

Akut İntermittant Porfiria

Uzm. Dr. Gülbüz SEZGİN
Kartal SSK Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

Özet

Akut İntermittant Porfiria, otozomal dominant geçen Porfobilinojen deaminaz enzimindeki (11q 21.1 ve 21.2) gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Şiddetli karın ağrısı ile ve spesifik olmayan nörolojik ve visseral bulgularla acil servislere başvuran bu hastalarda aile anamnezi çok önemlidir. Teşhis konulduğunda tedavisi mümkündür, teşhis atanırsa ölümle sonuçlanacağı için 2002 yılında tekrar hatırlamak ve yinelemek istedik.

Anahtar Sözcükler: *Akut İntermittant Porfiria, Porfobilinojen Deaminaz, Hem*

Summary

Acute Intermittent Porphyria is a autosomal dominant disease which appears with a gen mutation in deaminase enzyme (11q 21.1 and 21.2).

Patients with abdominal pain and nonspecific neurological and visceral symptoms should be suspected and asked for family history.

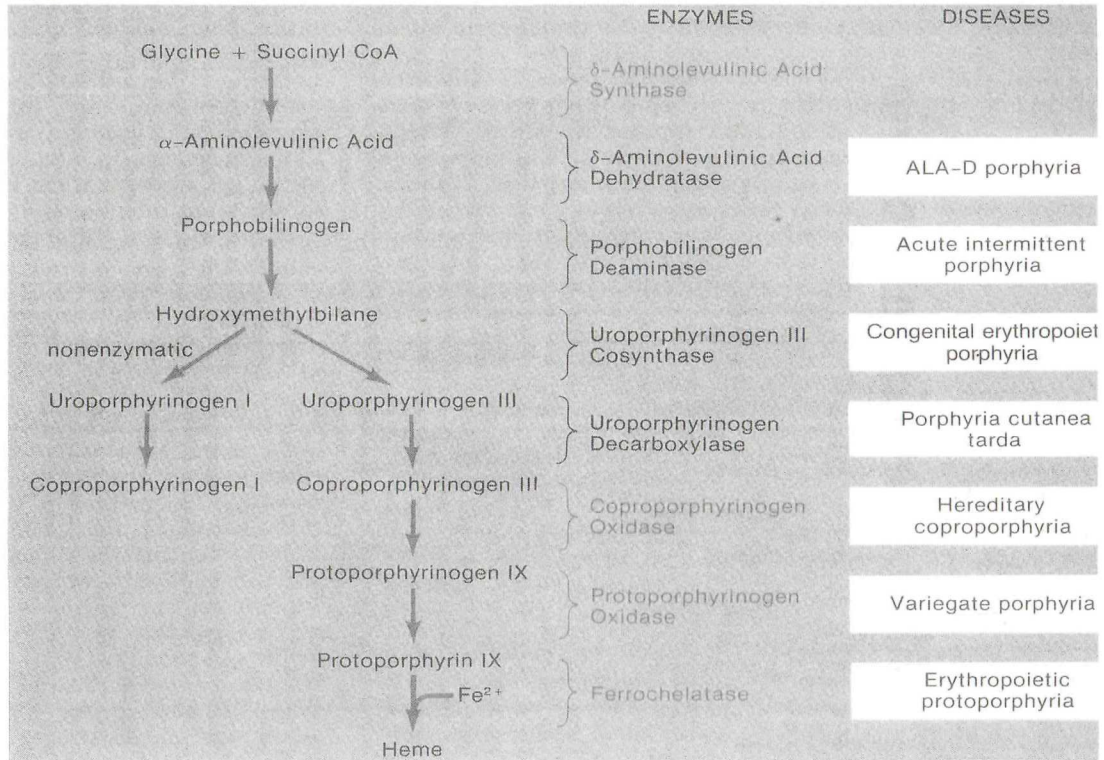
When diagnosed, therapy is possible but if undiagnosed it can result with death, so we needed to remember and repeat in 2002.

Key Words: *Acute Intermittant Porphyria, Porfobilinojen Deaminase, Hem*

Giriş

Porfirialar, Hem biosentezinde rol alan mitokondrial ve sitozolik enzimlerin konjenital defektlere sonucu gelişen klinik tablolardır. Hem biosentezini başlatan glisin ve süksinil koenzim A-Aminolevulinik asit sentaz enzimi ile reaksiyona girer. Bu zincirin başlangıcıdır. Çeşitli enzimler zincirde etkilidir ve son olarak Protoporfin IX+Fe ile Ferroçelataz sayesinde Hem molekülünü oluşturur. (Tablo 1)

Tablo 1



Tablo 2: Hem Biosentez Yolu Enzimler ve Sınıflama ve Kendi Defektleriyle Beraber Hastalıkların Kalıtsallıkları

ENZİM	KROMOZOM- DAKI YERİ	HASTALIK	KALITSALLIK	Porfiriaların Sınıflanmaları		
				Hepatik	Eritropoetik Akut	Kutanöz
ALA Sintaz Eritroid	Xp11.21	Sideroblastik anemi	X'e bağlı resesif			
Non-Eritroid	3p21	Bilinmiyor				
ALA Dehidrat- taz	9q34	Aminolevulinik asit dehidrat-az-de- fekt porfiriya (ADP)	Otozomal resesif	?X		X
Porfobilino- jen Deaminaz	11q24.1 q24.2	Akut intermittant porfiriya (AİP)	Otozomal domi- nant	X		X
Üroporfiri- nojen III Ko- sintaz	10q25.2	Konjenital eritro- poetik porfiriya (CEP)	Otozomal resesif	X		X
Üroporfiri- nojen Dekar- boksilaz	1p34	Porfiriya kutanea tarda (PCT)	Otozomal domi- nant	X		X
		Hepatoeritropo- etik porfiriya (HEP)	Otozomal resesif	X	X	X
Kopropor- firinojen Ok- sidaz	3q12	Hereditör kopropor- firinojen (HCP)	Otozomal domi- nant	X		X
Protopor- firinojen Ok- sidaz	1q22 veya 23	Variante porfiriya (VP)	Otozomal domi- nant	X		X
Ferrocetlataz	18q21.3 veya 22	Eritropoetik proto- porfiriya (EPP)	Otozomal domi- nant		X	X

Akut İntermittant Porfiriya: Yaklaşık %50'si PBG deaminaz (Üroporfirinojen I sintaz olarak bilinen) enzim eksikliği sonucu gelişen otozomal dominant bir hastalıktır. Mutant geni kalıtsal olarak taşıyan her bireyde enzim eksiktir. PBG deaminaz eksikliği olan birçok insan asemptomatiktir.

Prevalans: Tüm ırklarda görülebilir. Birçok ülkede prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Kuzey Avrupa'da 100.000'de 5 gibi tahmin edilmektedir. Amerika'da kronik psikiyatrik popülasyonda 100.000'de 210'dur.

Etyoloji ve Patogenezisi: AİP'li birçok hastada tüm dokularda PBG deaminaz düşmüştür. PBG deaminazın parsiyel eksikliği muhtemelen Hepatik Hem sentezini büyük bir miktarda zarara uğratmıyor veya ALA sintazı çok düşürmüyor. Bu gerçeğe klinik olarak latent AİP'li birçok insanda idrar ALA, PBG değerleri ve sitokrom P-450'nin normal olduğu gözleniyor.

Hepatik Hem ihtiyacı, ilaçlar, hormonlar veya beslenme faktörleri ile arttığı zaman, ALA sintaz induksiyonu PBG deaminaz defektinin varlığı ile beraberdir. Klinik olarak AİP dendiğinde, hepatik sitokrom P-450 düşebilir ve Hem tedavisi ile düzelebilir.

AİP'nin sinir hasarı mekanizması bilinmiyor. ALA yükselmesi eşittir nörolojik belirtilerdir. ALA yapı olarak GABA (-aminobütilik asit)'nin analogudur ve GABA reseptörleri ile interaksiyon yapabilir. Bununla birlikte ALA ve Hem yolundaki diğer ürünlerin nörotoksik oldukları gösterilememiştir. Bu hastalıkta sinir sistemi tutulumu henüz doğrulanmamıştır.

Klinik Bulgular: Semptomlar, puberte öncesi seyrek görülür. Genellikle yetişkin yaşlarda görülür. Menopozdan sonra başlayabilir. Karakteristik olarak, ataklar birkaç gün veya daha uzun olur, sıklıkla hastaneyeye yatırmak gerekir, tamamen kötüleşme

takip edebilir. Karın ağrısı ana semptomdur. Bulantı, kusma, kabızlık, taşikardi, hipertansiyon, mental semptomlar, bacak ağrıları, baş ağrısı, ense ağrısı, göğüs ağrısı, kas güçsüzlüğü, duyu kaybı olabilir. İleus, distansiyon ve barsak seslerinde azalma, bununla birlikte artmış barsak sesleri ve diyare de görülebilir. (31 yaşında AİP'den ölen bir kadının otopsisinde ileumda 20 cm. nekrotik gangren görülmüştür. -5-) Abdominal semptomlar çoğunlukla nörolojik olduğundan, ateş ve lökositoz yoktur veya orta derecededir. Taşikardi, hipertansiyon, yorgunluk, ince tremor, terleme sempatik aktivite artışındadır.

Periferik nöropati AİP'de primer olarak motor axon dejenerasyonu sonucu olur, atak sırasında her hastada olmaz. Güçsüzlük proksimal kaslarda başlar, sıklıkla omuz ve bacakları tutar. Asimetrik ve fokal olabilir. Tendon reflexleri az tutulmuş olabilir veya erken safhada hiperaktif fakat genellikle ilerlemiş nöropati azalmış veya yoktur. Kranial ve duysal sinirler tutulmuş olabilir. Progressif solunum ve bulber paralizisi ve bazen ölüm, ancak Porfiriya teşhisi konulmazsa, ilaçlar kesilmezse, uygun tedavi yapılmazsa olur. Ani ölüm, kardiyak aritmi sonucu görülebilir. SSS tutulabilir. Anksiyete, uykusuzluk, depresyon, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, paranoya, özellikle ağır akut atak sırasında, primer mental hastalık veya histeri görülebilir. Depresyon ve diğer mental semptomlar kronik olabilir. Ani hastalıklar görülebilir. AİP'nin akut nörolojik belirtileri hiponatremi sonucu olabilir veya Porfiriya'ya bağlı olmadan da olabilir. Araya giren hastalıkları tedavi etmek zordur çünkü genellikle bu hastalıklara karşı alınan ilaçlar AİP'yi ağırlaştırabilir. Hiponatremi hipotalamüs infiltrasyonu sebebiyle olabilir ve ADH yetersizliği kusma, diyare, yetersiz sodyum alımı

veya böbrek sodyum kaybından olabilir. Birkaç günde atak çabucak düzelebilir. İlerlemiş nöropati bile çoğu zaman geriye döner. Tekrarlayan ataklar derin malnutrisyona sebep olur. K.C. fonksiyonları genellikle iyi olmasına rağmen K.C. anormallikleri AİP'de daha yaygın olabilir. AİP'de kronik hipertansiyon predispoze olabilir, böbrek bozukluğu ile beraber olabilir.

Alevlendirici Faktörler: Bir kural olarak çeşitli olan alevlendirici faktörleri tanıma tedavide önemlidir. Bu endojen steroid hormonlar muhtemelen semptomun seyrekliği ve artmış ALA ve PBG ile ilgilidir. Puberte öncesi, AİP'li bazı kadınlarda premenstruel ataklar ve steroid seks hormon ilaçları alınmadan sonra klinik bulguların artışı çok önemlidir.

Progesteron ve androjen metabolitleri 5p-H konfigürasyonu ile hepatik ALA sintazın (patent indükleyicisidir) güçlü uyarıcısıdır. Siklik ataklar genellikle progesteron seviyeleri yüksek iken görülür. Bununla birlikte östrojen alımı ALA ve PBG atılımını artırabilir. Gebelik genellikle iyi tolere edilir. Hiperemesis gravidarum ve azalmış kalori alımı sonucu gelişir. Akut İntermittant Porfiriya'da kullanılmış zararlı ve zararsız ilaçlardan bazıları şunlardır.

ZARARLI İLAÇLAR

Alcohol
Alkylating agents
Barbiturates
Carbamazepin
Chlorpropamide
Chloroquine
Clonidine
Capsone
Ergots
Erythromycin
Estrogens, synthetic

Food additives
Glutethimide
Griseofulvin
Hydralazine
Ketamine
Meprobamate
Methyldopa
Metoclopramide
Nortriptyline
Pentazocine
Phenytoin
Progestins
Pyrazinamide
Rifampin
Spirolactone
Succinimides
Sulfonamides
Theophylline
Tolazamide
Tolbutamide
Valproic acid

ZARARSIZ OLABİLECEK İLAÇLAR

Acetaminophen
β-Adrenergic blockers
Amitriptyline
Aspirin
Atropine
Chloral hydrate
Chlordiazepoxide
Diazepam
Digoxin
Diphenhydramine
Guanethidine
Glucocorticoids
Hyoscine
Ibuprofen
Imipramine
Insulin
Lithium
Naproxen

Nitrofurantoin
Opioid analgesics
Penicillamine
Penicillin and derivatives
Phenothiazines
Procaine
Streptomycin
Succinylcholine
Tetracycline
Thiouracil

1- İlaçlar yetişkinde atakları tetikler, fakat bu PBG deaminaz defektli çocuklarda seyrekir.

2- Antikonvülzanlar, bazı PBG deaminaz defektli şahıslarda atakları tetiklemez.

3- Barbiturat anestezipler eğer semptomlar anesteziplere maruz kalmadan önce görülürse Porfiriaları daha sık alevlendirirler. Barbituratlar ve sulfonamidler çok zararlıdır. Benzodiazepinler daha az zarar verir.

Ayrıntı Tanı: Semptomlar, nonspesifik fizik bulgular çok az olduğundan AİP teşhisi sıklıkla gecikir. PBG'in yükseldiğini göstermek teşhisin yüksek bir indexidir. PBG assay'i için Ehrlich Aldehid'i kullanılır. P-dimetil aminobenzaldehid PBG, ürobilinojen ve idrarın diğer maddeleri ile eflatun renk vererek indirgenir. Watson-Schwartz testi hâlâ çok yaygın kullanılır, ancak yanlış pozitiflik verebilir. O nedenle kalitatif tayinler PBG için önerilmez. Atak sırasında PBG atılımı genellikle 50-200 mg/günlük (Referance rance 0-4 mg/günlük) ve ALA atılımı 20-100 mg/günlük (Referance rance 0-7 mg/günlük). Çok yükselmesi AİP Variant Porfiria veya HCP (Hereditör Koproporfiria'da) olur. ALA ve PBG seviyelerini takip etmek kullanışlıdır, çünkü bu değerler genellikle klinik düzelme ile düşerler. Bu düşüş Hem tedavisinden sonra özellikle dramatikdir. Bir atak sonrası ALA ve PBG düzeylerinin normal seviyelere düşüşü pek

görülmez, (uzamış latent period sonrası hariç) HCP ve VP'da ALA ve PBG düzeyleri normale düzgün bir şekilde iner. Fekal porfirinler genellikle normal veya minimal artmıştır bu da AİP'yi HCP ve VP'den ayırır. Azalmış PBG deaminaz düzeyi (daha çok eritrositlerdekinin ölçümü faydalı) AİP teşhisini destekler. Bununla birlikte bazı sınırdaki AİP'larda sadece noneritropoetik dokulardaki enzim defektlidir. Geniş bir normal range ve bazı hemolitik hastalıklar keza eritrosit PBG deaminaz sonuçlarını bozabilir. Eritrosit PBG deaminaz ölçümü aileleri AİP'li olduğu bilinen insanlarda faydalıdır, hastalıklı insanda bakılması gerekmez. Aile bireyleri taranırken idrar PBG seviyesi bakılmalıdır.

Tedavisi

Genellikle, bulantı, kusma, şiddetli karın ağrısı, damar içi glukoz, Hem kullanmayı gerektirir. Hastanede gözlem nörolojik komplikasyonları izlemeyi kolaylaştırır, elektrolit dengesi, beslenme durumu ve hızlandırıcı faktörleri gözlemeye fırsat verir. Semptomlara yönelik tedavi genellikle karın ağrısı için narkotik analjezikler az dozdan uygun doza doğru arttırılabilir. Fenotiazinler, bulantı, kusma, endişe ve huzursuzluk için kullanılır. Uykusuzluk için kloral hidrat kullanılabilir. Diazepamın düşük dozları muhtemelen minor tranklanz olarak güvende olabilir. Mesane distansiyonu kateter kullanmayı gerektirebilir. İyileştikten sonra fenotiazin ile tedaviye devam etmek bazen uygundur.

Hem Tedavisi ve Glikoz Yükleme: Karaciğer ALA sintaz, ALA ve PBG fazla ürünlerini baskılayacağı için spesifik tedavidir. Hem tedavisi bu yönden bakınca en etkilidir. Erken başlatılması gereklidir. Fakat idrar PBG artışı ile doğrulanan AİP'de sadece Porfiria teşhisi konulduktan sonra Hem

tedavisi yapılmalıdır. Teşhis Hem tedavisinden sonra daha zordur. ALA ve PBG geçici olarak normale iner.

Hem tedavisi için standart 3-4 mg/Hem/ (vücut ağırlığı) günde bir kez damar içine 4 gün süre ile verilir. Tedavi erken başlatılırsa nadir olarak uzun süreli tedavi gerekebilir. Tedavi gecikirse etkinlik azalır ve iyileşme daha yavaş olur, sinirsel hasarlar çok ilerlemiş olur. AİP'nin kronik tedavisinde Hem etkili değildir. (Kaynak 1) Bizim bir vakamızda sinirsel hasarlar gelişmiş halde iken, quadriplejili, trakeostomili haldeyken 8 gün süreli Hem tedavisi uygulamıştık. Sonuç çok iyi olmuştu. (Dirim Kasım-Aralık 2000).

Liefilize Hematin (Hidroksi Hem) ABD'de üretilir. Steril su ilavesiyle güneş ışığından korunarak damar içine zerk edilir. Bununla birlikte ürün stabil değildir, parçalanma ürünleri endoter hücrelerine, plateletlere ve koagülasyon faktörlerine yapışarak geçici olarak damar giriş yerinde filebite sebep olur. Human albümin ile birlikte verilmesi hematinin stabilitesini artırır ve bu yan etkileri ortadan kaldırır. Hem arginat, Avrupa ve Kuzey Afrika'da bulunur, hematin-den çok daha stabildir ve bu yan etkileri yoktur. Bu ilaç ABD'de araştırma aşamasında olan bir ilaçtır. Karbonhidrat yüklemek hafif ataklar için ağızdan şeker alımı veya karbonhidrat zengini meyvelerle ola-

bilir. Ağızdan alımda zorluk varsa veya ileus nedeniyle kontrendike ise 300 gr/gün damar içine verilebilir. AİP nöbetleri sırasında araya giren hastalıkların tedavisi zordur çünkü daima bunun için kullanılan ilaçlar AİP'yi alevlendirir. Beta-adrenerjik bloker ilaçlar taşikardi ve hipertansiyonu kontrol edebilirler. Fakat bunlar hipovolemik hastalarda, artmış katekolomin sekresyonuna önemli bir kompensatuar mekanizma nedeniyle zararlı olabilirler.

Kaynaklar

1. Karl E. Anderson. *Cecil Textbook of Medicine* 2001,219-1123
2. Lawrence M. Tierney, Jr. Stephen J. Mc Phee. 2001,1610-40
3. Maeda N, Horie Y, Adachik, Nanba E, Kavasaki H. *J Gum Genet*, 2000, 45:263-8
4. Robrean-Fraolini AM, Puy H, Agnoron C&all. *Hum Genet* 2000 Aug, 107:150-9
5. Lithner F.J *Intern Med* 2000 Mar, 247:407-9
6. Jara-Prado A, Yescas P, Sanches FJ&all. *Arch Med Res* 31:404-8
7. Fernandez-Miranda C. *Clin Chim Acta* 2000 Apr, 294:37-43
8. Barone GW, Gurley BJ, et all. *J. Clin Pharmacol* 2001 Jan, 41:113-35
9. Doss MO, Kühnel A, Gross U. *Alcohol Alcohol* 35:109-25.