

## Акутна интермитентна порфирија у пуерперијуму

Радмила Спарих<sup>1</sup>, Ивана Берисавац<sup>2</sup>, Љубица Арсенијевић<sup>3</sup>, Милица Берисавац<sup>1</sup>,  
Милан Докић<sup>1</sup>, Оливера Савић<sup>2</sup>, Татјана Илић-Мостић<sup>3</sup>, Саша Кадија<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Институт за анестезију и реанимацију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Акутна интермитентна порфирија настаје услед делимичног оштећења порфобилиноген-деаминазе, а испољава се понављањем соматских, психијатријских и неуролошких поремећаја. Болест се преноси аутозомно доминантно геном различите пенетрантности, те већина носилаца никада не добија нападе. Правовремено постављање дијагнозе, скрининг крвних сродника оболеле особе и едукација болесника о избегавању фактора ризика кључни су за одговарајуће лечење.

**Приказ болесника** Трећеротка стара 23 године примљена је на болничко лечење због болова у трбуху и конвулзивних напада девет дана након вагиналног порођаја. На пријему је дошло до генерализованог конвулзивног напада типа клоничко-тоничких грчева. Одмах је подвргнута клиничком, лабораторијском, бактериолошком и ултразвучном прегледу. Како је и након преписане неуролошке терапије у неколико наврата имала конвулзивне нападе, у лечење је уведен хем-аргинат током четири дана. Након тога крвни притисак, пулс и функција црева су се нормализовали. Болесница је тимски лечена у јединици интензивне неге, а примала је лекове који су дозвољени код акутне порфирије. Шећернаста дана од пријема она је нормалног неуролошког стања и гинеколошког и ултразвучног налаза упућена на амбулантно лечење.

**Закључак** Приказани случај показује тежину постављања дијагнозе акутне интермитентне порфирије у пуерперијуму и неопходност мултидисциплинарног приступа у лечењу особа с овим обољењем. На њега треба мислити у случајевима нејасног и бола у трбуху праћеног неуропсихијатријским поремећајима.

**Кључне речи:** акутна интермитентна порфирија; пуерперијум; хем; дијагноза

### УВОД

Порфирије су група болести које настају услед урођеног недостатка ензима учесника у синтези хема, који чини простетичну групу хемопротейна [1]. Одликују се прекомерним стварањем, нагомилавањем и излучивањем претходника синтезе хема. Главна места синтезе хема су јетра и коштана срж, те се порфирије деле у две групе: хепатичне и еритропоезне. Најчешћи облик хепатичне порфирије је акутна интермитентна порфирија, која настаје услед делимичног оштећења порфобилиноген-деаминазе, ензима који претвара порфобилиноген у уропорфириноген [2, 3].

Болест се преноси аутозомно доминантно геном различите пенетрантности, те већина носилаца никада не добије нападе [2]. Описано је 258 варијанти мутације овог гена, који се налази на дугом краку 11. хромозома, код различитих народа [1]. Код 90% носилаца измењеног гена болест пролази без симптома. Код 10% носилаца први симптоми се јављају у пубертету (код девојчица) и касније (код мушкараца) након деловања неког провоцирајућег фактора [3]. Ретко се јавља пре пубертета, што се објашњава изостанком индукционог ефекта гонадних стероида. Сматра се да је преваленција мутираног гена 1:500, али је због слабе пенетрантности преваленција болести 3,4-7,7 на 100.000 људи, и чешће се јавља код жена

[1, 3, 4]. Узрок настанка напада је различит, а потиче од егзогенних или ендогенних фактора. Обично су то лекови (барбитурати, антиепилептици, психостабилизатори, сулфонамиди, хидантоин, толбутамид, метилдопа, орални контрацептиви, ергот препарати), али и нека стања, као што су инфекција, фебрилност, хируршке интервенције, гладовање, менструални циклус, стрес, трудноћа, дуготрајна путовања и конзумирање алкохола, дувана и дрога [3, 5].

Акутна интермитентна порфирија се испољава понављањем соматских, психијатријских и неуролошких поремећаја. Оболеле особе се могу опоравити већ након неколико дана, али, с друге стране, лечење може трајати и недељама, па и месецима. Болест обично почиње изненада. Болови у трбуху се јављају у око 95% случајева, понекад уз продужено повраћање и опстипацију [3]. Психијатријска симптоматологија је веома шаролика и може представљати први напад болести, који се не препозна као почетак порфирије. Неуролошки поремећаји се испољавају захватањем периферног и централног нервног система уз изражене аутономне феномене [6]. Епилептични напади се јављају код око 5% болесника као генерализовани клоничко-тонички напади, мада се могу јавити и комплексни фокални напади са секундарном генерализацијом [7]. Парализа мускулатуре дисајних органа, која се бележи у 30% случајева, најчешћи је узрок

### Correspondence to:

Radmila SPARIĆ  
Institut za ginekologiju i  
akušerstvo  
Klinički centar Srbije  
Višegradska 26, 11000 Beograd  
Srbija  
radmila@rcub.bg.ac.rs

смрти [3]. Остали узроци смрти су: инфекција, аритмија и аспирациони синдром који настаје услед отежаног гутања, ренална инсуфицијенција, хепатоцелуларни карцином и самоубиство [1, 3, 5].

Дијагноза се поставља на основу анамнестичких података (почетак и ток болести, постојање провоцирајућих фактора, наследна оптерећеност), клиничке слике и лабораторијских тестова (повишене концентрације претходника хема у урину и столица, повишене вредности серумских ензима и холестерола, хипонатремија). Промена боје урина је резултат постојања порфирина. Квантитативно одређивање порфирина у 24-часовном урину је поуздана дијагностичка метода [4]. Испитивање порфобилиноген-деаминазе у црвеним крвним зрнцима је прецизан тест за потврду дијагнозе [2, 5]. Најосетљивији диференцијалнодијагностички тест је анализа мутације гена за порфобилиноген-деаминазу [1, 3, 4]. Болови у трбуху могу опонашати нападе жучних и бубрежних колика, апендицитис, панкреатитис или илеус. Није реткост да се оболели од порфирије оперишу под сумњом на акутну упалу слепог црева. С неуролошке стране, диференцијалнодијагностички треба помислити на акутни полирадикулонеуритис, сензоримоторне полинеуропатије различите етиологије, недостатак витамина  $B_{12}$ , лезије кичмене мождине, различите епилептичне синдроме и наследне облике епилепсија.

Правовремено постављање дијагнозе и скрининг крвних средника оболеле особе кључни су за одговарајуће лечење. Осим препарата хема (хематин, хем-албумин и хем-аргинат), гликоза се сматра главним терапијским средством у лечењу акутних напада. Ако се стање на време препозна и започне одговарајуће лечење, обично се постиже потпуни опоравак болесника, мада дискретни неуролошки дефицити могу опстати месецима. За прогнозу болести најважнија је превенција едукацијом болесника о избегавању фактора ризика [4].

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Трећеротка стара 23 године је након лечења у регионалном здравственом центру упућена у нашу установу због болова у трбуху и конвулзивних напада девет дана након вагиналног порођаја. На пријему је дошло до троминутног генерализованог конвулзивног напада типа клоничко-тоничких грчева, који су сузбијени интравенском применом 10 *mg* диазепама. Болесница је с одељења премештена у јединицу интензивног лечења. У личној и акушерској анамнези није било значајних обољења, али је њен муж саопштио да њена сестра од тетке и мајка болују од порфирије. Болест је, хетероанамнестички, почела два дана пре пријема у болницу јаким боловима у епигастријуму који су били праћени конвулзијама, након чега је болесница примљена на лечење у регионалном здравственом центру.

Болесница је на пријему у јединицу интензивног лечења била свесна, сомнолентна, бледа, афебрилна

и са спонтаним дисањем. Вредности артеријског крвног притиска биле су 160/120 *mm Hg*, а пулса 98 откуцаја у минути. Клиничким прегледом је утврђено да је грлић материце дуг 2 *cm*, пролазан за прст, утерус размекшан и у адекватној инволуцији. Одмах је подвргнута комплетном лабораторијском, бактериолошком, ултразвучном и клиничком испитивању. По приспећу налаза позван је неуролог на консултацију. Анализом крвне слике утврђена је анемија (хемоглобин 91 *g/l*), док су вредности осталих параметара хемограма биле нормалне (леукоцити  $9,9 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $333 \times 10^9/l$ ). Вредност *C*-реактивног протеина била је повећана (14,4  $\mu g/l$ ). Биохемијске анализе крви су указивале на патолошко стање (хипонатремија 122,5 *mmol/l*, хипокалијемија 3,1 *mmol/l*, хипохлоремија 94,8 *mmol/l*, хипергликемија 13,0 *mmol/l*), уз повишене вредности урее (8,2 *mmol/l*), креатинина (144  $\mu mol/l$ ), мокраћне киселине (425  $\mu mol/l$ ), холестерола (7,88 *mmol/l*), амилазе (152 *U/l*) и лактат-дехидрогеназе (506 *U/l*). Тестови хемостазе нису указали на поремећај коагулације. Урин је био боје малине, уз изразито присуство уробилиногена и порфириногена (три крста). У 24-часовном урину вредност копропорфирина је била 0,656  $\mu mol/l$ , уропорфирина 6,40  $\mu mol/l$ , порфобилиногена 124,73  $\mu mol/l$ , а аминоклевулинске киселине 344,60  $\mu mol/l$ . Неуролог је индиковоа увођење фолне киселине, слатких раствора (десетопроцентна гликозе), клоназепама (за прекидање епилептичних напада), магнезијум-сулфата, надокнаду електролитног дисбаланса и мидазолам у случају поновног конвулзивног напада. Електрокардиограм је открио тахикардију уз повремене вентрикуларне екстрасистоле, те је у терапију уведен пропранолол-хлорид. Консултован је кардиолог, који је индиковоа стално електрокардиографско праћење стања болеснице. Због болова у трбуху дати су и омепразол и кеторолак-триметамин. Ултразвуком је установљено проширење кавума утеруса од 23 *mm*, те су у лечење уведени и синтоцинон у дози од 5 *ИЈ* на осам сати и антибиотици ванкомицин и цефтазидим. Урађен је рендгенски снимак плућа на којем нису уочене патолошке промене. Због налаза хидроеричних нивоа нативним рендген-снимком трбуха, у терапију је уведен и неостигмин. Другог дана по пријему болесница је била субфебрилна и поред примењене антибиотске, утеротоничне и неуролошке терапије. Консултован је неуролог, који је индиковоа да се у лечење уведе хем-аргинат (*Normosang*<sup>®</sup>) наредна четири дана у једнократној дневној дози, јер је болесница и након преписане неуролошке терапије (клоназепам, мидазолам, хлорпромазин, витамини *B*-комплекса, магнезијум-сулфат) у неколико наврата имала конвулзивне нападе. Трећег дана болничког лечења, после поновљеног клиничког и ултразвучног прегледа, одлучено је да се уради инструментална ревизија кавума материце у краткотрајној општој интравенској анестезији. У киретману хистопатолошким прегледом нису доказане хорионске ресице.

По примени хем-аргината крвни притисак, пулс и функција црева су се нормализовали. Болесница је и

даље повремено имала повишену телесну температуру (до 39,3°C). Хемокултуре узете у пет наврата су остале стерилне, а остале бактериолошке анализе (брисеви обе дојке, ложице, вагине и уринокултура) биле су нормалне. Од десетог дана болничког лечења болесница је била афебрилна. Примењени су ампицилин и амикацин, али је дошло до оспе коже (дисеминоване и сливене еритематозне макуле и папуле). Консултован је дерматолог, који је индиковоао локалну примену крема флуоцинолон-ацетонида и искључивање пеницилинских препарата, након чега је оспа нестала.

Болесница је тимски лечена у јединици интензивне неге (неуролог, анестезиолог, гинеколог, интерниста, радиолог, дерматолог) четрнаест дана и примала лекове који су дозвољени код акутне порфирије. Шеснаестог дана од пријема она је нормалног неуролошког стања и гинеколошког и ултразвучног налаза упућена на даље амбулантно лечење.

## ДИСКУСИЈА

Према подацима из литературе, сва стања праћена повишеним нивоом стероидних хормона (менструација, трудноћа, орална хормонска контрацепција, стимулација овулације) могу бити фактор који учествује у појави напада акутне интермитентне порфирије [8]. Провоцирајући фактор за настанак напада код приказане болеснице била је трудноћа. Постпарталну инфекцију, као могући узрок, искључују налази лабораторијских и бактериолошких анализа у овом случају. Повишена телесна температура болеснице се може објаснити дисфункцијом аутономног нервног система с обзиром на то да су сви бактериолошки брисеви и хемокултура били негативни. Имајући у виду да је болесница претходно имала два вагинална порођаја, појава акутне интермитентне порфирије у пуерперијуму након трећег порођаја није типична манифестација болести. Већина аутора је сагласна да се ток болести не може тачно предвидети код нулигравиде, док се код мултигравиде може очекивати сличан ток болести као у претходним трудноћама, што још једном указује на нетипичну клиничку слику порфирије у приказаном случају [9, 10]. Реган (*Regan*) и сарадници [11] су приказали случај тридесетогодишње жене оболеле од акутне интермитентне порфирије, без психијатријске историје болести, с акутним развојем депресије и апатије након спонтаног побачаја. Код ње су се кроз неколико дана развиле психотичне епизоде уз обиље визуелних халуцинација и развој акутног Гиљен–Бареовог (*Guillain–Barré*) синдрома са дисфагијом, анартријом и одузетом руку и ногу. И у овом случају провоцирајући фактор за напад порфирије била је трудноћа, иако је клиничка слика болести била другачија, с обзиром на то да болесница коју смо ми лечили уопште није испољила симптоме неког психијатријског обољења.

Значај стероидних хормона у настанку болести потврђује и податак да постоје болеснице које у репро-

дуктивном периоду имају цикличне пременструалне егзацербације напада, који обично пролазе дан–два од почетка менструалног крварења [1]. У оваквим случајевима се саветује примена аналога гонадотропин-ослобађајућег хормона ради инхибиције овулације и превенције пременструалних напада болести [5]. Типично, и код приказане болеснице болест је почела боловима у трбуху које је – како се много касније сазнало – имала одмах по порођају, али им није придавала неки значај. Ове тегобе се код породиља могу заменити с физиолошким сензацијама које доживљавају током инволуције материце, које поједине болеснице доживљавају као интензивне болове у трбуху.

Иако је трудноћа значајан фактор који учествује у настанку напада акутне интермитентне порфирије (због повишених вредности естрогена и прогестерона), уз адекватне превентивне и терапијске мере трудноћа, порођај и пуерперијум могу протећи и без компликација [9]. Треба имати у виду да се напади болести јављају у 16% случајева антенатално, а у 8% у пуерперијуму, што указује на потребу надзора ових жена и након порођаја [12]. Већина аутора је сагласна да су за повољан исход трудноће неопходни неопходно лечење евентуалне гравидарне хиперемезе, спречавање и лечење инфекције, одговарајућа хидратација у порођају, који је пожељно извести вагиналним путем у перидуралној аналгезији, и избегавање порфирогених лекова (метоклопрамид, ергот препарати, барбитурати, сулфонамиди, лидокаин) [7, 13, 14].

Објављени подаци о акутној интермитентној порфирији у трудноћи су углавном прикази случајева или малих серија болесника [9, 10, 14, 15]. Код жена с акутним интермитентном порфиријом већа је учесталост појаве гравидарне хиперемезе [16]. Није доказан утицај порфирије на телесну масу новорођенчади, појаву хипертензије изазване трудноћом, спонтаних побачаја и превремених порођаја [16]. Ризик наслеђивања мутираниог гена је 50%, али због слабе пенетрантности гена, нема индикација за пренаталну дијагностику. Скрининг крвних сродника пробанда се саветује ради превенције акутних напада болести.

Диференцијалнодијагностички, појава клоничко-тоничких грчева и хипертензије у пуерперијуму најчешће поставља сумњу на еклампсију, која је код породиља значајно чешће обољење од порфирије [9, 17]. Конвулзије у пуерперијуму могу бити изазване и интракранијалним крварењем, тромбозом венских синуса и исхемијом мозга, које такође могу наступити као последица хипертензивног синдрома у трудноћи, али и метаболичких поремећаја, обољења јетре и инфекције [17, 18].

Приказани случај показује тежину постављања дијагнозе акутне интермитентне порфирије у пуерперијуму и неопходност мултидисциплинарног приступа у лечењу ове болести. Иако је у већини случајева породична анамнеза позитивна, на акутну интермитентну порфирију треба мислити код нејасног и бола у трбуху праћеног неуропсихијатријским поремећајима.

## ЛИТЕРАТУРА

- Schneider-Yin X, Harms J, Minder El. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139(13-14):198-206.
- Jose J, Saravu K, Shastry BA, Jimmy B. Drug use in porphyria: a therapeutic dilemma. *Singapore Med J*. 2008; 49(10):272-5.
- Preradović M, Mitrović D, Smiljanić-Radonjić N, Đorđević D, Perić P. Akutna intermitentna porfirija kao diferencijalno dijagnostički problem. *Vojnosanit Pregl*. 2001; 58(1):95-8.
- Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(2):235-49.
- Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haemathol*. 2006; 135:281-92.
- Solinas C, Vajda FJE. Neurological complication of porphyria. *J Clin Neurosci*. 2008; 15:263-8.
- Sassa S. Acute intermittent porphyria. *GeneReviews*. 2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=gene&partid=1193&blobtype=pdf>.
- Seiden WB, Kelly LP, Ali R. Acute intermittent porphyria associated with ovarian stimulation. A case report. *J Reprod Med*. 2003; 48(3):201-3.
- Aggarwal N, Bagga R, Sawhney H, Suri V, Vasishta K. Pregnancy with acute intermittent porphyria: a case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002; 28(3):160-2.
- Charytan DM, Albrich WC, Brown RS. The case: a pregnant woman with hyponatremia. *Kidney Int*. 2007; 72:1167-9.
- Regan L, Gonsalves L, Tesar G. Acute intermittent porphyria (case report). *Psychosomatics*. 1999; 40:521-3.
- Keung YK, Chuahirun T, Cobos E. Acute intermittent porphyria with seizure and paralysis in the puerperium. *J Am Board Fam Pract*. 2000; 13(1):76-9.
- Rigal JC, Blanloeil Y. Anaesthesia and porphyria. *Minerva Anesthesiologica*. 2002; 68:326-31.
- Sahu MT, Rajaram S, Saxena AK, Goel N, Ghumman S. Medical termination of pregnancy in acute intermittent porphyria. *Gynecol Obstet Invest*. 2006; 62(1):38-40.
- Weinzierl A, Brezinka C, Engelhardt K. Unusual manifestation of acute hepatic porphyria in pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2007; 22:136-8.
- Wolff C, Armas Merino R. Porphyria and pregnancy. Review of 17 women. *Rev Med Chil*. 2008; 136(2):151-6.
- Sparić R, Arsenijević Lj, Dokić M, Gojnić-Dugalić M, Milaković B, Mostić-Ilić T, et al. Intrakranijalna hemoragija kao komplikacija eklampsije i HELLP sindroma – prikaz slučaja. *Zbornik radova*. 52. Ginekološko-akušerska nedelja SLD, Beograd, 2008.
- Beach RL, Kaplan PW. Seizures in pregnancy: diagnosis and management. *Int Rev Neurobiol*. 2008; 83:259-71.

## Acute Intermittent Porphyria in the Puerperium

Radmila Sparić<sup>1</sup>, Ivana Berisavac<sup>2</sup>, Ljubica Arsenijević<sup>3</sup>, Milica Berisavac<sup>1</sup>, Milan Dokić<sup>1</sup>, Olivera Savić<sup>2</sup>, Tatjana Ilić-Mostić<sup>3</sup>, Saša Kadija<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Institute for Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Institute for Anaesthesiology and Reanimation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Acute intermittent porphyria emerges as a result of partial defect of porphobilinogen deaminase and is manifested by repeated episodes of somatic, psychiatric and neurological disorders. The disease is conducted via the autosomal-dominant gene of variable penetration, so most of the carriers never experience seizures. Timely making of diagnosis, screening of blood relatives of the patient and education of patients on avoidance of provoking factors are the key to adequate treatment.

**Case Outline** A 23-year-old patient having born the third child was hospitalized due to pains in the abdomen and convulsive seizures nine days after the vaginal delivery. At admittance, she suffered a generalized convulsive seizure of clonic-tonic type. The patient immediately underwent a complete clinical, laboratory, bacteriological and ultrasound examination. Bearing in mind the fact that the patient had several convulsive seizures even after the given neurological therapy, haem-arginate was

introduced into therapy during four days. The administration of haem-arginate led to the normalization of blood pressure, pulse and bowel function. The administration of haem-arginate led to the normalization of blood pressure, pulse and bowel function. The patient was treated by a team of doctors, in the intensive care ward, with the use of medicaments, which are allowed in the case of acute porphyria. Sixteen days after the admittance, with clean neurological status and gynaecological and ultra-sound findings, she was released for ambulatory treatment.

**Conclusion** The presented case exhibits the gravity of making a diagnosis of acute intermittent porphyria in puerperium and the necessity of multi-disciplinary approach in treating this disease. Acute intermittent porphyria should be considered in cases of ambiguous abdominal pain, as well as in patients having abdominal pains followed by neuro-psychiatric disorders.

**Keywords:** acute intermittent porphyria; puerperium; haem; diagnosis

Примљен • Received: 19/05/2009

Прихваћен • Accepted: 07/07/2009