

Akutna intermitentna porfirija

Zoran Kovačević¹, Mirjana Janičijević Petrović², Tatjana Šarenac², Violeta Mladenović³, Tomislav Stojilković⁴

1. Centar za urgentnu medicinu, Klinički Centar "Kragujevac", Kragujevac / Centre of Emergency Medicine, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

2. Fakultet Medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac / Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

3. Centar za endokrinologiju, Interna klinika, Klinički Centar "Kragujevac", Kragujevac / Center for Endocrinology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

4. Centar za anesteziologiju i reanimaciju, Klinički Centar "Kragujevac", Kragujevac / Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 02.02.2012.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 30.08.2012.

APSTRAKT

Uvod. Porfirija je oboljenje koje nastaje zbog nedostatka određenih enzima u metabolizmu porfirina i njegovih prekursora u biosintezi hema, uz prekomerno nakupljanje jednog ili više porfirina, porfirinogena i/ili porfirinskih prekursora. Klinički se ispoljava nespecifičnom siptomatologijom.

Prikaz bolesnika. Pacijent star 32 godine hospitalizovan je u Urgentnom centru Kliničkog Centra Kragujevac zbog bolova u trbuhu, lupanja srca i pod kliničkom slikom epileptičnog napada. U laboratorijskim analizama registrovana je uredna krvna slika, pozitivan biohumoralni sindrom zapaljenja, povišeni parametri nekroze jetre i mišića, elektrolitski disbalans (hiponatriemija), hipoproteinemija, normolipidemija i normoazotemija. Radiografijom pluća uočena je bronhopneumonija. Laboratorijski su registrovane povišene vrednosti delta-aminolevulonske kiseline i porfobilinogena u urinu.

Zaključak. U radu je prikazan slučaj bolesnika sa akutnom intermitentnom porfirijom. Na osnovu pozitivne porodične anamneze, kliničke slike i pozitivnih specifičnih markera u urinu (povišeni ALA i porfobilinogen) zaključili smo da se radi o prvom ataku akutne intermitentne porfirije. Porfirija se retko sreće, i može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem akutnog bola u abdomenu, sa kojim se urgentna medicina često susreće.

Gljučne reči: Ključne reči: porfirija, akutna intermitentna; dijagnoza, diferencijalna; retke bolesti.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Zoran Kovačević, Vladimira Rolovića 56/32, 34000 Kragujevac, Tel. 063386930, E-mail:zoki_med@ptt.rs

Zoran Kovacevic, MD, Vladimira Rolovica 56/32, 34000 Kragujevac, Phone +38163386930, E-mail:zoki_med@ptt.rs

Acute intermittent porphyria

Introduction. Porphyria is the disease with insufficiency of some enzymes for heme synthesis and their precursors with the excessive accumulation of one or more porphyrins, porphyrinogens and/or porphyrin precursors. Clinical manifestations include unspecific systemic manifestation.

Case presentation. We describe a 32 years old man who has been admitted at Center for Urgent medicine of Clinical Centre Kragujevac with abdominal pain, tachycardia and attack of epilepsy. The laboratory findings showed: normal blood cell accounts, positive humoral signs of inflammation, increased parameters of liver and muscle necrosis, electrolyte disturbances (hyponatremia), hypoproteinemia, normal lipid status and normal concentrations of parameters of renal function. Chest radiography indicated bronchopneumonia. Laboratory registered higher values of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine.

Conclusion. We reported the case of patient with acute intermittent porphyria. According to positive family history, clinical findings with positive specific markers in urine (increased ALA, PBG) we concluded that it was the first attack of acute intermittent porphyria. Porphyria is a very rare disease in clinical practice and it can present differential diagnostic problem in acute abdominal pain, often in emergency medicine.

Keywords: porphyria, acute intermittent; diagnosis, differential; rare diseases.

UVOD

Porfirija je oboljenje koje nastaje zbog nedostatka određenih enzima u metabolizmu porfirina i njegovih prekursora u biosintezi hema, uz prekomerno nakupljanje jednog ili više porfirina, porfirinogena i/ili porfirinskih prekursora. Spada u autozomno dominantne ili autozomno recesivne enzimske - metaboličke bolesti.¹ Klinički se ispoljava nespecifičnom simptomatologijom, a kao posledica nagomilavanja porfirina i prekursora, tj. međuproizvoda u sintezi hema u krvi, urinu i stolici.²

Osnovna podela porfirija je na: akutna intermitentna porfirija (AIP), porfirija izazvana nedostatkom dehidrataze delta aminolevulinke kiseline (ALA), hereditarna koproporfirija i porfirija varijegata, eritropoetska porfirija, dvostruka porfirija, hepatoeritropoetska porfirija, kongenitalna eritropoetska porfirija i porfirija cutanea tarda.²

Hem se u najvećoj količini stvara u kostnoj srži i jetri. Prvenstveno se upotrebljava za stvaranje hemoglobina i citohroma P 450. Stvaranje hema u jetri reguliše se putem ALA sintaze koja ograničava količinu hema i pod povratnom kontrolom je stvorene količine hema u ćeliji. AIP je bolest jetre, i posledica je smanjenja porfobilinogen deaminaze za oko 50 % u odnosu na zdrave osobe. Ova vrsta porfirije se javlja kod svih rasa, ali najčešće kod stanovnika severne Evrope, sa incidencom od 4 – 300/100000 stanovnika, mlade dobi i češće u žena.²

Većina osoba sa latentnom kliničkom slikom AIP imaju normalne vrednosti ALA, porfobilinogena (PBG) i normalan sadržaj citohroma P 450 u jetri. Kada se potreba za hemom u jetri povećavaju pod uticajem hormona, lekova ili načina ishrane, nedostatak enzima može ograničavati stvaranje hema. Povećano stvaranje hepatične ALA sintaze je izraženo, tako da se ALA i PBG nagomilavaju u jetri i povećavaju u plazmi i urinu. Dijagnoza se postavlja dokazivanjem znatnog povećanja PBG i ALA u mokraći.^{3,4}

Kliničku sliku čine abdominalna bol, opstipacija, tahikardija, neurološki ispadi (pareza, paraplegija, kvadruplegija), psihičke promene (mentalna konfuzija i promena ponašanja), hipertenzija. Bol u trbuhu je obično intenzivan, slabo lokalizovan, sa širenjem u leđa, često praćen povraćanjem. Akutni napad AIP može trajati od nekoliko dana do nekoliko meseci, neurološke promene su reverzibilne i povlače se nakon 3-4 meseca. Kliničko pogoršanje sa ponavljanjem bola, tahikardije i povraćanja može biti izazvano uzimanjem nekog leka (antikonvulzivi, oralni kontraceptivi, sedativi), infekcijom ili gladovanjem.^{5,6}

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijent star 32 godine prvi put je hospitalizovan u Urgentnom centru Kliničkog Centra Kragujevac zbog bolova u trbuhu, lupanja srca, sa slikom epileptičnog napada. Tegobe pacijenta nastale naglo, epileptičnom napadu prethodila je glavobolja. Heteroanamnestički, isključena su ranija akutna i hronična oboljenja, prethodno uzimanje bilo kakve terapije, kao i alergije na hranu i lekove. Postoji podatak o pozitivnoj porodičnoj anamnezi za porfiriju. Fizikalni nalaz na srcu ukazivao je na sinusnu tahikardiju, nalaz na plućima je oslabljen disajni šum difuzno. U laboratorijskim analizama registruje se uredan nalaz u krvnoj slici, pozitivan biohumoralni sindrom zapaljenja, povišeni parametri nekroze jetre i mišića, elektrolitski disbalans (hiponatriemija), hipoproteinemija, normolipidemija, normoazotemija (Tabela 1).

Tabela 1. Biohemijske analize. CRP – C-reaktivni protein, SGOT - serumska glutamic oxaloacetic transaminaza, SGPT - serumska glutamic piruvat transaminaza, gama-GT - glutamat transferaza, CK – keratin kinaza

Parametar	Vrednost (Referentni opseg)	Parametar	Vrednost (Referentni opseg)
Kalijum	4.4 (3.5-5.3 mmol/l)	Ukupni holesterol	5.25 (3.1-5.2mmol/l)
Natrijum	122 (137-147 mmol/l)	HDL holesterol	1.78 (1.1-2.5mmol/l)
Kalcijum jonizov	0.83 (1.13-1.3mmol/l)	LDL holesterol	3.69 (0.1-3.5mmol/l)
Fosfat	1.16 (0.8-1.6 mmol/l)	triglyceride	1.7 (0.1-1.7mmol/l)
Proteini	67 (64-83 g/l)	SGOT	200 (1-40 U/l)
Albumini	43 (35-52 g/l)	SGPT	166 (1-40 U/l)
Urea	5.1 (3.0-8.0 mmol/l)	Gama GT	37 (7-50 U/l)
Kreatinin	65 (49-106 µmol/l)	bilirubin	8.0 (5-21 µmol/l)
CRP	179 (<5)	CK	157 (0-171 U/l)

U referentnoj ustanovi registrovane su povišene vrednosti delta amino levulonske kiseline i porfobilinogena u urinu (Tabela 2). Tokom lečenja kod bolesnika je urađen niz dijagnostičkih procedura.

Tabela 2. Metaboliti porfirina u urinu, δ ALA- delta aminolevulinke kiseline

Parametar	Vrednost (Referentni opseg)
δ ALA	529 (< 34.3 µmol/L)
porfobilinogen	380 (< 8.8µmol/L)

Elektrokardiografski je registrovana sinusna tahikardija (frekvence 100/minuti). Radiografijom pluća uočena je bronhopneumonija u donjem plućnom polju desno. Nativna radiografija i skopija trbuha je bila urednog nalaza. Ultrazvučni pregled abdomena je bio urednog nalaza, kao i CT endokranijuma. Nalaz elektorencefalografije (EEG): globalno ubrzan, niže-voltiran EEG. Nema modulacije u vidu vretena, niti asimetrije strana, bez patološke aktivnosti i bez encefalopatskog trpljenja. Iregularan nalaz u fiziološkim granicama. Tokom hospitalizacije pacijent lečen rastvorima Glikoze, korigovan elektrolitni disbalans, analgeticima, antibiotikom (cefalexin, dozvoljen u AIP), uz neprestano praćenje elektrolitnog i acidobaznog statusa. Pacijent se oporavio posle 4 nedelje terapije, uz savet za primenu mera higijensko-dijetetskog režima, izbegavanje gladovanja, čuvanje od infekcija. Posebno savetovano pacijentu koje lekove nije dozvoljeno da upotrebljava.

DISKUSIJA

U našem radu je prikazan slučaj bolesnika sa AIP. Na osnovu anamneze, kliničke slike i pozitivnih specifičnih markera u urinu (višestruko povišeni ALA i PBG), kao i pozitivne porodične anamneze zaključili smo da se radi o prvom ataku AIP.

Porfirija je retka bolest, i može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem akutnog bola u abdomenu, sa kojim se urgentna medicina često sreće, dok je terapija komplikovana, posebno kod nastanka komplikacija kao što su neurološki ispadi.⁷⁻⁹

Podaci iz literature govore u prilog tome da je veći broj pacijenata sa AIP operisan zbog sumnje na zapaljenje slepog creva, što operativnim nalazom nije potvrđeno. Bubrežna kolika se diferencijalno dijagnostički potvrđuje prisustvom krvi u urinu, dok u porfiriji nema detektovane krvi. Urin je u trenutku mokrenja bistra i stajanjem potamni. Žučna kolika se dijagnostikuje ultrazvučnim nalazom i pozitivnim Murphy-evim znakom.

Grupa AIP se nasleđuje autozomno dominantno, jer se danas detektuju skoro svi segmenti humanog hromozoma. Određivanje genskog poremećaja kod osobe sa normalnim izlučivanjem PBG i ALA, moguće je određivanjem PBG dezaminaze u eritrocitima, limfocitima ili u kulturi blasta. Analiza DNK omogućava identifikaciju asimptomatskog nosioca genskog poremećaja. Kod postojanja enzimskog defekta ALA sintaze nalazimo hromozomski položaj 3p21, kod ALA dehidrataze 9q34 i kod porfobilinogen deaminaze 11q23.¹⁰

Moderna klinička i laboratorijska ispitivanja daju poređenje patofizioloških mehanizama nastanka porfirija. Kada su potrebe u jetri za hemom povećane zbog mnogih činilaca, nedosatak enzima može ograničavati stvaranje hema. Tada je izraženo povećano stvaranje hepatične ALA sintaze, a ALA i PBG se nagomilavaju u jetri, a zatim povećavaju u plazmi i urinu.¹¹

Poseban aspekt patofizioloških mehanizama nastanka porfirija se objašnjava karakteristikama antioksidativnog sistema u nervnim i drugim tkivima. ALA je strukturno slična gama aminobuternoj kiselini (GABA) i može delovati na receptore za istu.^{12,13}

Lečenje akutnog napada bolesti sprovodi se sa primenom i.v. glukoze u količini 20g/h (čime se koči indukcija ALA sintetaze u jetri), uz korekciju elektrolitskog i acidobaznog statusa. Ukoliko posle 36 h terapije nema znakova poboljšanja opšteg stanja, primenjuje se hematin ili hem-arginat u dozi od 2-4 mg/kg, u 0,9% NaCl tokom 20 minuta, na 12-24h, u trajanju 2-7 dana, što je individualno. Tahikardija i hipertenzija se kupiraju primenom beta blokatora. Sprovodi se i simptomatska terapija. Posebno je značajno izbegavati gladovanje, kako bi se održala remisija bolesti, sa adekvatnim unosom ugljenih hidrata (55-60 % dnevne energetske potrebe).^{6,7} Posebno je važno lečiti infekciju, ako postoji, kao i druge pridružene bolesti.

Terapijski modaliteti lečenja pridruženih oboljenja i AIP često su međusobno kontradiktorni. U akutnom napadu porfirije potrebno je obustaviti sve lekove koji mogu pogoršati porfiriju. Pacijenta je potrebno zbrinuti u bolničkim uslovima. Prednost se daje intravenskoj primeni glukoze jer je često u akutnom napadu oralna primena neizvodljiva.¹ Diferencijalna dijagnoza AIP: Ovu bolest nazivaju velikim imitatorom („bolest sa hiljadu lica“) zbog raznovrsne kliničke prezentacije (simptoma i znakova).

LITERATURA

1. Lin C, Krishnan A, Zagami A, You HL, Yang C, Bostock H et al. Nerve function and dysfunction in acute intermittent porphyria. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2510-9.V

2. Cojocaru IM, Sapira V, Socoliuc G, Herteau C, Balea M, Ursache C, Cojocaru M. Acute intermittent porphyria-diagnostic and treatment traps. *Rom J Intern Med* 2012; 50: 33-41.

3. Sies C, Florkowski C, George P, Potter H. Clinical indications for the investigation of porphyria: case examples and evolving laboratory approaches to its diagnosis in New Zealand. *N Z Med J* 2005; 118: U1658.

4. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000; 320: 1647-51.

5. Bouzigarene P, Puy H, da Silva VP, Deybach JC. Porphyria. What to think in the absence of a cause of abdominal pain. *Rev Prat* 2010; 60: 134-4.

6. Legrand DA, Borgoons P, Lancellotti P. Acute intermittent porphyria: a rare contra-indication to acute myocardial infarction treatment. *Rev Med Liege* 2008; 63: 528-31.

7. Sampayo R, Lavandera JV, Batlle A, Buzaleh AM. Sevoflurane: its action on heme metabolism and Phase I drug metabolizing system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009; 55: 140-6.

8. Harper P, Wahlin S. Treatment options in acute porphyria, porphyria cutanea tarda, and erythropoietic protoporphyria. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 444-55.

9. Kuo HC, Huang CC, Chu CC, et al. Neurological complications of acute intermittent porphyria. *Eur Neurol* 2011; 66: 247-52.

10. Parera VE, De Siervi A, Varela L, Rossetti MV, Batlle AM. Acute porphyrias in the Argentinean population: a review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; 49: 493-500.

11. Rodriguez JA, Buzaleh AM, Fossati M, Azcurra J, Batlle AM. The effects of some porphyrinogenic drugs on the brain cholinergic system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 103-10.

12. De Siervi A, Varela LS, Parera VE, Batlle AM, Rossetti MV. Diagnosis of latent acute intermittent porphyria by genetic analysis. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(Pt 2): 149-52.

13. De Siervi A, Weiss Cádiz DE, Parera VE, del C Batlle AM, Rossetti MV. Identification and characterization of two novel mutations that produce acute intermittent porphyria: A 3-base deletion (841-843 del GGA) and a missense mutation (T35M). *Hum Mutat* 2000; 16: 373.