

Sara Mugerli¹, Miha Lučovnik², Živa Novak Antolič³

Akutna intermitentna porfirija v nosečnosti – prikaz primera

Acute Intermittent Porphyria in Pregnancy – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna intermitentna porfirija, hem, nosečnost

Akutna intermitentna porfirija je redka dedna bolezen, ki je posledica pomanjkanja enega od encimov v verigi sinteze hema. To povzroči ob pospešeni presnovi hema kopičenje nevrotoksičnih predstopenj hema. Klinična slika napadov akutne intermitentne porfirije je zelo pestra, saj odraža prizadetost avtonomnega, perifernega somatskega in osrednjega živčevja. Najpogostejši simptomi so bolečina v trebuhu, motnje zavesti in nevropatija. Napade boleznj povzročijo več sprožilnih dejavnikov, kot so okužbe, stres, stradanje, nekatera zdravila in droge ter ženski spolni hormoni. Zaradi hormonskih sprememb in pridruženih drugih sprožilnih dejavnikov so poslabšanja akutne intermitentne porfirije med nosečnostjo pogostejša. Poslabšanja so povezana z visoko maternalno in fetalno obolevnostjo in umrljivostjo. Napoved poteka bolezni občutno izboljšajo pozorno izogibanje sprožilnim dejavnikom ter zgodnja diagnoza in zdravljenje v primeru napadov. Prikazan je primer vodenja nosečnosti pri bolnici z znano akutno intermitentno porfirijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute intermittent porphyria, heme, pregnancy

Acute intermittent porphyria is a rare inherited disease that is caused by the deficiency of one of the enzymes in the heme synthesis chain. Together with the accelerated metabolism of heme it causes accumulation of neurotoxic precursors. The presentation of acute intermittent porphyria attacks varies as it reflects the impairment of the autonomic, somatic peripheral and central nervous systems. The most common symptoms are abdominal pain, impaired consciousness and neuropathy. Attacks of the disease are caused by several triggering factors, such as infections, stress, starvation, certain medications and drugs and female sex hormones. Due to hormonal changes and other triggering factors, acute intermittent porphyria more frequently deteriorates during pregnancy. Such deteriorations are associated with high maternal and fetal morbidity and mortality. Prognosis can be significantly improved with careful avoidance of triggering factors and early diagnosis and treatment in case of attacks. We present an example of pregnancy management in a patient with known acute intermittent porphyria.

¹ Sara Mugerli, dr. med., Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici; sara.mugerli@gmail.com

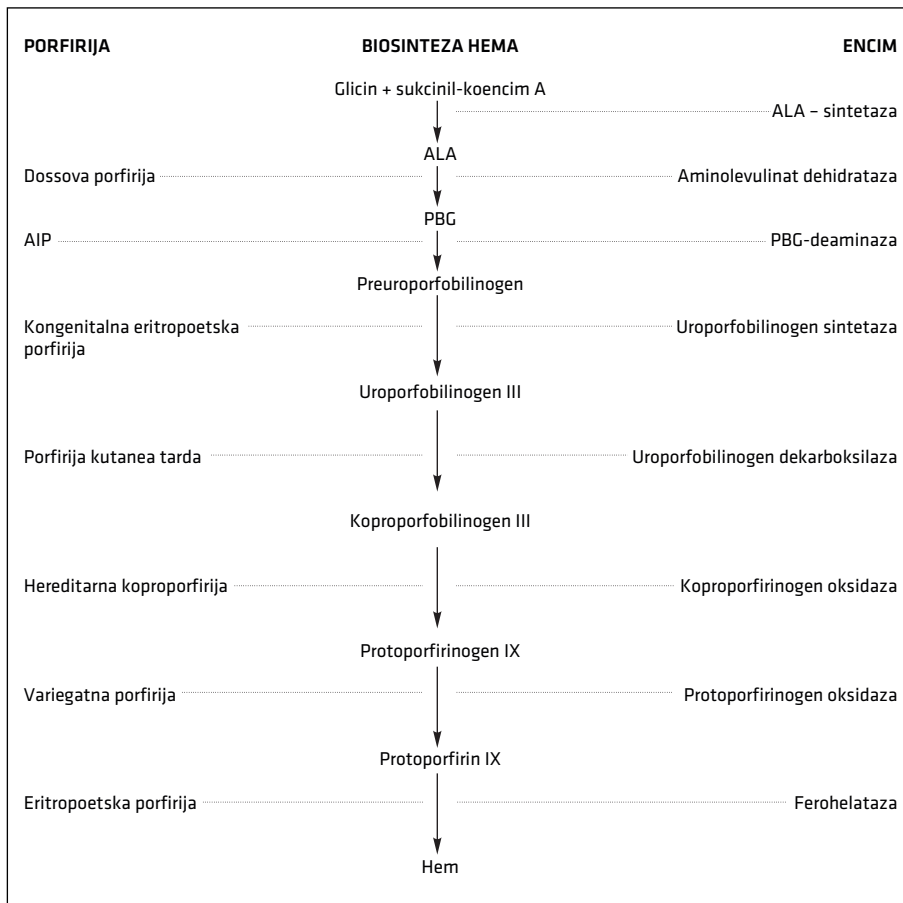
² Doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Živa Novak Antolič, dr. med., Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Hem je železov protoporfirin, ki je sestavni del številnih človeških hemoproteinov: hemoglobina, mioglobina, citokromov dihalne verige in citokroma P450 (1, 2). Približno 85 % hema se porabi za vgradnjo v molekule hemoglobina, kjer hem veže kisik in tako olajša njegov prenos v krvi (2). Porfirije so redke dedne bolezni, ki so posledica zmanjšane aktivnosti določenih encimov v verigi sinteze hema (slika 1). Pogosta in najhujša oblika porfirije v zahodnem svetu je akutna intermitentna porfirija (AIP) s prevalenco v Evropi približno 1/20.000 (3-5). Vzrok zanjo je avtosomsko dominantna

dedna bolezen, pri kateri je zmanjšana aktivnost encima porfobilinogen deaminaze za približno 50 % (6). Ob dejavnikih, ki pospešijo sintezo hema, pride zaradi te napake do kopičenja predstopenj protoporfirina, Δ -aminolevulininske kisline (angl. *Δ -aminolevulinic acid*, ALA) in porfobilinogena (PBG). Ti spojini na še ne povsem pojasnjen način okvarjata tako periferno kot osrednje živčevje (7). Klinična slika napadov AIP je zato zelo pestra. Moteno delovanje avtonomnega živčevja se kaže z bolečino v trebuhu, gastrointestinalnimi težavami, kot so driska, slabost, bruhanje in zaprtje, ter prizadetostjo obtočil, npr. arterijsko hipertenzijo,



Slika 1. Biosinteza hema in porfirije. AIP – akutna intermitentna porfirija, ALA – Δ -aminolevulininska kislina (angl. *Δ -aminolevulinic acid*), PBG – porfobilinogen.

položajno hipotenzijo ali tahikardijo. Poleg avtonomnega živčevja so lahko prizadeti tudi periferni somatski živci in možganski živci. Predvsem sta pogosti motorična nevropatija z oslabelelostjo proksimalnih mišic udov in dihalnih mišic ter motena bulbo-motorika. Zaradi prizadetosti osrednjega živčevja lahko pride do tonično-kloničnih krčev, klinično sliko pa dodatno zapletejo nevropsihiatrične težave, kot so depresija, halucinacije in zmedenost. Pogosto sta prisotni tudi izsušenost in hiponatremija, ki še poslabšata te simptome (8).

Znanih je več dejavnikov, ki lahko sprožijo napade AIP. Nekatera zdravila in droge pospešijo biosintezo hema, verjetno preko indukcije citokroma P450 in posledično povečane potrebe po hemoproteinskih encimih (7). Stradanje in prehrana z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov, okužbe in psihični stres prav tako lahko sprožijo napade AIP (3, 7–11). Zelo pomembno vlogo pri AIP imajo tudi ženski spolni hormoni, ki so znani sprožilci sinteze hema (9, 11, 12). Razmerje med pogostnostjo napadov AIP pri ženskah in moških je 3:2 (13). Težave se običajno pojavijo po puberteti in izjemno redko po menopavzi. Večkrat se pojavljajo v lutealni fazi menstrualnega cikla. Eksogeni ženski hormoni, npr. oralni kontraceptivi, lahko sprožijo napad AIP. Napade lahko sproži tudi nosečnost (3–14).

AIP je z vidika porodničarja kljub svoji redkosti pomembna. Bolezen se včasih prvič odkrije šele v nosečnosti (3, 7, 9–11). V času nosečnosti so akutna poslabšanja AIP pogostejša (10). To se dogaja predvsem v prvem trimesečju (4). Poleg hormonskih sprememb, ki lahko sprožijo napade AIP, je njihova večja pogostnost med nosečnostjo verjetno tudi posledica stresa, stradanja ob prekomernem bruhanju in uporabe nekaterih porfirinogenih zdravil med nosečnostjo, porodom in v poporodnem obdobju (7, 9). Akutno poslabšanje AIP med nosečnostjo je povezano z visoko maternalno in fetalno umrljivostjo, hipertenzijo, spontanim

splavom, prezgodnjim porodom, nizko porodno težo in atonijo maternice po porodu (9, 11, 15). Pravočasna postavitve diagnoze prvega napada AIP med nosečnostjo, ki omogoči odpravljanje vzrokov za napad bolezni in zgodnje zdravljenje, je v zadnjem času precej izboljšala napoved poteka bolezni (3, 7, 9–11). Cilj vodenja nosečnosti pri bolnicah, pri katerih je bila AIP diagnosticirana že pred zanositvijo, je predvsem preprečevanje napadov bolezni z izogibanjem sprožilnih dejavnikov (3). Prikazan je primer vodenja nosečnosti, poroda in poporodnega obdobja pri bolnici z znano AIP.

PRIKAZ PRIMERA

V porodnišnico je bila sprejeta 27-letna nosečnica v 41. tednu nosečnosti za indukcijo poroda. Dve leti pred tem je bila po jemanju didrogesterona (Dabroston®) za tri tedne sprejeta v bolnišnico zaradi takrat prvič diagnosticiranega napada AIP. Isto obliko porfirije ima tudi očetova sestra. Leto po tem je prvič zanosila in v drugem mesecu nosečnosti spontano splavila. Med tokratno nosečnostjo smo po nasvetu nefrologa večkrat kontrolirali vrednosti elektrolitov in ji dvakrat hiponatremijo okoli 120 mmol/l popravili z infuzijo 0,9% NaCl. Jemala je tudi folno kislino, železove preparate in zaradi vulvokandiazije lokalne antimikotike (mikonazol) ter mlečno kislino. Ob načrtovanem sprejemu v 41. tednu nosečnosti je bilo maternično ustje nezrelo, plodovo stanje je bilo dobro, bil je primerno velik za gestacijsko starost, prisoten pa je bil oligohidramnij. Porod smo inducirali z vaginaletom prostaglandina E₂ in pospešili s predrtjem mehurja. Otekla je mlečna plodovnica. Med porodom je bolnica dobila infuzijo 0,9% NaCl in petidin (Dolantin®). Po epiziotomiji se je rodila deklica, ocenjena po Apgarjevi lestvici po prvi in peti minuti z devet. Posteljica se je porodila spontano in je bila cela. Epiziotomijo smo zašili v lokalni anesteziji z 1% ksilokainom. Zaradi atonije maternice je neposredno po porodu

dobila deset enot oksitocina (Syntocinon®) v infuziji. Izguba krvi je bila približno 400 ml. V poporodnem obdobju je prejela paracetamol. Zopet je bila ugotovljena hiponatremija, ki se je popravila ob nekoliko bolj slani hrani. Zaradi anemije je prejela preparate železa (Haematopan®). Zaradi zastoja mleka je dobila tudi oksitocin (Syntocinon®) nazalno in intramuskularno. Ob odpustu iz porodnišnice je bila tako kot vso nosečnost in med porodom brez kliničnih znakov AIP.

RAZPRAVA

AIP je posledica zmanjšane aktivnosti encima porfobilinogen deaminaze, ki ob povečani aktivnosti prvega in obenem regulatornega encima sinteze hema ALA-sintetaze (slika 1) povzroči kopičenje ALA in PBG v jetrih in sproščanje teh nevrotoksičnih presnovkov v krvni obtok. Sama zmanjšana aktivnost porfobilinogen deaminaze brez dejavnikov, ki pospešujejo presnovo hema, ne privede do kliničnih znakov in simptomov AIP (7). Težave ima tako le približno 10 % heterozigotnih nosilcev mutacije (8).

Iz družinske anamneze predstavljene bolnice je razvidno, da gre za dedno bolezen, saj je imela AIP tudi očetova sestra. Zanimivo je, da oče še nikdar ni imel težav, podobnih AIP, kljub temu da je nosilec mutacije. Razlog za to je najverjetneje njegov spol. Eden od sprožilnih dejavnikov, brez katerih ostane encimska napaka klinično nema, so ženski spolni hormoni. Ti pospešijo sintezo hema preko aktivacije ALA-sintetaze (3, 9, 11, 12, 14).

Poleg družinske anamneze pri opisanem primeru na ključno vlogo ženskih spolnih hormonov kaže tudi podatek, da je bila diagnoza postavljena ob resnejšem napadu bolezni, ki ga je verjetno sprožilo jemanje gestagena didrogesterona (Dabroston®). Hormonske spremembe v nosečnosti prav tako lahko sprožijo napade AIP (3–14). Podatki o pojavnosti napadov med nosečnostjo so zelo različni in nihajo od 24 do 95 % (4, 5, 10). To je razumljivo, saj gre za redko

bolezen in so v literaturi opisane le manjše serije nosečih bolnic ali posamezni prikazi primerov. Opisanih je tudi več primerov, pri katerih je bila bolezen prvič odkrita med nosečnostjo (3, 5, 7–9, 16). Nekateri od teh napadov so se pojavili šele v drugi nosečnosti, po tem, ko je prva potekala brez zapletov (3, 9). Vzrok za pogostejše napade med nosečnostjo torej ni samo povišana koncentracija ženskih spolnih hormonov. Nekateri domnevajo, da je glavni razlog napaka v encimski redukciji steroidnih hormonov, ki vodi do visokih koncentracij steroidnih presnovkov, ki povečajo aktivnost ALA-sintetaze (12). Pischikova in Kaupien sta opisala primer bolnice, pri kateri je nosečnost prekinila več let trajajoče ponavljajoče se napade AIP pred menstruacijo. Menita, da so za poslabšanja med nosečnostjo krive hitre hormonske spremembe v zgodnji nosečnosti in ne sama povišana raven ženskih hormonov. Ta naj bi v primeru njune bolnice delovala celo ugodno. Nosečnost naj bi tako delovala kot hormonsko zdravljenje, ki včasih pomaga bolnicam s pogostimi poslabšanji AIP (14).

Na pogostnost napadov AIP med nosečnostjo bi lahko poleg hormonskih sprememb vplivali tudi nekateri drugi sprožilni dejavniki, ki pospešijo presnovo hema, predvsem okužbe, stres, stradanje in nekatera zdravila oz. droge (3, 4, 7–11). Izogibanje tem dejavnikom je glavni cilj vodenja nosečnosti pri bolnicah z znano AIP, kot je bila naša bolnica.

Znano je, da ogljikovi hidrati zavirajo ALA-sintetazo, zato lahko obdobja stradanja ob bruhanju v nosečnosti sprožijo napade AIP (3). Nosečnica v našem primeru ni imela težav z bruhanjem in s slabostjo.

Napade lahko sproži tudi duševna stiska med nosečnostjo in nekatera zdravila, ki se uporabljajo v nosečnosti (3, 7–11). Zdravila naj bi na sintezo hema vplivala predvsem preko indukcije citokroma P450, encimskega kompleksa, ki je odgovoren za njihovo presnovo. Povečana potreba po hemopro-

teinskih encimih privede do povečane proizvodnje hema (7). Nekatera zdravila so strogo prepovedana, ker pri veliki večini bolnikov z AIP sprožijo hud napad bolezni. To so npr. barbiturati, ki se uporabljajo v anestezijski tudi pri nosečnicah (7). Mnogo večja je skupina zdravil, ki jih večina bolnikov prenaša brez težav, pri nekaterih pa lahko delujejo porfirinogeno. Celoten seznam varnih in potencialno nevarnih zdravil je mogoče najti na spletnih straneh <http://www.porph-yrria-europe.com> in <http://www.uct.ac.za/depts/porphyria>. Smernic za posamezna zdravila ni, ker napade največkrat sproži več sočasnih dejavnikov (8). Kljub temu naj opozorimo na nekatera potencialno nevarna zdravila, ki se pri nas večkrat uporabljajo v nosečnosti in po porodu. To so metildopa, ergotamin, benzodiazepini, eritromicin in metoklopramid (8). Pri opisani bolnici smo porod pospešili z oksitocinom, ki ga je dobivala tudi po porodu zaradi zastoja mleka, med porodom je dobila petidin, epiziotomijsko rano smo zašili v lokalni anesteziji s ksilokainom, po porodu pa je prejela paracetamol. Vsa naštetna zdravila sodijo med varna za bolnike z AIP. Ker napade lahko sprožijo tudi okužbe, smo zastoj mleka agresivno zdravili z intramuskularnim in nazalnim oksitocinom, da bi preprečili mastitis.

Neilson in Neilson sta leta 1958 objavila pregled literature o napovedi poteka napadov AIP med nosečnostjo. Maternalna umrljivost zaradi napadov AIP je bila do tega leta kar 42,5 %, pogosti so bili tudi spontani in inducirani splavi ter prezgodnji porodi (15). Večina avtorjev se strinja, da se je napoved poteka bolezni v zadnjih letih precej izboljšala zaradi zgodnje prepoznavne bolezni in zdravljenja (3–5, 7, 9–11). To potrjujejo ugodni izidi nosečnosti v opisanih primerih (3–5, 7, 10, 11, 16). Trenutni podatki govorijo o maternalni umrljivosti med 2 in 42 % (4, 5). Poleg izogibanja sprožilnim dejavnikom je zato cilj vodenja nosečnosti pri bolnicah z AIP tudi hitra diagnostika in čimprejšnje zdravljenje napada, kadar do njega pride (4).

Klinična slika AIP je zaradi istočasne prizadetosti perifernih avtonomnih in somatskih živcev ter osrednjega živčevja zelo pestra in zavzema tako gastrointestinalne težave (bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska ali zaprtje) kot motnje v delovanju srčno-žilnega sistema z nihanjem krvnega tlaka in tahikardijo. Kaže se lahko tudi z motoričnimi nevropatijami z oslabelostjo proksimalnih mišic udov in dihalnih mišic ter moteno bulbomotoriko. Lahko se pojavijo tudi tonično-klonični krči in nevropsihotrične težave. Vse naštetne težave lahko dodatno zapleteta tudi izsušenost in hiponatremija, ki sta pogosto prisotni (8).

Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev pomanjkanje tiamina, miastenija gravis, Guillian-Barréjev sindrom, poliarteritis nodosa in druge avtoimune bolezni, intrakranialne krvavitve, tromboza venskega sinusa ter nenazadnje tudi preeklampsija in eklampsija ob zvišanem krvnem pritisku in krčih (3, 9). Diagnoze AIP pa kljub temu ni težko postaviti, če le pomislimo nanjo. Bolezen namreč med napadi odkrijemo z močno povišano koncentracijo ALA in PBG v urinu. Izločanje porfirina in njegovih predstopenj se sicer tudi pri zdravih nosečnicah poveča, vendar nikoli preko normalnih vrednosti (8, 12). V obdobju brez težav lahko diagnozo postavimo z določanjem aktivnosti eritrocitne porfobilinogen deaminaze, ki je pri bolnikih znižana za 50 % (6, 8, 9, 12). Možno je tudi DNA-testiranje (8). Priporočljivo je testiranje svojcev bolnikov pred puberteto, s katerim odkrijemo nosilce mutacije, preden se pojavijo simptomi bolezni. Pri osebah z znano motnjo metabolizma hema se je kasneje mogoče izogniti sprožilnim dejavnikom, ki bi lahko povzročili smrtno nevarne napade bolezni (8, 9). V nosečnosti je mogoče tudi prenatalno DNA-testiranje, za katerega se naša bolnica ni odločila.

Osnovno zdravljenje napada vseh akutnih porfirij, tudi AIP, je infuzija glukoze, in sicer 200–500 g dnevno. Poleg tega naj bo prehrana bolnika bogata z ogljikovimi hidrati.

Glukoza zavira ALA-sintetazo in tako zavira kopičenje nevrotoksičnih ALA in PBG. Poleg tega je treba odstraniti vse potencialne sprožilne dejavnike. Ukiniti je treba zdravila, ki bi lahko sprožila napad, in zdraviti morebitne okužbe. Če se bolnikovo stanje kljub temu slabša ali če se simptomi ne popravijo v 48 urah, je potrebno zdravljenje s hematinom (3–5 mg/kg vsakih 12–24 ur intravensko) (2, 8, 9, 11, 14). Hematin je hidroksid hema in zavira ALA-sintetazo (11). Najpogostejši stranski učinek tega zdravila je tromboflebitis na mestu infuzije, opisan pa je tudi primer hematinurije in prehodne oligurije (9).

V prikazanem primeru pri bolnici z znano AIP med nosečnostjo ni prišlo do hujšega napada bolezni in zdravljenja ni potrebovala. Razlog za to je delno tudi skrbno vodenje nosečnosti in izogibanje vsem sprožilnim dejavnikom. Edini znak bolezni je bila hiponatremija, zaradi katere je bila med nosečnostjo dvakrat sprejeta v bolnišnico.

Nizke vrednosti natrija v serumu so bile ugotovljene tudi ob sprejemu za sprožitev poroda in v poporodnem obdobju. Hiponatremija pri AIP je posledica sindroma nezadostnega izločanja antidiuretskega hormona, ki je znak prizadetosti osrednjega živčevja (8). Sama hiponatremija pod 125 mmol/l lahko povzroča različne nevrološke simptome in jo je treba zdraviti (10). V nosečnosti je zato pri bolnicah z AIP priporočljivo nadzorovati elektrolitsko ravnotežje in morebitne motnje popraviti. V našem primeru je bilo večkrat dovolj le povečati vnos soli s hrano, nekajkrat pa je bila potrebna infuzija fiziološke raztopine. To zdravljenje je bilo uspešno in varno, saj koncentracija natrija nikoli ni bila nižja od 120 mmol/l. Pri zdravljenju dlje časa trajajoče hude hiponatremije (< 110 mmol/l) pa je potrebna previdnost, saj prehitro povišanje koncentracije natrija v serumu lahko povzroči demielinizacijo v osrednjem živčevju.

LITERATURA

1. Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, et al. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Compr Physiol*. 2013; 3: 365–401.
2. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012; 120: 4496–504.
3. Soriano D, Seidman DS, Mashiach S, et al. Acute intermittent porphyria first diagnosed in the third trimester of pregnancy. Case report. *J Perinat Med*. 1996; 24: 185–9.
4. Farfaras A, Zagouri F, Zografos G, et al. Acute intermittent porphyria in pregnancy: a common misdiagnosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010; 37: 256–60.
5. Pandey U, Dixit VK. Acute intermittent porphyria in pregnancy: a case report and review of literature. *J Indian Med Assoc*. 2013; 111: 850–1.
6. Sassa S, Kappas A. Lack of effect of pregnancy or hematin therapy on erythrocyte porphobilinogen deaminase activity in acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 1989; 321 (3): 192–3.
7. Kantor G, Rolbin SH. Acute intermittent porphyria and cesarean delivery. *Can J Anaesth*. 1992; 39: 282–5.
8. Kaupippen R. Porphyrias. *Lancet*. 2005; 365: 241–52.
9. Milo R, Neuman M, Klein C, et al. Acute intermittent porphyria in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1989; 73: 450–2.
10. Regan L, Gonsalves L, Tesar G. Acute intermittent porphyria. *Psychosomatics*. 1999; 40: 521–3.
11. Shenhav S, Gemer O, Sasson E, et al. Acute intermittent porphyria precipitated by hyperemesis and metoclopramide treatment in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997; 76: 484–5.
12. Kanaan C, Veille JC, Lakin M. Pregnancy and acute intermittent porphyria. 1989; 74: 244–9.
13. Karnad DR, Guntupalli KK. Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33 (10 Suppl): S362–71.
14. Pischik E, Kauppien R. Can pregnancy stop cyclical attacks of porphyria? *Am J Med*. 2006; 199: 88–90.
15. Neilson DR, Neilson RP. Porphyria complicated by pregnancy. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1985; 66: 133–49.
16. Marsden JT, Rees DC. A retrospective analysis of outcome of pregnancy in patients with acute porphyria. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 591–6.

Prispelo 17. 9. 2014