

AKÚTNÁ INTERMITENTNÁ PORFÝRIA

SEDLÁK T., PONTŮCH P., ĎURIŠ I.

ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA

Acute intermittent porphyria is an autosomal dominant condition caused by a genetic defect of the deaminase gene located on the 11. chromosome. Due to this defect only 50 % of the normal enzyme quantity is produced. The disease becomes manifested only in the case of increased demands on given metabolic pathway resulting in porphobilinogen accumulation and storage in the organism. Clinical pattern involves abdominal, neurologic and psychiatric symptomatology. Laboratory diagnosis is based on the detection of delta-aminolevulinic acid, porphobilinogen, uroporphyrin and coproporphyrin in the urine. Between the attacks may only the detection of porphobilinogen deaminase in erythrocytes, leukocytes and skin fibroblasts be positive. The therapy is based on infusions of 20 % glucose solution and hydromineral imbalance correction. When neurologic symptoms occur it is necessary to administer hem-arginate intravenously. The case report presents almost textbook case of a young female patient suffering from the disease. (Ref. 7.)

Key words : acute intermittent porphyria, delta-aminolevulinic acid, porphobilinogen, hem-arginate.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 536–537

25-ročná pacientka bola prijatá na gynekologické oddelenie pre niekoľko týždňov trvajúce bolesti v krížoch, ktoré sa objavili po niekoľkodennom užívaní analgetika (propyfenazón, paracetamol) pre bolesti zubov. Vzhľadom na klinický obraz akútneho brucha sa urobila laparotómia. Pri operácii sa našla cysta ľavého ovária a pre podozrenie z jej torkvácie sa urobila parciálna resekcia ľavého ovária. V pooperačnom období došlo k vystupňovaniu bolesti brucha. Pre vývoj paraparézy bol privoláný neurológ, ktorý vyslovil podozrenie na akútnu intermitentnú porfýriu. Pacientka bola preto preložená na Metabolickú jednotku I. internej kliniky FN v Bratislave.

Pri prijatí dominovali prudké bolesti brucha a lumbosakrálnej chrbtice, ktoré bolo treba tmiť podávaním opiátov, profúzne

Akútna intermitentná porfýria je autozomálne dominantné dedičné ochorenie zapríčinené genetickým defektom génu pre deamináciu porfobilinogénu na chromozóme 11. V dôsledku tohto defektu sa tvorí iba 50 % potrebného množstva daného enzýmu. Ku klinickej manifestácii dôjde až pri zvýšených nárokoch na danú metabolickú cestu, keď sa začne hromadiť a ukladať porfobilinogén v organizme. Klinický obraz tvoria brušné, neurologické a psychiatrické symptómy. Laboratórna diagnostika sa opiera o stanovenie kyseliny delta-aminolevulovej, porfobilinogénu, uroporfyrínu a koproporfyrínu v moči. Mimo záchvatu môže byť pozitívne iba stanovenie deaminázy porfobilinogénu v erythrocytoch, leukocytoch alebo fibroblastoch kože. Základom liečby sú infúzie 20 % glukózy s úpravou hydromineralového rozvratu. Pri neurologických symptómoch je potrebné podávať intravenózne hem-arginát. V kazuistike sa opisuje takmer učebnicový prípad mladej pacientky s daným ochorením. (Lit. 7.)

Kľúčové slová: akútna intermitentná porfýria, kyselina delta-aminolevulová, porfobilinogén, hem-arginát.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 10, s. 536–537

potenie, agitácia, úporná insomniá, tachykardia, ľahká hypertenzia. V priebehu dvoch dní sa vyvinula kvadruplégia s postihnutím dýchacích svalov a inkontinencia stolice a moču. Pacientka dýchala spontánne a nebola potrebná asistovaná ventilácia. Laboratórne sa zistili vysoké hodnoty porfobilinogénu (PBG) 55 mg/l (norma do 2 mg/l), kyseliny delta-aminolevulovej (ALA) 46 mol/l (norma do 5 mol/l), uroporfyrínu 2217 nmol/l (norma do 50 nmol/l) a koproporfyrínov 559 nmol/l (norma do 250 nmol/l) v moči, znížené sérové hladiny nátria 113 mmol/l, magnézia 0,4 mmol/l a kália 3,1 mmol/l.

Začali sme s podávaním infúzií 20 % glukózy (rýchlosť podávania 20 g za hodinu) a upravili sme hydromineralový rozvrat. V priebehu 24 hodín sme začali s podávaním hem-arginátu (4 mg/kg hmotnosti i.v. podaných v priebehu 15 minút) raz denne počas 6 dní. Na 9. deň liečby sa stabilizovalo vnútorné prostredie a klinický stav pacientky sa normalizoval. Normalizovali sa hodnoty PBG, ALA, uroporfyrínu a koproporfyrínu. Neurologická rehabilitácia plégii trvala 2 mesiace. Pri prepustení bola pacientka samostatná, chodila, ustúpila inkontinencia stolice, pacientka nacvičila neurogénny močový mechúr, nemala brušné symptómy.

I. interná klinika Fakultnej nemocnice a Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

The 1st Internal Clinic, Faculty Hospital, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: T. Sedlák, MD, I. interná klinika FN, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovakia.

Phone: +421.7.3590 680

Diskusia

Akútna intermitentná porfýria je autozomálne dominantné dedičné ochorenie patriace do skupiny hepatálnych porfýrií. Genetický defekt postihuje gén pre deaminázu porfobilinogénu umiestnený na chromozóme 11. Za normálnych okolností je deaminácia porfobilinogénu kódovaná dvoma štruktúrnymi génmi. Pacienti s akútnou intermitentnou porfýriou majú jeden gén defektný, takže sa tvorí iba 50 % potrebného množstva daného enzýmu, vplyvom ktorého sa deamináciou porfobilinogénu tvorí tetrapyról, pričom konečným produktom tejto metabolickej cesty je hem (Grandchamp a spol., 1987).

Táto blokáda v metabolickej ceste sa manifestuje zriedkavo, takže niektoré generácie môže klinická manifestácia ochorenia preskočiť. Defekt zdedí 50 % detí, u väčšiny z nich sa však klinický atak nikdy neprejaví. Problém sa manifestuje pravdepodobne až pri zvýšených nárokoch na metabolickú cestu pri stimulácii syntetázy kyseliny delta-aminolevulovej, keď vzniká viac porfobilinogénu, ktorý sa v dôsledku blokády hromadí a ukladá v organizme.

V klinickom obraze dominujú bolesti brucha imitujúce až akútnu brušnú príhodu, v dôsledku tejto indikácie bývajú títo pacienti často laparotomovaní s negatívnym peroperačným nálezom. Vyskytuje sa aj ľahká hypertenzia, tachykardia a výrazné potenie. Z neurologických prejavov je to postihnutie motorických a senzitívnych nervov s prejavmi paréz, plégii, porúch citlivosti a postihnutia autonómneho nervového systému. Z mentálnych porúch je to agitovanosť, nepokoj, úporná insomniá. Dôležité je v anamnéze cielene pátrať po tmavočervenej moči, ktorý pri státi na vzduchu ďalej tmavne, prípadne po tmavočervenej moči bez prítomnosti hematúrie.

Laboratórna diagnostika sa opiera o stanovenie ALA, PBG, uroporfyrínu a koproporfyrínu v moči. V období mimo záchvatu môže byť normálne vylučovanie uvedených metabolitov močom a diagnózu možno urobiť iba stanovením deaminázy PBG v erytrocytoch, leukocytoch a kultivovaných fibroblastoch kože. Počas záchvatu sú v sére znížené hladiny nátría, magnézia, zvýšené hladiny bielkovín viažúcich folikuly stimulujúci hormón a luteinizačný hormón. Pri výskyte subfebrilít alebo febrilít môže byť aj leukocytóza. Pri vyznačených neurologických symptómoch sa k liečbe hem-arginátom pristupuje hneď. Bolesť sa tlmí analgetikami, opiátmi, kŕče chlórpromazínom a magnéziom, hypertenziu a tachykardiu liečíme betablokátormi, podávajú sa vitamíny B. V prípade provokácií akútnych atakov nástupom menštruácie sa analógmi gonadotropín uvoľňujúcim hormónom blokuje ovulácia.

Veľmi dôležité je poučiť pacientku o tom, ktoré lieky môžu navodiť atak. Najbežnejšie z nich sú paracetamol, barbituráty, alopurinol, nifedipín, metyldopa, inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, fibráty, statíny.

Priebeh ochorenia u našej pacientky predstavuje kompletný "učebnicový" klinický obraz akútnej intermitentnej porfýrie aj s často v literatúre uvádzanou nesprávne indikovanou laparotómiou. V praxi sa na toto metabolické ochorenie často nemyslí pre jeho zriedkavý výskyt. Často býva prvým záchytným bodom už pri vyšetrení na ambulancii anamnestický údaj červenej farby moču. Táto "makro-

skopická hematúria" je charakteristická neprítomnosťou erytrocytov v močovom sedimente a ďalším tmavnutím moču pri státi na vzduchu. Diagnóza sa opiera o klinický obraz a laboratórne vyšetrenie moču. V liečbe odporúčajú niektorí autori najprv infúzie glukózy s vitamínmi. Pri nezlepšení klinického stavu do 24 hodín sa pridáva hem-arginát (Sack, 1990). Iní autori odporúčajú liečbu hem-arginátom okamžite po prijatí do nemocnice pri potvrdení diagnózy (Muthane a spol., 1993). Všetci autori sa zhodujú v tom, že pri prítomnosti neuro-mentálnych príznakov treba hem-arginát začať podávať hneď. Táto látka je v porovnaní s hematínom obsahujúcim "voľný" hemín v roztoku stála a podstatne menej toxická (Bonkowsky a spol., 1991). Voľný hematín môže spôsobovať poruchy koagulácie, tromboflebitídy, je nestály v roztoku a pravdepodobne stráca svoju účinnosť po niekoľkých hodinách (Morris a spol., 1981; Green a spol., 1983). Hem-arginát rýchlo vstupuje do hepatocytov, aktivuje cytochróm P 450 a tryptofánpyrolázu, a tým dopĺňa zásobu hemu, ktorý reguluje aktivitu syntetázy ALA (Sack, 1990). Ochorenie je pri včasnej diagnóze a adekvátnej liečbe liečiteľné, pri oneskorení liečby však môžu pacienti zomrieť (Muthane a spol., 1993). Anderson a spol. (1990) uvádzajú, že endokrinné zasahovanie liečbou agonistami gonadotropín uvoľňujúcimi hormónmi zabráni u žien neuroviscerálnym atakom akútnej intermitentnej porfýrie spôsobenej cyklickými zmenami endogénnych hormónov a je bezpečnou alternatívou k exogénnym steroidným hormónom, ktoré môžu indukovať akútny atak tohto ochorenia.

Okrem sexuálnych hormónov (vrátane perorálnej antikoncepcie) môže záchvat indukovať hladovanie, stres a široká skupina liekov, napr. barbituráty, paracetamol, fibráty, statíny, antimykotiká, propafenon, amiodaron, lidokaín, nifedipín, metyldopa, hydralazín, klinidín, inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, nalidixín, alopurinol a iné. V rámci preventívnych opatrení musí byť pacient s porfýriou dôkladne oboznámený o zákaze používania týchto liekov.*

Literatúra

Anderson K.E., Spitz I.M., Bardin W., Kappas A.: A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Arch. Intern. Med.*, 150, 1990, s. 1469–1474.

Bonkowsky H., Healey J.F., Lourie A.N., Geron G.G.: Intravenous hemealbumin in acute intermittent porphyria: evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Amer. J. Gastroenterol.*, 86, 1991, s. 1050–1056.

Grandchamp B., De Verneuil H., Beaumont C. a spol.: Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. *Europ. J. Biochem.*, 162, 1987, s. 105–110.

Green D., Reynolds N., Klein J. a spol.: The inactivation of hemostatic factors by hematin. *J. Lab. Clin. Med.*, 102, 1983, s. 361–369.

Morris D.L., Dudley M.D., Pearson R.D.: Coagulopathy associated with hematin for acute intermittent porphyria. *Ann. Intern. Med.*, 95, 1981, s. 700–701.

Muthane U.B., Vengamma B., Bharathi K.C., Mamatha P.: Porphyric neuropathy: prevention of progression using haeme-arginate. *J. Intern. Med.*, 234, 1993, s. 611–613.

Sack G.H.: Acute intermittent porphyria. *J. Amer. med. Ass.*, 264, 1990, s. 1290–1293.

*Táto práca bola prednesená na schôdzi Spolku slovenských lekárov v Bratislave.