Mitja Lainščak[1], Borut Kocijančič[2]

Akutna jetrna porfirija pri sladkornem bolniku

Acute Hepatic Porphyria in Diabetic Patient

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen, porfirija jetrna

Akutne jetrne porfirije so redke motnje v sintezi hema, ki so lahko smrtne. Diagnoza temelji na klinični sliki in laboratorijski analizi urina ter blata. Z ustreznim in pravočasnim zdravljenjem lahko preprečimo nadaljnje zaplete. Prikazan je primer 30-letnega sladkornega bolnika, ki je tri leta občasno imel bolečine v trebuhu. Med drugim bolnišničnim zdravljenjem smo postavili diagnozo akutne jetrne porfirije, verjetno sprožene s kombinacijo hipoglikemije in psihičnega stresa. Potrebno je bilo le simptomatsko zdravljenje. Ob odpustu je dobil natančna navodila glede preprečevanja sprožilnih dejavnikov in ob kontrolnem pregledu je bil brez simptomov in kliničnih ali laboratorijskih znakov bolezni. Akutna jetrna porfirija je pogosto spregledana. Pri sladkornih bolnikih moramo ob normoglikemiji pomisliti tudi na druge sprožilne dejavnike. Preprečevanje sprožilnih dejavnikov in izobraževanje bolnikov lahko prepreči pojav akutnih napadov.

ABSTRACT

KEY WORDS: diabetes mellitus, porphyria hepatic

Acute hepatic porphyrias are rare disorders of heme metabolism and can potentially be lethal. Diagnosis is based on the clinical presentation and laboratory analysis of urine. Adequate and early treatment can prevent further complications. The paper presents a case of a 30-year-old patient with known diabetes mellitus, who had several episodes of abdominal pain over the past three years. During his second hospitalization, acute hepatic porphyria was diagnosed, which was probably due to hypoglycemia and psychological stress. After symptomatic treatment, the patient was discharged with detailed instructions on the factors which may precipitate acute attacks. Upon the outpatient control examination, the patient had no symptoms or clinical or laboratory signs of porphyria. Acute hepatic porphyria is often missed. Normoglycemic patients with diabetes mellitus can have other precipitating factors. Education of patients and prevention of precipitating factors can prevent acute attacks.

[1] Asist. mag. Mitja Lainščak, dr. med., specializant interne medicine, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Interni oddelek, Dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota.

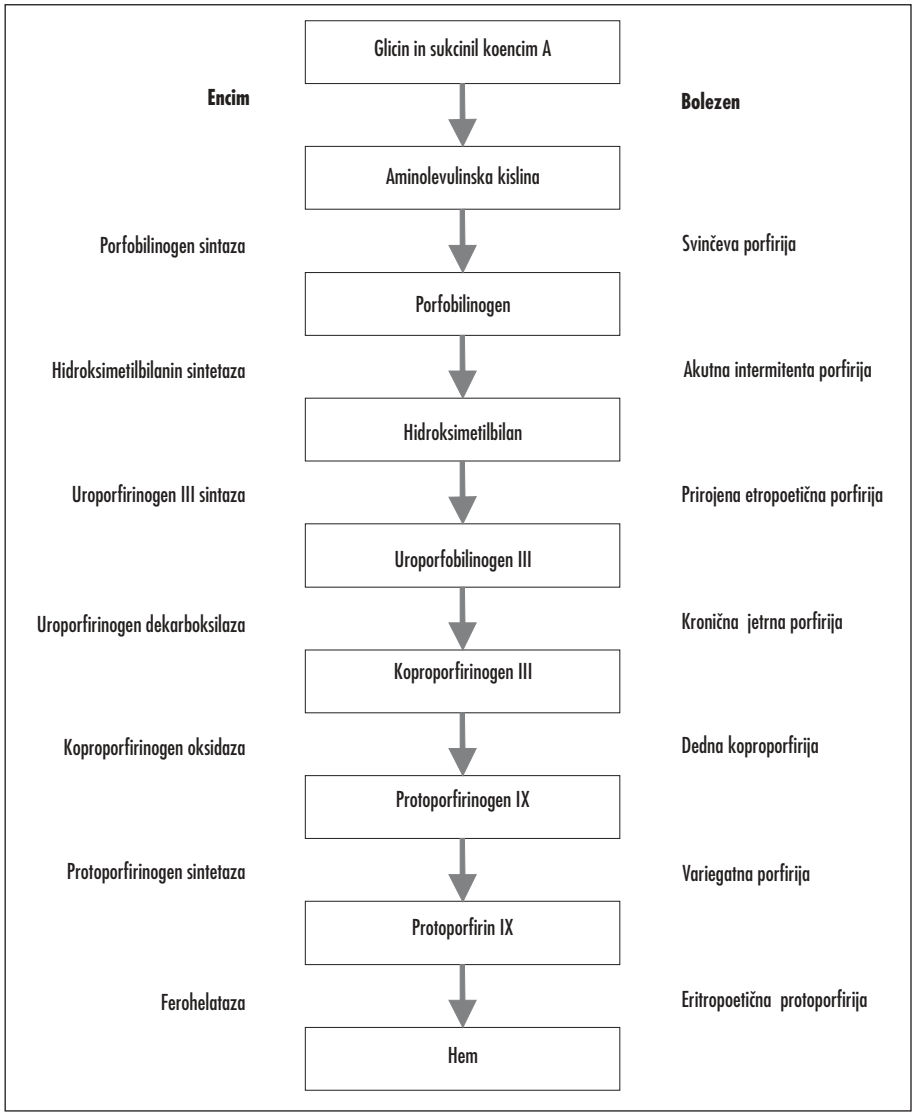
[2] Prim. asist. dr. Borut Kocijančič, dr. med., specialist interne medicine, Klinični center Ljubljana, Gastroenterološka klinika, Japljeva 2, 1525 Ljubljana.

UVOD

Porfirija je relativno redko bolezensko stanje, do katerega pride zaradi prirojene ali pridobljene nepravilnosti v sintezi hema. Akutni napad lahko poteka s pestro klinično sliko in je smrten pri 1 % bolnikov, kar je v Sloveniji že bilo opisano *(1, 2)*. Porfirije delimo glede na motnjo v sintezi hema (slika 1). Diagnoza temelji na klinični sliki in laboratorijskih preiskavah urina ter blata *(1, 3)*. V skupino akutnih jetrnih porfirij spadajo akutna intermitentna porfirija, variegatna porfirija in dedna koproporfirija.

PRIKAZ PRIMERA

Tridesetletni bolnik z znano in urejeno sladkorno boleznijo tipa I in arterijsko hipertenzijo je bil sprejet zaradi štiri ure trajajoče nenadno nastale hude stalne bolečine v zgornjem delu trebuha. Podobne težave so se



Slika 1. *Sinteza hema. Pomanjkanje različnih encimov povzroča različne vrste porfirij.*

v zadnjih treh letih pojavile večkrat, vendar jih ni mogel zanesljivo povezati z nobenim dejavnikom. Hujše so bile po zaužitju alkohola in ob stresu. Pred letom dni je bil zaradi bolečine v trebuhu in bruhanja že sprejet v bolnišnico. Med takratnim zdravljenjem so postavili sum na diabetično gastroparezo, vendar bolnik ni opravil svetovanih preiskav za potrditev diagnoze. Ob zadnjem zdravljenju v bolnišnici je navajal splošno slabo počutje, bruhanje, zaprtje in pomanjkanje apetita. Na dan sprejema si je izmeril nižjo koncentracijo glukoze (3,2 mmol/L), ki se je po zaužitju sladke tekočine normalizirala (5,6 mmol/L). Pred sprejemom ni opazil sprememb barve blata ali vode. Kaditi je nehal pred 8 leti, alkohol je v zmernih količinah užival občasno, vendar je zanikal uživanje v dneh pred sprejemom. Šest mesecev pred sprejemom ni bil zaposlen. Med kliničnim pregledom ob sprejemu je bil bolnik neprizadet, orientiran, afebrilen, koža je bila topla in suha, bil je primerno hidriran in prehranjen. Izstopal je le povišan krvni tlak (160/75 mmHg) in boleč trebuh na palpacijo pod levim rebrnim lokom in v levem spodnjem kvadrantu. Na koži bolnika ni bilo nobenih sprememb. Glede na anamnezo, klinično sliko in normalne serumske koncentracije amilaze (1,9 μkat/L) ter lipaze (0,8 μkat/L) smo postavili delovno diagnozo akutne jetrne porfirije. Z laboratorijskimi preiskavami smo ugotovili povišane koncentracije porfirinov, porfobilinogena, koproporfirinov in uroporfirina v urinu (tabela 1). Bolnika smo zdravili z infuzijami glukoze, analgetiki in spazmolitiki, krvni sladkor smo urejali s kratkodelujočim insulinom. Vse težave so po nekaj urah izzvenele in bolnik je bil naslednji dan z natančnimi navodili glede morebitnih sprožilnih dejavnikov odpuščen v domačo oskrbo. Ob ambulantnem pregledu čez mesec dni ni opisoval podobnih težav, z laboratorijskimi preiskavami smo ugotovili normalne koncentracije porfirinov, porfobilinogena, koproporfirinov in uroporfirina v urinu (tabela 1). Koncentracija glikiranega hemoglobina (6,4 %) je kazala dobro urejenost sladkorne bolezni.

RAZPRAVA

Porfirije so heterogena skupina motenj v sintezi hema, ki so pogosto spregledane *(1)*. Pomanjkanje enega od sedmih encimov (slika 1) povzroča značilno klinično sliko in biokemijske spremembe. Nanje posumimo na osnovi klinične slike, vendar moramo diagnozo potrditi z laboratorijskimi preiskavami. Glede na prevladujoče spremembe v klinični sliki jih lahko razdelimo v nevropsihiatrične (akutna intermitentna porfirija, svinčeva porfirija), dermatološke (prirojena eritropoetična porfirija, kronična jetrna porfirija, eritropoetična protoporfirija) in mešane (dedna koproporfirija, variegatna porfirija). Akutne porfirije potekajo predvsem z nevropsihiatrično simptomatiko, medtem ko pri kroničnih prevladujejo kožne spremembe.

Akutna intermitentna porfirija je najpogostejša akutna porfirija, medtem ko so variegatna porfirija, dedna koproporfirija in svinčeva porfirija bistveno redkejše. Najpogosteje prizadene bolnike v starosti okrog 30 let in je petkrat pogostejša pri ženskah. Bolniki najpogosteje tožijo zaradi bolečine v trebuhu, zaprtja, slabosti in bruhanja. Navajajo lahko temen urin, razbijanje srca in povišan krvni tlak *(1)*. Pogosto so pridružene psihične spremembe, ki pa so neznačilne *(1, 4)*. Ob kliničnem pregledu lahko najdemo povišan krvni tlak, tahikardijo, odsotnost kitnih refleksov in posturalno hipotenzijo. Epileptični krči, koma in depresija dihanja so bistveno redkejši. Kožne lezije, ki jih pri akutni

Tabela 1. *Koncentracije porfirinov, porfobilinogena, koproporfirinov in uroporfirina v urinu med sedanjim zdravljenjem v bolnišnici in ob kontrolnem ambulantnem pregledu.*

	Bolnišnično zdravljenje	Ambulantni pregled	Normalna koncentracija
Porfirini [nmol/L]	464	105	do 300
Porfobilinogen [μmol/L]	12.3	2.8	do 7.5
Koproporfirini [nmol/L]	364	156	do 225
Uroporfirini [nmol/L]	100	72	do 75

intermitentni porfiriji ni, so pri variegatni porfiriji in dedni koproporfiriji prisotne pri polovici oziroma tretjini primerov in so lahko edini znak bolezni *(1)*. Koža je občutljiva za mehanične poškodbe, na soncu izpostavljenih mestih je hiperpigmentirana, najdemo pa lahko tudi eritem, mehurčke in razjede z brazgotinjenjem. Ugotovimo lahko tudi hiponatriemijo, ki je najpogosteje posledica bruhanja, redkeje pa ledvične okvare ali neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona. Prisotni sta lahko tudi hipomagneziemija in povišane koncentracije sečnine ter kreatinina. Naš bolnik je pred obema zdravljenjema v bolnišnici navajal najpogostejše simptome in znake, vendar je vedno zanikal spremembe barve urina. Odsotnost teh sprememb je verjetno usmerila obravnavo med prvim zdravljenjem v bolnišnici v zaplete sladkorne bolezni.

Akutni napadi porfirij so povezani s sprožilnimi dejavniki (tabela 2), od katerih pri našem bolniku pridejo v poštev hipoglikemija, stres in uživanje alkohola. Glede na odsotnost kliničnih znakov akutnega alkoholnega opoja in zanikanje uživanja alkohola pred sprejemom se zadnje zdi manj verjetno, vendar ga zaradi tega, ker nismo določili serumske koncentracije etanola, ne moremo popolnoma izključiti. Znano je, da imajo sladkorni bolniki tipa 2 manj akutnih napadov porfirije, kar bi lahko bila posledica kronične hiperglikemije zaradi slabo vodene sladkorne bolezni *(5)*. Zaradi zdravljenja z insulinom bi lahko dobro vodena sladkorna bolezen tipa 1 pri našem bolniku predstavljala dejavnik tveganja, predvsem v kombinaciji z drugimi sprožilnimi dejavniki, za večkraten razvoj klinične slike. Ob zadnjem zdravljenju v bolnišnici je najverjetneje šlo za kombinacijo nižje koncentracije krvnega sladkorja in psihičnega stresa, saj bolnik že dalj časa ni bil zaposlen.

Klinični sum moramo potrditi z določitvijo aminolevulinske kisline in porfirinov v urinu. Ob akutnem napadu vedno najdemo povišani koncentraciji aminolevulinske kisline in porfobilinogena, ki sta v obdobju brez napadov pogosto normalni. Razločevanje med akutnimi jetrnimi porfirijami le na osnovi izvida urina ni zanesljivo, zato moramo določiti koncentracije uro- in koproporfirinov v blatu *(1, 3, 6)*. Tovrstna diagnostika v Sloveniji ni dosegljiva. Razlikovanje med akutnimi jetrnimi porfirijami je v vsakdanji praksi možno tudi na osnovi kožnih lezij in izločanju porfirinov v urinu. Določamo lahko tudi aktivnost hidroksimetilbilanin sintetaze v eritrocitih ali opravimo genetsko testiranje. Glede na klinično sliko in večjo pogostost akutne intermitentne porfirije domnevamo, da je pri našem bolniku šlo za to obliko.

Tabela 2. *Sprožilni dejavniki akutnega napada porfirije.*

Stradanje in hipoglikemija
Uživanje alkohola
Stres
Fizični napor
Kajenje
Okužba
Mesečno perilo in nosečnost
Zdravila (barbiturati, diazepam, tetraciklini, nekateri antihistaminiki, kloramfenikol, sulfonilsečnine, metildopa, sulfonamidi, estrogeni, progesteroni, fenitoin)
Poživila (ekstazi, kokain, amfetamini)

Akutna intermitentna porfirija se deduje avtosomno dominantno, vendar le 10–15 % nosilcev genov razvije klinične znake bolezni. Pomembno je odkriti latentne oblike bolezni, zato pri sorodnikih bolnikov s klinično sliko opravimo ambulantni pregled z določitvijo porfirinov in aminolevulinske kisline v urinu. Dokazati znižano aktivnost hidroksimetilbilanin sintetaze je koristno pri bolnikih v genetski fazi bolezni, vendar je genetsko testiranje najbolj zanesljiva diagnostična metoda *(1, 8)*.

Zdravljenje akutnih napadov je ponavadi simptomatsko in pogosto zahteva sprejem v bolnišnico. Bolnika lahko zdravimo le z zdravili, ki ne bodo poslabšala bolezni *(1, 8)*. Bolnika moramo primerno hidrirati in popraviti morebitne motnje v elektrolitskem in kislinsko-baznem ravnovesju. Ob paralizi dihalnih mišic, ki je najpogostejši vzrok smrti, moramo bolnika intubirati in umetno ventilirati. Od analgetikov najpogosteje uporabljamo morfij in petidin. Tahikardijo in povišan krvni tlak običajno zdravimo s propranololom. Krči so običajno posledica hiponatriemije in so ponavadi prehodnega značaja. Če gre za napade krčev, lahko uporabimo gabapentin ali vigabatrin. Z dajanjem peroralnih raztopin ali infuzij glukoze vzdržujemo krvni sladkor v normalnem območju, skupaj s hem-argininom pa zmanjšamo sintezo aminolevulinske

kisline in nadaljnjih metabolitov. Hem-arginin moramo dajati čimprej v poteku bolezni, saj ob razviti nevropatiji ni več učinkovit. Zaradi lokalnega učinka ga dajemo preko centralnega kanala v odmerku 3 mg/kg/dan 4 dni v 15-minutni počasni infuziji *(1)*. Ob hipomagneziemiji je lahko koristno tudi zdravljenje z magnezijem *(7)*.

Pri opisanem bolniku je šlo le za gastrointestinalne simptome in znake, zato smo ga zdravili le simptomatsko. Zelo hitro je prišlo do izboljšanja, zato smo ga z natančnimi navodili glede sprožilnih dejavnikov lahko odpustili v domačo oskrbo. Izogibanje sprožilnim dejavnikom je najpomembnejši ukrep preprečevanja akutnih napadov porfirije. Bolniki morajo natančno upoštevati navodila o izogibanju sprožilnih dejavnikov (tabela 2). Bolnike moramo opozoriti na pomen razvad in okužb, pozornost pri hujšanju in hudih telesnih naporih. Pri ženskah moramo biti zelo pozorni pri načrtovanju nosečnosti ali uporabi hormonskega nadomestnega zdravljenja.

ZAKLJUČKI

Porfirije so redke motnje sinteze hema, ki jih lahko razdelimo na nevropsihiatrične, kožne in mešane. Akutne porfirije značilno potekajo z bolečino v trebuhu, nevrološkimi in netipičnimi psihiatričnimi simptomi, vendar so pogosto spregledane. Redko potekajo s težko klinično sliko, a so lahko tudi smrtne. Diagnoza temelji na klinični sliki in laboratorijski analizi urina ter blata. Pomembno je zgodnje prepoznavanje bolezni, preprečevanje akutnih napadov z izogibanjem sprožilnih dejavnikov in ustrezno ter pravočasno zdravljenje.

LITERATURA

1. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *Brit Med J 2000; 320:* 1647–51.
2. Fortuna M, Horvat M, Rode P, Bručan A, Možina M, Šelb D. Napad akutne intermitentne porfirije po porodu s težko prizadetostjo dihanja in motnjo zavesti. *Zdrav Vestn 1989; 58:* 385–7.
3. Hindmarsh TJ, Oliveras L, Greenway DC. Biochemical differentiation of the porphyrias. *Clin Biochem 1999; 32:* 609–19.
4. Skulj M. Primer porfirije s psihotično simptomatiko. *Zdrav Vestn 1979; 48:* 281–2.
5. Andersson C, Bylesjo I, Lithner F. Effects of diabetes mellitus on patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med 1999; 245:* 193–7.
6. Zuijderhoudt FMJ, Kamphuis JS, Kluitenberg WE, Dorresteijn-de Bok J. Precision and accuracy of a HPLC method for measurement of fecal porphyrin concentrations. *Clin Chem Lab Med 2002; 40:* 1036–9.
7. Glavnik B, Zaveršnik H. Pomen magnezija pri akutni hepatični porfiriji. *Zdrav Vestn 1984; 53:* 387–9.
8. Glavnik B. Motnje v sintezi porfirinov. In: Kocijančič A, Mrevlje F (eds). *Interna medicina.* Druga izdaja. Ljubljana: EWO, 1998: 623–9.

Prispelo 22. 9. 2003