat – en verder de Kaap-kolonie in. Via deze wegen heeft de ziekte zich verspreid. DEAN heeft dit zeer nauwkeurig nagegaan. In Zuid-Afrika treft men op een millioen Zuid-Afrikaanse families 40 namen aan, die tot de eerste nederzettingen teruggaan. Sommige van deze families tellen 3000 leden. DEAN heeft de genealogie van een groep van 32 families nagegaan, die aan porfyrie leden, met een totaal van 324 leden (168 mannen – 156 vrouwen). Deze vertoonden allen klinisch in een of andere vorm een manifestatie van porfyrie.

Bij één van de families uit deze groep kon hij teruggaan tot de voorvader, die in 1814 was geboren en die sedertdien 4780 afstammelingen had, waarvan er ten tijde van het onderzoek nog 434 in leven waren. Deze werden allen op porfyrie onderzocht. Bij een aan porfyrie lijdend lid uit deze groep, die 125 afstammelingen boven de 18 jaar telde, bleken er 60 te zijn, die verschijnselen van deze ziekte vertoonden. Dit strekte zich uit over 5 generaties. De ziekte in deze tak verliep geheel conform de voorwaarden betreffende een niet sexe-gebonden „Mendel dominant”. Zoals men weet zijn de erfactoren van vader- en moederszijde volkomen onafhankelijk van elkaar en worden bij de reductie en deling de gameten gaaf van elkaar gescheiden. Bij vereniging (na de bevruchting) van twee verschillende factoren veroorzaken deze in de eerste generatie of een tussenstadium (b.v. rood + wit = rose) of een overheersende dominantie van de ene factor boven de andere.

Klinisch beeld der porfyrie

Verskillende verschijnselen van deze (weinig voorkomende) ziekte treden ook op in de mondholte, zodat het voor de tandarts van belang is deze bijtijds te kunnen onderkennen. Meestal zal een patiënt zich tot de arts

wenden, maar het kan ook gebeuren, dat de tandarts het eerst met de symptomen geconfronteerd wordt. Een tijdige diagnose is dan – gezien de ernst van de aandoening – voor de patiënt van grote waarde.

Van de in de mondholte optredende verschijnselen is de rode verkleuring van de gebitselementen wel het meest opvallend. Die is wel zó frappant, dat men deze niet licht vergeet, ook al komt zij zelden voor. Het enige geval, dat ik onder ogen heb gehad, betrof een jongetje van twee jaar, dat door de moeder gebracht werd, omdat het kind zulke „afschuwelijke lelijke tanden” had. Zij was door de huisarts gestuurd die hiervoor een verklaring zocht. Het kind was goed ontwikkeld en in goede voedingstoestand, alleen had het volgens de moeder een teer vel dat gauw stuk ging.

Bij onderzoek bleek dat de elementen, voor zover doorgebroken, alle min of meer rood gekleurd waren. Bij de fronttanden viel dit vooral op en het wekte de indruk alsof na een trauma een bloeduitstorting van de tandpulpae was opgetreden. Naar de zijden nam de roodverkleuring in sterkte af. Dit is uiteraard slechts een bijkomstig aspect van het gehele syndroom.

Daar het moeilijk bleek de verschillende zich voordoende symptomen met elkaar in verband te brengen om tot een juiste diagnose te komen, hebben verschillende onderzoekers getracht hiervoor een schema op te stellen. Het meest gebruikte is dat van WALDENSTRÖM, hetwelk de onderstaande vormen van de ziekte onderscheidt:

1. congenitale porfyrie
2. acute idiopathische porfyrie
3. porphyria cutanea tarda.

De eerste, de *congenitale porfyrie*, kan zowel in mannelijke als vrouwelijke linie worden overgebracht door een dominerend gen. Vrij vaak openbaart de ziekte zich in zijn volle hevigheid pas tijdens de puberteit, ofschoon tal van gevallen reeds op zeer jeugdige leeftijd onderkend werden, ja, zelfs volgens WATSON prenataal zijn voorgekomen. Dikwijls is reeds kort na de geboorte de huid overgevoelig voor ultra-violette stralen (zon), zodat de delen van het lichaam, die aan het licht zijn blootgesteld, het meest getroffen worden. Het valt verder op, dat de haarkleur van deze patiënten meest donker is. De huid kan hevig ontstoken raken en deze zweren kunnen grote littekens achterlaten. (afb. 9)

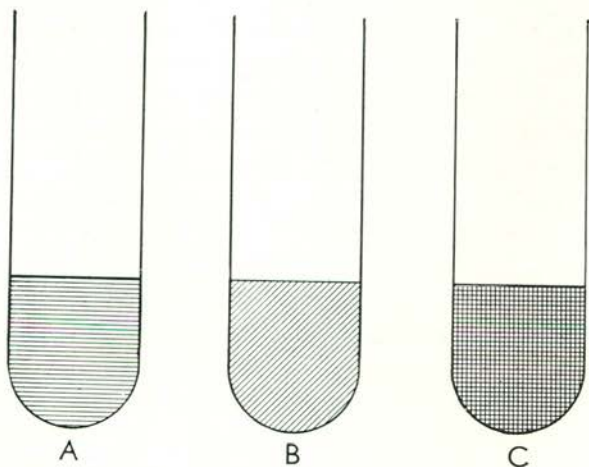
De urine van deze patiënten is rood gekleurd; als deze aan lucht en licht is blootgesteld neemt de roodverkleuring sterk toe. Men treft uro- en coproporfyrine aan.

Differentiaal-diagnostisch belangrijk is het feit dat de urine rood verkleurd is en of die verkleuring toeneemt, wanneer die urine langere tijd aan lucht en licht is blootgesteld. Ook neemt de roodverkleurde urine een sterkere rode fluorescentie aan bij bestraling met ultra-violet licht. Bedacht dient hierbij vooral te worden, dat een rode verkleuring der urine kan optreden na gebruik van bepaalde voedingsmiddelen (bieten), voorts na gebruik van geneesmiddelen als pyramidon, rhabarber, senna, cascara sagrada.

Het spreekt vanzelf, dat wanneer er bloed in de urine aanwezig is, er ook roodverkleuring kan optreden. Hier geeft het microscopisch, spectroscopisch, chemisch laboratoriumonderzoek uitsluitsel.

Wanneer een oplossing wordt gemaakt uit de faeces en deze wordt belicht met ultra-violet licht, dan wordt deze oplossing, bij aanwezigheid van porfyryne, rood van kleur. Bevat de faeces geen porfyryne dan geeft de oplossing bij bestraling met ultra-violet licht een groene kleur. (Voor deze waarneming dient het z.g. „Wood's licht” te worden gebruikt, zijnde een lamp, waarin door een zeer donker blauw glas het zichtbare licht is weggefilterd).

Afb. 6.



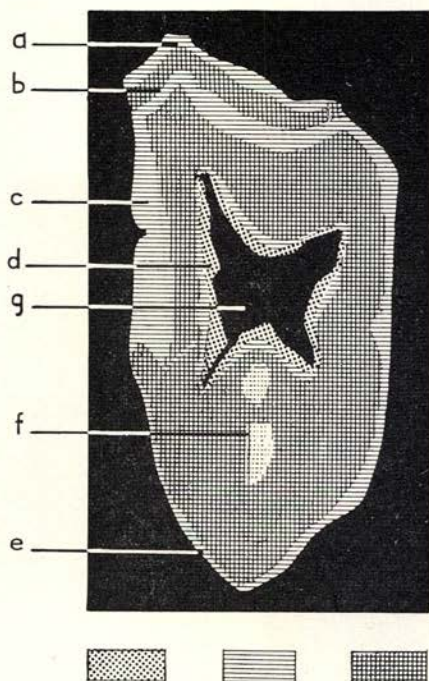
- A. Oplossing van faeces van een normaal persoon.
- B. Oplossing A, belicht met ultra-violet licht, is groen van kleur.
- C. Bevat faecesoplossing porfyryne dan treedt er bij een ultra-violet licht bestraling een rode kleur op.

Worden in de mond van een porfyrielijder de reeds roodverkleurde gebitselementen met ultra-violet licht bestraald dan neemt de rode kleur sterk toe. Hierbij valt het vaak op dat het schijnt alsof deze kleur in de buurt van de tandhalzen sterker is. Dit vindt misschien zijn ontstaan in het

daar nog aanwezige tandsteen, dat ook porfyriene bevat. DORREEN nam bij bestraling van tandfragmenten rood verkleurde vlekken waar, die hij toeschreef aan de inwerking van bacteriën.

Histologisch beeld der porfyrie

Daar het zelden voorkomt, dat een aan porfyrie overleden patiënt ter sectie komt, zijn de histologische en microchemische gegevens van het gebit schaars. BORST en KÖNIGSDORFER hebben destijds zo'n geval beschreven. Een paar gebitselementen hebben zij toen CHARLOTTE MAACK ter onderzoek gegeven, die deze met de fluorescentie-microscoop onderzocht. Zij heeft de elementen in de wortelbifurcatie doorgezaagd, zodat de dentine-lagen rond de pulpa te zien waren. De roodverkleuring van het tandbeen bleek microscopisch niet egaal te zijn. Op sommige plaatsen ziet men wel een grijze of meer blauwe verkleuring zoals men dat ook bij normale tanden waarneemt onder de fluorescentie-microscoop. Bij gezonde mensen treft men echter onder normale omstandigheden in het geheel geen porfyriene in de gebitselementen aan.



Afb. 7.

Doorsnee van een molaar bij een porfyrie-patiënt.

Het tandbeen verkleurt rood door bestraling met ultra-violet licht. De rode kleur is hier niet ontstaan door inwerking van histologische reagentia.

- a. glazuur (blauw violet gekleurd)
- b. glazuurdentine-grens (diep rode lijn)
- c. cariëuze plek (blauw gekleurd)
- d. secundair dentine (rond de pulpaholte geel)
- e. cement (blauwgrijs gekleurd)
- f. tandbeen (rood gekleurd)
- g. pulpaholte (zwart gekleurd)

Ook bij het vee komen porfyriene-verkleuringen in het beenderstelsel en gebit voor (rond, varken). De Engels sprekende dierenartsen noemen deze aandoening „pink tooth disease”.

Opvallend is het, dat de sterkste relaties tussen bot en porfyriene dáár optreden, waar de ossificatie in volle gang is; derhalve vroeg men zich af welke rol het calcium hierbij speelt. Is het zó, dat gedurende de ossificatie het porfyriepigment een soort katalytische werking uitoefent? Naar aanleiding hiervan meende indertijd VAN LEERSUM goede resultaten te hebben gezien van het toedienen van porfyriene bij rachitis. Hij meende met deze toediening de kalkafzetting te kunnen bevorderen.

2. De acute idiopathische porfyrie

In vele gevallen kan men dit ziektebeeld beschouwen als een acute manifestatie der porfyrie, nadat de ziekte als een aangeboren congenitale porfyrie jaren gesluimerd heeft. Het is om die reden, dat WATSON hier liever spreekt van een *acute intermitterende porfyrie*. In dit acute stadium manifesteert de ziekte zich bij mannen en vrouwen verschillend. Bij vrouwen treden vooral de buikklachten (mogelijk als gevolg van het gebruik van barbituren) op de voorgrond, bij mannen huidaandoeningen. Zulk een geval van porfyrie bij vrouwen, dat als typisch voorbeeld kan dienen, wordt door DEAN beschreven. Men zou het ook kunnen indelen bij die gevallen waar gesproken wordt van een „acute buik”.

Een leerlingverpleegster was sinds korte tijd zeer nerveus geworden en had als pijnstillend middel tegen de hevige buikpijn barbituur-preparaten ingenomen. Zij braakte vaak en was sterk geobstipeerd. De chirurg meende dat zij een intestinale



Afb. 8.
Huidlaesie bij een
gemengde vorm van
porfyrie

obstructie had en opereerde haar. Geen enkele pathologische afwijking kon in de buikholte gevonden worden. Hierdoor kwam men op de gedachte aan porfyrie. Het toedienen van sedativa werd direct gestaakt, maar in weerwil daarvan stierf zij twee dagen later onder algehele verlamningsverschijnselen. Bij navraag bleek ook, dat de urine de laatste tijd sterk rood gekleurd was.

Haar vader had de typische huidaandoening, die het kenmerk is van acute porfyrie bij mannen.

Deze vader vertelde weer, dat zijn grootvader ook hieraan geleden had. De overgrootvader van de verpleegster had 10 kinderen gehad, waarvan er 5 aan porfyrie leden. In totaal waren er in deze familie 60 volwassenen aan porfyrie bezweken. De erfelijkheid voor deze ziekte blijkt hier wel duidelijk.

Bij vrouwen komt het vaak tot ondragelijke buikpijnen, zodat de medicus ten einde raad tot laparotomie overgaat; opnieuw blijkt dan weer dat er geen afwijking in de buikholte aanwezig is. Aan een patiënte die op deze wijze reeds enige malen geopereerd was, gaf de medicus de raad zich op de buik te laten tatouëren: „Don't open me – porphyria!”

Het derde beeld in het schema van WALDENSTRÖM is de

Porphyria cutanea tarda

De naam duidt reeds aan, dat het hier een porfyrie-aandoening betreft, die op latere leeftijd optreedt. Men neemt aan dat het ziektebeeld tot hetzelfde oorspronkelijke congenitale beeld behoort, maar eerst later, soms door een trauma tot uiting is gekomen. Alcohol-misbruik schijnt hierbij vaak een rol te spelen. Naast de huidklachten treden dan dikwijls nerveuze buikklasten op. Bij deze aandoening komt differentiaal diagnostisch in de eerste plaats pemphigus in aanmerking. Zoals bij alle ziekten kan het bij porfyrie ook vóórkomen, dat enkele symptomen minder duidelijk zijn of geheel ontbreken.

Mondholte en erytrodontie

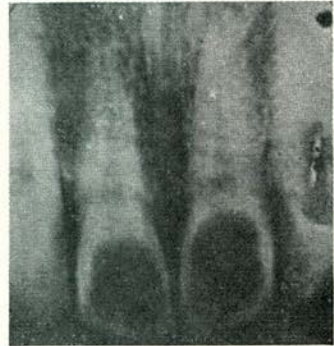
Hier springen de sterk verkleurde gebitselementen in het oog, er is erytrodontie. De elementen zijn van steenrood tot bruinrood van kleur. Klinisch gezien neemt de intensiteit van de verkleuring naar de glazuurranden toe af. Bij doorlichten met een electrisch mondlampje blijkt deze verkleuring in het midden der elementen egaal rood te zijn, niet vlekkelig. Beziet men nu het gehele beeld differentieel diagnostisch dan treedt in de eerste plaats aan de orde de vraag of ook andere leden in de familie klachten hebben, die op porfyrie zouden kunnen wijzen. Ten aanzien van de gebitselementen komen traumata in het geding, vooral die welke op pulpa-bloedingen wijzen.

Voorts de idiopathische resorptie. Hier is de roodverkleuring der tanden meer vlekkerig en het gevolg van een resorptie, uitgaande van de pulpa. FISH spreekt in zo'n geval van een neaplasma en noemt deze *endostoma*.



◀ afb. 9

afb. 10



Afb. 9. Huidlaesie bij congenitale porfyrie

Abf. 10. Interne resorptie van de pulpa uitgaande: endostoma

Verder kunnen nog exogene verkleuringen in aanmerking komen, die door chemische stoffen of gassen worden veroorzaakt, b.v. bij fabrieksarbeiders. Voorts ten gevolge van kleurstoffen in voedingsmiddelen, maar bij de tegenwoordige contrôle is dit bijna uitgesloten. Wèl kan verkleuring door lippenstiften vóórkomen. Bij bestraling met ultra-violet licht vertoont het mondslimvlies bij porfyrie een rode fluorescentie. Meest zijn het kleine plekje, die optreden als gevolg van kleine bloedinkjes of waar zich bacteriën bevinden.

OTTOLENGHI, SERCHI en HJUMANS VAN DEN BERGH konden in normale monden sporen porfyryne in het speeksel en in de tandsteenafzetting aantonen.

Ook voedselresten, vooral die myoglobine (vlees) of chlorofyl (plantaar-dige stoffen) bevatten, vertonen bij bestralen met ultra-violet licht een rode fluorescentie. Dit doen ook broodresten, als er bepaalde gistcellen in aanwezig zijn.

Therapie

Uit dit alles is wel gebleken dat de behandeling der porfyrie ligt op het terrein van de medicus. Naast barbituur derivaten doet men beter ook sulfanomiden en sulfanol te vermijden. Wat de antibiotica betreft, die bij huidaandoeningen zijn toegepast, blijkt dat penicilline wordt verdragen. Bij aureomycine traden meermaals leverklachten op.

Door de bijzondere gevoeligheid van deze patiënten voor ultra-violette stralen dienen zij zoveel mogelijk uit de zon te blijven en zich daartegen te beschermen (dragen van handschoenen, een hoed of een parasol).

Ten aanzien van de therapie zij slechts vermeld, dat deze vooral in een op de aandoening afgestemde voeding wordt gezocht.

Uit het vorenstaande heeft men kunnen afleiden dat tandheelkundige behandeling van de op het gebit betrekking hebbende verschijnselen van secundair belang is. Zij zal zich uiteraard richten op de verkleuring der elementen. Door het aanbrenge van jacketkronen zal het mogelijk zijn aan esthetische verlangens tegemoet te komen. Voor het overige is een streng doorgevoerde mondhygiëne en periodieke controle geïndiceerd, terwijl ook de tandarts goed zal doen met nadruk de patiënt op het gevaar van het gebruik van barbituurderivaten (ook indien zij in mengtabletten aanwezig zijn) te wijzen.

Literatuur:

- BERGER, H. Hereditary coproporphyrinuria. Brit. Med. Journ. 1955.
- BISCHOF, Ursache der Zahnverfärbung Prophylax, u.s.w. S.S.O., 36-4-201.
- BOEN SAN TJONG. Behandeling van porphyrie met chloropromazint, 1957.
- CARRIE, C. Die Porphyrine, 1956.
- HAANEN, C. A. M. en HUYSMANS, H. A. Intermittierende porphyrie, N.T.v.G. 1957.
- HYMANS v. D. BERGH, A. A. en HIJMAN, A. Abbau des Haemoglobines. Wien. Med. W. schrift 1931, blz. 1359.
- HYMANS v. D. BERGH, A. A. Ueber Porphyrine in der Mundhöhle. Lancet 214, blz. 281.
- HYMANS v. D. BERGH, A. A. en HIJMAN, A. Over porphyrie. Kon. Acad. v. Wetensch. 1927.
- HYMANS v. D. BERGH, A. A. en HIJMAN, A. Studien über Porphyrie. D. Med. Woche, Jahrg. 59.
- LEERSUM, E. C. v. Over het effect van haematoporphyrine op de afzetting van kalk in het been van rhachitische ratten. N.T.v.G. 1923, blz. 1932.
- LOOS, S. Ueber das Vorkommen von Porphyrine in den menschlichen Zähne und Zahnstein. Zeitschr. f. Stom. 1931, blz. 1294.
- LUPS, S. en DIJK, C. P. VAN. Riboflavine-toediening bij porphyrie met gunstige uitkomsten. N.T.v.G. 1950.
- MAACK, CH. Die Histologie der Porphyrie Zähne. Vierteljahrschr. f. Z., 1931.

- MELBY, J. C. J. P. en WATSON. Behandeling van porphyrie met chloorpromazine (Largactiel), N.T.v.G. 1947, blz. 1276.
- VANNOTTI, Porphyri, 1952.
- FORMIJNE, P. Storingen van de porphyrinestofwisseling. Ned. leerboek der Int. Geneesk., blz. 767.
- FORMIJNE, P. and POULIE, N. J. Experimental porphyria in rabbits. Kon. Acad. v. Wetensch. Vol. LVII, nr. 5, serie c.
- FORMIJNE, P. and POULIE, N. J. Precursors of porphyrine and porphobilinogen. Ciba Found., symp. 1955.
- DEAN, G. Inheritance of porphyria. Brit. Med. Journ. July 1955.
- DEAN, G. Porphyria. Brit. Med. Journ. Dec. 1953.
- DEAN, G. Porphyria a familiar disease: its diagnosis and treatment. South Afric. Med. Journ., April 1956.
- TIO TIONG HOO. Beschouwingen over de porphyria cutanea tarda. 1956.

Roemer Visscherstraat 13
Amsterdam