

Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP

Akutní porfyrie – diagnostika a léčba

Autoři:

¹Brůha R, ^{1,2}Vítek L, ³Šperl J, ⁴Urbánek P.

¹4. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, 1. LF UK a VFN v Praze

²Ústav Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

³Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

⁴Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Porfyrie jsou vzácné metabolické choroby způsobené vrozeným enzymatickým defektem nebo získanou poruchou syntézy hemu. Důsledkem enzymatického defektu je zvýšená tvorba porfyrinů, porfyrinogenů či jejich prekursorů, vedoucí k jejich hromadění v tkáních, případně ke zvýšenému vylučování do moče a stolice. Defekt může být na jakémkoli stupni syntézy hemu a v závislosti na konkrétním postižení se porfyrie mohou manifestovat různými klinickými symptomy (kožními, břišními, jaterními, neurologickými, psychiatrickými, kardiovaskulárními, aj.). Základní dělení porfyrií dle klinického průběhu je na akutní a chronické.

Mezi klinicky významné akutní porfyrie patří v České republice: akutní intermitentní porfyrie (AIP), variantní porfyrie (VP, porfyria variegata) a hereditární koproporfyrie (HCP). Všechny mají autosomálně dominantní dědičnost a podobný průběh s akutními atakami. Jedná se o vzácná onemocnění, jejichž prevalence je v různých zemích různá a je obtížné ji přesně odhadnout. Dle starších odhadů je v evropské populaci prevalence nejčastější akutní porfyrie (AIP) udávána 1:20 000. Dle aktuálních dostupných dat je však odhadovaná prevalence symptomatické AIP v Evropě podstatně nižší (0,59:100 000) a naopak podstatně vyšší je prevalence samotné patogenní HMBS mutace (cca 1:1 700). Tato skutečnost souvisí s velmi nízkou penetrancí AIP, která se v běžné populaci pohybuje kolem 1 % (výrazně vyšší

penetrance je pouze v postižených rodinách). Odhadovaná prevalence dalších akutních porfyrií (klinicky symptomatických) je pak ještě nižší (u VP je to 0,32:100 000).

Akutní intermitentní porfyrie je klinicky nejčastější akutní porfyrií v České republice. Diagnóza akutní porfyrie je většinou složitá, neboť všechny symptomy jsou nespecifické a onemocnění je poměrně vzácné. První manifestace většinou bývá u mladších jedinců (mezi 20. a 40. rokem) a je extrémně vzácná před pubertou. Mezi jednotlivými atakami pacienti většinou nemají žádné obtíže.

AIP se může projevit různými symptomy:

1. Břišními (intermitentní difuzní bolesti břicha, kolikovitě bolesti, zvracení, ileozní stavy; někdy úporná zácpa)
2. Neurologickými (parestezie, periferní parézy či plegie vedoucí až k respirační insuficienci, parézy či plegie hlavových nervů, bolesti hlavy, epilepsie, zmatenost, porucha vědomí, křeče, poruchy polykání, močová retence či inkontinence).
3. Psychiatrickými (agitace, nespavost, halucinace, neurózy, příznaky psychóz a depresí).
4. Kardiovaskulárními (tachykardie, hypertenze, arytmie, změny na EKG)
5. Laboratorními (hyponatrémie)
6. Při atace může být přítomna tmavá moč (oranžová, červená)
7. Akutní ataka VP a HCP může být navíc provázena bulózními kožními projevy na kůži exponované UV světlu (fotosenzitivita).
8. Do klinického obrazu AIP **nepatří** jaterní léze, výjimečně může být jaterní léze součástí VP a HCP.

Akutní ataka je často způsobena některým z vyvolávajících faktorů:

1. Léky – většinou nově nasazená medikace (antibiotika, kontraceptiva, analgetika) – viz seznam rizikových a bezpečných léků (<http://www.wmic.wales.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/07/2016-porphyrria-safe-list-FINAL.pdf>; nebo <http://porphyria.eu/en/content/home>).
2. Alkohol
3. Hladovění (cílené hubnutí, změna dietních návyků, vynucené hladovění při GIT onemocnění).
4. Hormonální změny – především zvýšený progesteron při menstruačním cyklu

5. Stres
6. Infekce
7. Operační zákrok

Laboratorní diagnostika

Vyšetřovací algoritmus při podezření na porfyrickou nemoc

V zásadě je nutné odlišovat tři základní klinické situace.

- 1) Podezření na chronické porfyrie, v našich podmínkách se jedná prakticky pouze o PCT. Nemoc se manifestuje buďto kožními příznaky nebo jako jaterní léze nejasné etiologie. Ve sbírané moči nacházíme vysoký odpad celkových porfyrinů při normálních hladinách kyseliny δ -aminolevulové (ALA) a porfobilinogenu (PBG) v čerstvé ranní moči.
- 2) Druhou klinickou situací jsou ataky akutních porfyrií, při kterých dochází k elevaci všech tří základních analytů, tedy ALA a PBG v čerstvé ranní moči i k elevaci odpadu celkových porfyrinů v moči sbírané.
- 3) Třetí možností je nález u pacientů mimo ataku, který může být prakticky normální. Pokud však máme klinické podezření (např. na základě typických anamnestických údajů), je vhodné provést chromatografické vyšetření porfyrinů ve vzorku stolice a vyšetření emisního maxima plazmatických porfyrinů.

U všech pacientů s odpadem močových porfyrinů nad 200 $\mu\text{g/l}$ se provádí frakcionace močových porfyrinů vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPC). K odlišení akutních porfyrií stanovujeme emisní maximum plazmatických porfyrinů. K dispozici je i stanovení aktivit enzymů biosyntetické dráhy porfyrinů v erythrocytech.

Laboratorní i klinický obraz podobný atace akutní porfyrie může být součástí otravy olovem. Olovo v organismu mimo jiné inhibuje enzymy podílející se na syntéze hemu (zejména ALA-dehydratázu). Postižené osoby mají vyšší hodnoty 5-ALA a koproporfyriu III v moči (při normálních hodnotách PBG v moči!!!), normocytární normochromní anémii s typickým basofilním tečkováním erythrocytů a především vysoké hodnoty olova v séru i v moči.

Stejně tak je třeba odlišit od skutečné porfyrie tzv. sekundární koproporfyriinurii. Vyšší hodnoty koproporfyriu v moči mohou provázet mnoho chronických jaterních onemocnění i jiných chorobných stavů (nejčastěji se jedná o pacienty s jaterní chorobou při chronickém abúzu alkoholu); takoví pacienti nemají žádné příznaky porfyrie a izolovaná koproporfyriinurie je jedinou abnormitou metabolismu porfyrinů.

Typické výsledky základních vyšetření shrnuje následující tabulka:

	ALA	PBG	Odpad celkových porfyrinů
PCT	v normě	v normě	>500 µg/24 hod
Ataka akutní porfyrie	zvýšení	zvýšení	>500 µg/24 hod
Akutní porfyrie v remisi	v normě	v normě	n normě
Sekundární koproporfyriurie	v normě	v normě	200-500 µg/24 hod
Otrava olovem	zvýšení	v normě	>200 µg/24 hod

Jednotlivé laboratorní metody používané v diagnostice porfyrií

Metody základní (měly by být k dispozici na každém oddělení klinické biochemie krajského typu)

Stanovení PBG a ALA v čerstvé ranní moči

- PBG i ALA jsou markery ataky akutní porfyrie.
- Vyšetření se provádí z 10 ml čerstvé moči.
- Oba analyty jsou citlivé na světlo, teplo, dobu skladování a výkyvy pH.
- Referenční rozmezí: PBG <0,25 mg/dL; ALA <0,45 mg/dL.

Stanovení celkových porfyrinů v moči sbírané 24 hodin a ve vzorku stolice

- **Odpad celkových porfyrinů močí** je markerem akutní i chronické porfyrické choroby, i sekundární koproporfyriurie.
- Porfyriny jsou opět citlivé na teplo a světlo, moč je třeba sbírat do nádoby obalené alobalem a uchovávat v chladu, pro stanovení je potřeba aspoň 10 ml moči/5 g stolice.
- Referenční rozmezí: celkové porfyriny v moči <200 ug/24 hodin; ve stolici <200 ng/g sušiny.

Metody speciální (k dispozici v Hepatologické laboratoři ULBLD VFN a 1. LF UK v Praze)

1) Stanovení emisního maxima plazmatických porfyrinů

- Principem stanovení je využití fluorescence porfyrinů. Porfyriny po excitaci světlem o vlnové délce 400 nm červeně fluoreskují, vlnová délka emitovaného světla je pak charakteristická pro jednotlivé porfyrie.

2) HPLC frakcionace porfyrinů v moči a ve stolici

- Vyšetření se provádí v 10 ml sbírané moče/5 g stolice, biologický materiál je možné skladovat do 1 měsíce při -20°C .

3) K dispozici jsou i vyšetření enzymových aktivit, stanovení volného a Zn-protoporfyrinu, eventuálně molekulární diagnostika.

Léčba ataky akutní porfyrie

Léčba závisí na závažnosti stavu. Specifická léčba je indikována jen u pacientů s klinickými příznaky akutní ataky a současně zvýšenou exkrecí ALA/PBG do moče.

Mírná forma akutní ataky (tj. např. mírné bolesti bez dalších komplikací jako je zvracení, hyponatrémie či neurologické projevy) může být zvládnuta zvýšením perorálního příjmu cukrů (slazené nápoje a vysokoenergetická strava) po dobu 48 hodin a odstraněním případné vyvolávající příčiny. V ostatních případech by měla být zvážena specifická léčba hemarginátem a další podpůrná léčba.

Závažnější forma akutní ataky

Pacienti s akutní atakou porfyrie by měli být hospitalizováni, v případě neurologických komplikací (křeče, respirační insuficience, porucha vědomí), těžké hyponatrémie (pod 120 mmol/l) či srdečních arytmií na JIP. Zásadním opatřením je odstranění či léčba možných spouštěcích faktorů (rizikové léky, infekce) a vyloučení jiné příčiny obtíží (apendicitida, cholecystitida, těhotenství apod.).

Léčba hemarginátem

Specifickým lékem akutní ataky porfyrie je hemarginát v nitrožilním podání (Normosang[®]), který zpětnovazebně snižuje aktivitu ALA-syntázy. Podání hemarginátu je indikováno v těžších stavech (protrahované a silné bolesti, zvracení, hyponatrémie, křeče, psychóza kardiovaskulární projevy a především neuropatie).

1. Hemarginát se podává ve formě nitrožilní infúze v dávce 3 mg/kg/den, většinou 4 dny po sobě. Samotnou infúzi i infuzní set je třeba chránit před světlem (alobalová fólie).
2. Hemarginát dráždí žilní stěnu a opakované podávání periferní i.v. kanylou vede k destrukci povrchových žil na horních končetinách. Po aplikaci infúze je nutné kanylu dostatečně propláchnout (alespoň 250 ml fyziologického roztoku, zprvu 3-4x bolus po 10 ml a zbytek v infuzi), poté kanylu odstranit a další infuzi podat z jiného místa. Riziko poškození žilní stěny se týká i podání do centrálních žil! Riziko poškození žilní stěny lze pravděpodobně snížit naředěním hemarginátu v albuminu (20%) namísto ve fyziologickém roztoku.
3. Bylo popsáno podání hemarginátu i u těhotných a považuje se v této situaci za bezpečné.

Analgetická léčba

K analgézii mohou být podávány opiáty (morfin či fentanyl), nesmí být podán pethidin! Před podáním jakéhokoli léku je však vhodné ověřit jeho bezpečnost v běžně dostupných databázích (viz výše). Opiáty by neměly být podávány mimo nemocniční zařízení.

Léčba nauzey a zvracení

Nauzea a zvracení může být tlumeno ondansetronem,

Léčba kardiálních komplikací

Hypertenze a tachykardie atenololem, propranololem či labetalolem, křeče diazepamem (s určitými výhradami) či MgSO₄.

Léčba dalších komplikací

Úzkosti či agitace může být léčena chlorpromazinem. Podávání chlorpromazinu bylo dříve (při nedostupnosti hemarginátu) doporučováno jako standardní součást léčby akutní ataky porfyrie.

Léčba hyponatrémie

Je třeba dbát na dodržování vodní bilance a úpravu případné hyponatrémie (vzniká až u 40% pacientů s atakou akutní porfyrie; příčinou může být SIADH či ztráty natria ledvinami a

zaživacím ústrojím). Úprava hyponatrémie by měla být pomalá (vzestup sérové hodnoty natria o 6 mmol/l za 24 hodin), používá se např. fyziologický roztok.

Monitorace vitálních funkcí

Vhodná je monitorace EKG, monitorace saturace O₂, kontroly krevního tlaku ve 4 hodinových intervalech, monitorace neurologických funkcí 2x denně. Nutné jsou pravidelné kontroly krevních minerálů, glykémie, acidobazické rovnováhy, krevního obrazu.

V případě potřeby zajistit odpovídající enterální či parenterální výživu.

Léčba zvýšeným příjmem cukrů

Zvýšený příjem cukrů býval standardním postupem před zavedením hemarginátu do klinické praxe (glukóza také částečně tlumí aktivitu ALA-syntázy). Dnes se většinou jedná o zvýšený perorální příjem potravin a nápojů s vysokým obsahem cukrů u pacientů s lehkým průběhem ataky (viz výše). Nitrožilní podání glukózy může paradoxně zhoršit hyponatrémii a se zavedením hemarginátu do léčby ztratilo z větší části svůj význam.

Specifické situace

Progresivní neuropatie (většinou navazuje na břišní symptomatologii a může vést k těžkým parézám až k respirační insuficienci) je absolutní indikací k okamžitému podání hemarginátu. U těchto pacientů je po zvládnutí akutní ataky nutná dlouhodobá rehabilitační léčba. Neuropatické bolesti lze tlumit gabapentinem. Plný ústup neurologických obtíží (bolesti a parestázie) trvá měsíce a někdy mohou obtíže zůstat trvale.

V roce 2020 byl pro léčbu akutních jaterních porfyrií schválen Evropskou lékovou agenturou lék givosiran (LP Givlaari) (www.sukl.cz). Pravděpodobná indikace je u pacientů s rekurujícími atakami akutní porfyrie vyžadující opakované podávání hemarginátu.

Prognóza

je dobrá při časně diagnóze a řádné léčbě první ataky s následným důsledným vyvarováním se všech možných spouštěcích faktorů a časně léčbě případné další ataky. Rodinní příslušníci postiženého jedince, u kterých byla genetickým screeningem zjištěna patologická mutace, by se měli vyvarovat obecně známých spouštěcích mechanismů a měli by být informováni o

možných příznacích akutní ataky. Vhodná je také dispenzarizace ve specializovaných centrech.

Kontakty:

Biochemická diagnostika:

Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu (Hepatologická laboratoř)

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky (ÚLBLD)

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze, Na Bojišti 3, Praha 2 12000, Tel. 224964192

Molekulární diagnostika:

Mitochondriální laboratoř

Klinika dětského a dorostového lékařství (KDDL)

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

Praha 2 12000, Tel. 224967755

Klinické konzultace

4. Interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha 2, tel. 224 962 580, mail: bruha@cesnet.cz, (prof. MUDr.R.Brůha, CSc)

Interní klinika ÚVN a 1 LF UK, Praha 6, tel. 973 203 119 , mail: petr.urbanek@uvn.cz (prof.MUDr.P.Urbánek, CSc)

Klinika Hepatogastroenterologie IKEM, Praha 4, tel. 23 605 4003, jan.sperl@ikem.cz (MUDr.J.Šperl, CSc)

Poznámka

Hemarginát je v ČR dostupný v podobě preparátu **Normosang 25 mg/ml** (4x10 ml v balení). Preparát má v ČR platnou registraci (kód SÚKL 0024772), nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Podání léku je možné po předchozím schválení revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny („Povolení úhrady LP dle § 16 zák. č. 48/1997 Sb“).

Aktualizovaný Doporučený postup byl schválen výborem ČHS ČLS JEP dne 1.3.2022.

