

Akut intermitan porfiri ve hipertansiyon: Bir vaka takdimi

Işıl Özer

Gaziosman Paşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Yardımcı Doçenti

SUMMARY: Özer I. (Department of Pediatrics, Gaziosman Paşa University Faculty of Medicine, Tokat, Turkey). Acute Intermittent porphyria and hypertension: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 128-131.

A seven-year-old boy was admitted to our pediatric clinic with weakness, diffuse muscular pain, and nonfebrile convulsion. At physical examination, he had hypertension (160/100 mmHg) and tachycardia without fever (180/min). He later developed agitation and abdominal pain. Laboratory pathological findings were hyponatremia and low urine density. Urine porphobilinogen was found positive which was highly suggestive of acute intermittent porphyria. After making differential diagnosis, appropriate treatment was started. Acute intermittent porphyria is a rare disorder, but must be considered as a clinical entity in hypertension clinics.

Key words: acute intermittent porphyria, hypertension, porphobilinogen.

ÖZET: Yedi yaşında erkek hasta, afebril konvulsiyon, bacaklarda güçsüzlük, yaygın kas ağrıları nedeniyle getirildi. Daha sonra ajitasyonları ve karın ağrıları başladı. Patolojik fizik muayene bulgusu olarak hipertansiyon (160/100 mmHg), ateşsiz taşikardi (180/dk), patolojik laboratuvar bulgusu olarak hiponatremi, düşük idrar dansitesi vardı. Akut intermitan porfiriye kuvvetle düşündüren idrar porfobilinojeni pozitif bulundu. Ayırıcı tanı yapıldıktan sonra uygun tedaviye başlandı. Akut intermitan porfiri seyrek görülen bir hastalıktır, ancak hipertansiyon etiyolojisi araştırılırken unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: akut intermitan porfiri, hipertansiyon, porfobilinojen.

Akut intermitan porfiri (AİP), porfobilinojen (PBG) deaminaz aktivitesinde kısmi bir defekt sonucu oluşan klinik bir tablodur. İsveç tipi porfiri, pyraloporfirin, porfobilinojen deaminaz eksikliği sinonimleridir. Otozomal dominant geçiş gösterir. Genetik defekt porfobilinojen deaminaz'ı tanımlayan 11. kromozomdadır¹⁻⁶. Bu enzimi eksik hastaların %90'ı hayatları boyunca biyokimyasal ve klinik olarak normal yaşam sürer^{1,2}. Ancak açlık, alkol, enfeksiyon, barbitüratlar ve sülfonamidler gibi bazı ilaçlar, özellikle post pubertal kadınlarda sık görülen şekliyle hormonal değişikliklerle klinik bulgular ortaya çıkar¹⁻⁸. Bu hastalarda ameliyat sırasında kullanılan anestezipler veya atak sırasında geçirdikleri afebril konvulsiyonları durdurmak için kullanılan antikonvülzanlar hayati tehlike yaratabilir^{1,7,8}. Ölüm nedeni genellikle solunum

yetmezliğidir¹. Uzun dönemde hepatoselüler karsinom sıklığında artış ile ilişki saptanmıştır^{1,9-12}.

Atak sırasında temel klinik semptomlar, karın ağrısı, periferik nöropati, mental disfonksiyon ve hipertansiyondur. AİP vakalarında hipertansiyon kronik renal yetmezliğin ilk belirtisi olabilir¹⁻³. Hipertansiyonun nedeni analjezik nefropatisi veya porfirin ya da onun metabolitlerinin nefrotoksik etkisi olabilir¹.

Akut intermitan porfirinin görülüş sıklığı İsveç'te 10.000'de birdir. Diğer etnik gruplarda 50.000'de bir sıklıkta tanımlanmıştır. Hastaların büyük kısmı postpubertal olup kadındır. Puberte öncesi görülmesi seyrek^{1,2}. Bu nedenle oldukça seyrek görülen prepubertal erkek hastamızı yayınlamayı uygun bulduk.

Vaka Takdimi

Yedi yaşında erkek hasta, üç gün önce başlayan kol ve bacaklarda ağrı nedeniyle götürüldüğü özel hastanede üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı aldığı, trimetoprim-p-sulfametoksazol içeren antibiyotik ve alkol içeren polivitamin ile tedaviye başlandıktan sonra yakınmaları artıp yürüyemez duruma gelmesi daha sonra afebril konvülsiyonlarının başlaması üzerine hastanemize getirildiği öğrenildi.

Özgeçmişinde özellik olmadığı, soy geçmişinde anne ve babanın üçüncü dereceden akraba oldukları, hastanın iki erkek kardeşinin sağlıklı olup, benzer şikayetleri olmadığı; ancak halasının tekrarlayan karın ağrıları nedeniyle ailevi Akdeniz ateşi tanısı konarak kolşisin tedavisine başlandığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; ateş 36.5°C (aksiller), nabız 136/dk ritmik, tansiyon arteriyel 160/100 mmHg (95. persentilin üzerinde) bulundu. Bilinç açıktı, ajitasyon ve hallüsinasyonları vardı. Gözler çökük olup, orta derecede dehidrate idi. Yaygın kas ağrısı ve bacaklarda kas gücünde azalma vardı. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 14 gr/dl, hematokrit %40, lökosit sayısı 14.000/mm³, kan periferik yaymasında %86 polimorfonükleer lökosit, %10 lenfosit, %4 çomak bulunup, eritrosit morfolojisinde özellik yoktu. İdrar incelemesinde protein, şeker, bilirubin negatif; keton 1+, dansite 1020, idrar sedimentinde 3-4 eritrosit, 1-2 lökosit saptandı. Kan şekeri, serum üre, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfor, transaminazlar, alkalen fosfataz, total protein, albümin, total bilirubin, kolesterol, trigliserid normal değerlerde; sodyum 124 mEq/L bulundu. Kanama ve pıhtılaşma testleri ile antistreptolizin O, kompleman 3 normal sınırlarda; romatoid faktör, antinükleer antikor, anti-SLE, anti-DNA negatif bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı 16 mm/1 saat, 31 mm/2 saat, C-reaktif protein (++) , fibrinojen 530 mg/dl (normali 200-400 mg/dl) idi.

BOS'ta hücre yoktu, protein 16 mg/dl, glukoz 87 mg/dl, klorür 105 mEq/L, benzidin testi negatif, laktik dehidrojenaz 26 IU/L , eş zamanlı kan şekeri 121 mg/dl bulundu. Elektroensefalografisinde orta derecede yaygın organizasyon bozukluğu saptandı. Boğaz kültüründe normal flora saptandı; idrar ve BOS kültüründe üreme olmadı.

Akciğer grafisinde, kontrastlı beyin tomografisinde, karın ultrasonografik incelemesinde patolojik bulgu yoktu. Renal arter Doppler ultrasonografik incelemesi yaşına uygun sınırlarda bulundu.

Yirmi dört saatlik idrarda dansite 1005, protein 0.21 gr/dl, kreatinin 25 mg/dl, glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30.8 ml/dk olarak bulundu. Yirmi dört saatlik idrarda vanilil mandelik asit 4.5 mg/gün (normali 0-5 mg/gün), plazma renin aktivitesi 8.99 ng/ml/saat (ayakta), aldosteron 127.7 pg/ml (normali 500-700 pg/ml) olarak bulundu.

Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde şüphelenilerek yapılan idrarda kalitatif porfobilinojen testi (Watson-Scwartz testi) kuvvetli pozitif bulunması üzerine istenen 24 saatlik idrarda üroporfirin ve koproporfirin değerleri sırasıyla 42 µg/L/24 saat ve 250 µg/L/24 saat olarak normal sınırlar içinde bulundu. Hastanın akut intermitant porfiri atağı geçirmekte olduğu, hipertansiyonun ve hiponatremi ve idrarda dansite düşüklüğünün buna bağlı olduğu kararına varıldı.

Hastaya sempatik hiperaktiviteye karşı propranolol 0.5 mg/kg/gün dört dozda, anksiyete ve ajitasyona karşı klorpromazin 2 mg/kg/gün iki dozda oral, hipernaremik solüsyonlar ile sodyum defisiti tedavisi ve uygunsuz anti-diüretik hormon salınımı için sıvı kısıtlaması uygulandı. 2500 kcal/gün olacak şekilde, hiperkalorik bir diyet düzenlendi. Hastada yapılamayan son ürün olan hem (Panhematin solüsyonu 12 saatte bir 4 mg/kg) intravenöz infüzyon ile verildi. Spesifik tedavi ile bir günde hiponatremi düzeliş sodyum 133 mEq/L oldu. İkinci gün karın ağrısı kaybolup, kas kuvveti artarak yürüyebildi. Anksiyete ve ajitasyonu klorpromazin kesildikten sonra da gözlenmedi. Ancak yüksek seyreden hipertansiyonu için anjiotensin konvertaz enzim inhibitörü olan enalapril oral yoldan 2 x 6 mg/gün dozunda kullanılarak tedavi değiştirildi. Anti-hipertansiflerle kontrol altına alınan hipertansiyonu dışında patolojik bulgusu kalmayan hasta, kontrolü ayaktan yapılmak üzere hastalığı ile ilgili bilgilendirilip, şikayetlerinin ortaya çıkmasına neden olabilecek ilaç ve yiyeceklerin listesi verilerek taburcu edildi.

Tartışma

Akut intermitan porfiri, oldukça seyrek görülen, ancak bazı ilaçların alınması, cerrahi, anestezi gibi nedenler ile hastanın hayatının tehlikeye girebildiği ilginç bir durumdur¹⁻⁹. Hastamızda klinik tablo bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra sülfonamid grubu bir antibiyotik ve alkol içeren bir vitamin kullanılmasından sonra ortaya çıkmıştır.

Hastalarda atak sırasında karın ağrısı her zaman vardır^{1,6}. Beraberinde bulantı, kusma, kabızlık ve dehidratasyon oluşabilir^{1,2}. Hastamızda da sayılan tüm belirtiler başvuru sırasından spesifik tedavi yapılncaya kadar vardı.

Ciddi ataklarda görülen uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ve bunun sonucunda hiponatremi hastamızda da gelişti ve tedavi ile bir günde düzeldi^{1,2,13-15}. AİP'li hastaların %70'inde taşikardi ve hipertansiyon^{1-3,16,17}, %70'inde kas güçsüzlüğüne bağlı gerginlik ve kramp benzeri ağrılar oluşabilir^{1,14}. Akut atakta ortaya çıkabilen anksiyete, depresyon, psikoz gibi psikolojik bulguları hastamızda da görüldü^{1,2,18}.

Akut intermitan porfiri atağı sırasında görülen hipertansiyon bazı vakalarda klinik tablonun tek bulgusu olup, diğer semptomlar daha sonra gelişebilir¹⁻³. Hatta hipertansiyon, AİP ile oluşan kronik böbrek yetmezliğinin ilk bulgusu olabilir^{1,16}. Hastamızda renal fonksiyon testleri, GFR, renal ultrasonografi, renal Doppler incelemesi normaldi. AİP'de hipertansiyonun diğer nedenlerinden aldosteron yüksekliği yoktu, ancak sempatik hiperaktivite bulgusu taşikardi vardı. Bu nedenle tedavide ilk seçenek olarak önerilen beta-blokörler tercih edildi. Ancak tam kontrolü sağlayabilmek anjiyotensin konvertaz inhibitörü olan enalaprin ile mümkün oldu.

Akut intermitan porfirili hastalarda porfobilinojen deaminaz enziminin aktivitesindeki defekt sonucu ara ürünlerde artış olur. Enzim öncesi basamak ürünlerinden gamma amino levülenik asid (ALA) ve PBG düzeyi idrarda, dışkıda artar^{1,19}. Hastamızda idrarda artmış porfobilinojen gösterilerek tanı konmuştur. Normalde idrarda saptanabilen porfobilinojen ≤ 4 mg/gün iken, akut atak sırasında 50-200 mg/gün değerine ulaşır. Tanı için ucuz ve basit Watson-Scwartz tarama testi veya kolon kromatografisi ile daha duyarlı sonuç sağlayan Mauzerall-Granick testi kullanılabilir^{1-4,19}. Hastamızda Watson-Scwartz testi kullanılmıştır.

Hastalık genetik geçişli olduğu için, ailede de Watson-Scwartz testi ile tarama yapıp, 12 yıldır tekrarlayan karın ağrıları olan ve son beş yıldır ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile kolşisin kullanmakta olan 27 yaşındaki halada pozitif sonuç bulundu. Aile hastalık konusunda bilgilendirildi. Tanı için başka bir yol olarak sunulan ve sessiz vakaların ortaya çıkarılmasında da etkin olan genetik çalışma, hastamızda yapılamadı^{1,2}.

Tedavide katabolik süreci kesmek için yüksek kalorili diyet, yapılamayan son ürünü vermek için hem preparatı (Panhematin 4 mg/kg/12 saatte bir veya Normosang 2-3 mg/kg/6 saatte bir) önerilmektedir^{1,4}. Hastamıza 2500 kcal/gün diyet, Panhematin infüzyonu uygulandı. Hastada 48 saatte tedaviye dramatik yanıt görüldü, hipertansiyon dışında tüm ilaçlar kesildikten sonra bile durumunun bozulmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak karın ağrısı, yaygın kas ağrıları ve kas güçsüzlüğü, ajitasyon, afebril konvülsiyon ile birlikte ise veya bu bulgular olmasa da ailede ya da özgeçmişte sözü edilen bulgularla ilgili öykü varsa, hipertansiyonlu hastalarda akut porfiri atağı olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. McKusic 176000. www4.ncbi.nlm.nih.gov/omim/query.fcgi
2. Gross U, Sassa S, Jacob K, et al. 5-Aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria: a twenty-year clinical and biochemical follow-up. *Clin Chem* 1998; 44: 1892-1896.
3. Kostrzewska E, Zienkiewicz K, Nosal S, Strachurska H. Acute intermittent porphyria and arterial hypertension. *Pol Arc Med Wewn* 1991; 86: 84-87.
4. Chesney RW, Chesney T. Disorders of porphyrin, purine and pyrimidine metabolism. In: Burg FD, Ingelfinger JR, Wald ER (eds). *Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy* (14th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1993: 334-337.
5. Goldberg A. Molecular genetics of acute intermittent porphyria. *Brit. Med J* 1985; 291: 499-500.
6. Doss MO, Kuhnel A, Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 109-125.
7. Tishler PV. The effect of therapeutic drugs and other pharmacologic agents on activity of porphobilinogen deaminase, the enzyme that is deficient in intermittent acute porphyria. *Life Sci* 1999; 65: 207-214.
8. Oomman A, Gurtoo A. Acute intermittent porphyria as a cause of acute respiratory failure. *J Indian Med Assoc* 2002;100: 44-46.
9. Onuki J, Teixeira PC, Medeiros MH, et al. Is 5-aminolevulinic acid involved in the hepatocellular carcinogenesis of acute intermittent porphyria? *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 17-26.

10. De Siervi A, Vazquez ES, Rezaval C, Rossetti MV, del Batlle AM. Delta-aminolevulinic acid cytotoxic effects on human hepatocarcinoma cell lines. *BMC Cancer* 2002; 22: 6.
11. Bjersing L, Andersson C, Lithner F. Hepatocellular carcinoma in patients from northern Sweden with acute intermittent porphyria: morphology and mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 393-397.
12. Bylesjo I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 1996; 37: 230-235.
13. Cohen PL, Hadler NM, Starkenburg R. Acute intermittent porphyria presenting as acute muscle pain, fever, and weakness. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 586-587.
14. Frere T, Roy-Peaud F, Ripault MP, et al. Acute intermittent porphyria associated with hyperaldosteronism and inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 727-731.
15. Usalan C, Erdem Y, Altun B, et al. Severe hyponatremia due to SIADH provoked by acute intermittent porphyria. *Clin Nephrol* 1996; 45:418.
16. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med* 2000; 248: 319-325.
17. Wikberg A, Andersson C, Lithner F. Signs of neuropathy in the lower legs and feet of patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 2000; 248: 27-32.
18. Becker DM, Kramer S. The neurological manifestations of porphyria: a review. *Medicine* 1977; 56: 411-423.
19. Rossi E. Increased fecal porphyrins in acute intermittent porphyria. *Clin Chem* 1999; 45: 281-300.