

CZEKAJ, Aleksandra, RUSZEL, Kinga, DUBEL, Robert, DUBEL, Julia & NAMROŻY, Natalia. Acute hepatic porphyria - classification, diagnosis and treatment *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(1):117-122. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.019> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40890> <https://zenodo.org/record/7362582>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 16.11.2022. Revised: 20.11.2022. Accepted: 25.11.2022.

## Acute hepatic porphyria - classification, diagnosis and treatment

### Ostre porfirie wątrobowe - podział, diagnostyka i leczenie

Aleksandra Czekaj<sup>1</sup>, Kinga Ruszel<sup>2</sup>, Robert Dubel<sup>3</sup>, Julia Dubel<sup>4</sup>,  
Natalia Namroży<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Frederick Chopin's Hospital No.1, Szopena Street 2, 35-055 Rzeszów, Poland

<sup>2</sup>Military Clinical Hospital No.1, Aleje Racławickie Street 23, 20-049 Lublin, Poland

<sup>3</sup>Clinical Hospital No.4, Jaczewskiego Street 8, 20-954 Lublin, Poland

<sup>4</sup>Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury Street 61, 02-091 Warsaw

#### ORCID ID:

Aleksandra Czekaj [orcid.org/0000-0003-3104-683X](https://orcid.org/0000-0003-3104-683X)

Kinga Ruszel [orcid.org/0000-0002-9633-4288](https://orcid.org/0000-0002-9633-4288)

Robert Dubel [orcid.org/0000-0001-7666-2893](https://orcid.org/0000-0001-7666-2893)

Julia Dubel [orcid.org/0000-0002-4854-2912](https://orcid.org/0000-0002-4854-2912)

Natalia Namroży [orcid.org/0000-0002-7553-4395](https://orcid.org/0000-0002-7553-4395)

Correspondence: Aleksandra Czekaj; [lexi7979@gmail.com](mailto:lexi7979@gmail.com)

#### Abstract

Porphyrias belong to the group of inherited metabolic diseases. Each of the four types of acute hepatic porphyria is caused by a different mutation in the gene of an enzyme involved in the heme biosynthetic pathway. The literature distinguishes between: Acute Intermittent Porphyria (AIP), Hereditary Coproporphyria (HCP), Variegate Porphyria (VP) and Aminolevulinic Dehydratase Deficiency (ADP) deficiency - deficient Porphyria). Deficiency of individual enzymes leads to ineffective heme production and accumulation of neurotoxic intermediates - the so-called porphyrins. Two excess metabolites are of major importance in diagnostics - ALA (aminolevulinic acid) and PBG (porphobilinogen). In most cases, the activity of the less functional enzyme is so high that the disease never becomes apparent (latent form). Excessive accumulation of porphyrin precursors is associated with exposure to porphyrinogenic factors, leading to a seizure whose symptoms are closely related to autonomic, peripheral neuropathy, and accompanying neuropsychiatric disorders. In diagnostics, particular attention should be paid to the circumstances of the symptoms and the history of the patient's disease, which often includes numerous episodes of unexplained abdominal pain, which was so severe that it forced the patient to report to emergency departments. A severe attack of porphyria is a medical emergency and requires hospitalization. Failure to diagnose or properly treat it may result in flaccid tetraplegia, respiratory failure, brain edema, coma, and sudden cardiac arrest.

#### Abstrakt

Porfirie należą do grupy dziedzicznych chorób metabolicznych. Każda z czterech rodzajów ostrych porfirií wątrobowych spowodowana jest inną mutacją w genie enzymu biorącego udział w szlaku biosyntezy

hemu. W literaturze wyróżnia się: ostrą porfirię przerywaną AIP (ang. Acute Intermittent Porphyria), dziedziczną koproporfirię HCP (ang. Hereditary Coproporphyria), porfirię mieszaną VP (ang. Variegate Porphyria) oraz porfirię z niedoborem dehydratazy kwasu aminolewulinowego ADP (ang. Aminolevulinic Acid Dehydratase-deficient Porphyria). Niedobór poszczególnych enzymów prowadzi do nieefektywnego wytwarzania hemu oraz gromadzenia neurotoksycznych produktów pośrednich - tzw. porfiryń. Główne znaczenie w diagnostyce mają dwa metabolity powstające w nadmiarze- ALA (kwas aminolewulinowy) i PBG (porfobilinogen). W większości przypadków aktywność mniej funkcjonalnego enzymu jest na tyle wysoka, że nigdy nie dochodzi do ujawnienia choroby (postać utajona). Nadmierne nagromadzenie prekursorów porfiryń związane jest z ekspozycją na czynniki porfiryńogenne, co prowadzi do napadu, którego objawy są ściśle związane z neuropatią autonomiczną, obwodową oraz towarzyszącymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. W diagnostyce należy przede wszystkim zwrócić szczególną uwagę na okoliczności wystąpienia objawów i historię choroby pacjenta, która często zawiera w sobie liczne epizody niewyjaśnionego bólu brzucha, który był na tyle nasilony, że zmuszał chorego do zgłaszania się do oddziałów ratunkowych. Ciężki napad porfirii jest stanem zagrożenia życia i wymaga hospitalizacji. Brak diagnozy lub prawidłowego leczenia może skutkować porażeniem wiotkim czterokończynowym, niewydolnością oddechową, obrzękiem mózgu, śpiączką, a także nagłym zatrzymaniem krążenia.

**Słowa kluczowe:** porfiria, porfirie wątrobowe, hem, choroby metaboliczne

**Keywords:** porphyria, hepatic porphyrias, heme, metabolic diseases

## **Wprowadzenie**

Głównym miejscem syntezy hemu jest szpik kostny, skąd następnie jest transportowany i przekształcany w liczne hemoproteiny niezbędne do funkcjonowania organizmu. W ludzkim organizmie można wyróżnić kilka postaci hemu. Są to między innymi: hemoglobina, mioglobina, cytochromy oraz enzymy. Hem wytwarzany w wątrobie służy przede wszystkim do produkcji cytochromów biorących udział w oksydacji licznych związków chemicznych takich jak leki, karcynogeny, prostaglandyny, steroidy endogenne, kwasy tłuszczowe i witaminy. W szlak syntezy hemu zaangażowanych jest osiem enzymów. Pierwszym z nich jest syntaza kwasu aminolewulinowego typu 1 (ALAS-1), która przekształca glicynę w połączeniu z sukcyńlo-koenzymem A w kwas aminolewulinowy (ALA). Aktywność ALAS-1 jest regulowana przez stężenie hemu. Niektóre związki chemiczne, hormony i leki mogą powodować wzrost syntezy cytochromów wątrobowych, co w rezultacie prowadzi do zwiększonego zapotrzebowania na hem oraz indukcję genu ALAS-1. Ze względu na nagromadzenie kwasu aminolewulinowego (ALA), wykorzystywany jest on w diagnostyce porfirii wątrobowych. Drugim enzymem jest dehydrataza kwasu aminolewulinowego (ALAD). Głównym zadaniem tego enzymu jest kondensacja dwóch cząstek ALA do wytworzenia porfobilinogenu (PBG). PBG jest obok ALA drugim związkiem wykrywanym w dobowej zbiórce moczu podczas diagnostyki porfirii. Trzecim enzymem jest deaminaza porfobilinogenu (PBGD), która wiąże cztery cząsteczki PBG tworząc hydroksymetylobilan (HMB). Następnie, synteza uroporfirynogenu III (UROS) katalizuje syntezę uroporfirynogenu III, który za pośrednictwem dekarboksylazy uroporfirynogenu tworzy koproporfirynogen III odłączając cząsteczkę dwutlenku węgla. Reakcja przekształcania koproporfirynogenu III do protoporfirynogenu katalizowana jest przez oksydazę koproporfirynogenu (CPOX). Gdy aktywność UROS jest ograniczona, z HMB powstaje uroporfirynogen I, który utworzy koproporfirynogen I. Ten z kolei jest nieaktywny wobec oksydazy, więc jego izomery nie mogą być dalej metabolizowane. W kolejnych etapach prawidłowego szlaku syntezy hemu protoporfirynogen jest przekształcany do protoporfiryny (enzymem katalizującym ten proces to oksydaza protoporfirynogenowa - PPOX), a następnie cały proces zamyka enzym ferrochelataza, której produktem końcowym jest cząsteczka hemu powstająca po związaniu żelaza przez protoporfirynę. Ostre porfirie dotyczą defektów enzymów katalizujących reakcje z etapów biosyntezy hemu kolejno: 2 - ALAD, 3 - PBGD, 6 - oksydaza koproporfirynogenu oraz 7 - oksydaza protoporfirynogenowa (Phillips 2019).

Porfirie z grupy wątrobowych cechuje występowanie napadów, wśród których dominującymi symptomami są zaburzenia ze strony układu autonomicznego, a także objawy neurologiczne. Są one spowodowane akumulacją neurotoksycznych prekursorów porfiryń we krwi - ALA i PBG. Wykrycie tych związków w nadmiernej ilości podczas dobowej zbiórki moczu lub w próbce moczu w przeliczeniu na stężenie kreatyniny u pacjenta objawowego jest pomocne w diagnostyce porfirii, aczkolwiek zasadnicze znaczenie ma wywiad chorobowy. Należy zwrócić szczególną uwagę na okoliczności epizodu wystąpienia objawów - najczęściej pierwszym niepokojącym sygnałem jest ból brzucha. Często objaw ten jest na tyle nasilony, że narzuca podejrzenie ostrego brzucha, z tego względu należy zachować czujność diagnostyczną, aby nie narażać pacjenta na niepotrzebne ryzyko operacyjne. Bardzo charakterystyczną wskazówką diagnostyczną jest zmiana zabarwienia próbki moczu po ekspozycji na światło słoneczne. Przybiera on wtedy barwę „wina porto”, a nazwa ta nawiązuje do czerwonego koloru, który pojawia się po oksydacji porfobilinogenu (Cardenas i in. 2018).

### **Ostra porfiria przerywana (AIP)**

Ostra porfiria przerywana AIP (ang. Acute Intermittent Porphyria) jest najczęściej występującą postacią wśród porfirii wątrobowych. Częstość występowania określa się na 1-9 przypadków na milion osób w populacji. Dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący. Mutacja lokalizuje się w obrębie genu kodującego enzym syntazy hydroksymetylobilanu HMBS, która skutkuje utratą funkcjonalności PBGD (deaminazy porfobilinogenu) (5). Obecność mutacji nie jest równoznaczna z wystąpieniem objawów, gdyż rozwijają się one tylko u 10% nosicieli nieprawidłowego genu, z przewagą kobiet w wieku rozrodczym. Przebieg choroby charakteryzuje się całkowitym lub częściowym brakiem objawów w okresach między napadami oraz występowaniem zaostrzeń, które najczęściej wymagają hospitalizacji (Suhi in. 2019). Do niektórych czynników mogących wywołać atak choroby należą: leki porfiryngenne (Metamizol, Barbiturany, metyldopa, karbamazepina, ketokonazol, chloramfenikol, etionamid, fenytoina, progesteron; dihydralazyna, erytromycyna oraz inne dostępne na stronie <http://www.porphyria-europe.com>), alkohol, restrykcje pokarmowe, niedożywienie, zmiany hormonalne w cyklu menstruacyjnym (estrogeny), infekcje oraz szok emocjonalny (5).

Mechanizm powstawania objawów neurologicznych oraz pochodzących z układu autonomicznego wciąż pozostaje obiektem badań. Największą popularnością cieszy się teoria neurotoksyczności powstających w nadmiarze metabolitów- ALA i PBG. Inna teoria dotyczy zaburzeń bariery krew-mózg i gromadzenia ALA w mózgu, który zmniejsza uwalniania GABA (Kwas gamma-aminomasłowy) , skutkując wystąpieniem ubytków neurologicznych. Do pozostałych teorii należą: degeneracyjny wpływ niedoboru hemu na OUN, zmniejszoną aktywność lub ilość wątrobowej pyrolazy tryptofanu, przyspieszoną peroksydację lipidów przez ALA oraz jego bezpośredni efekt skurczowy na mięśniówkę jelit (Cardenasi in. 2018).

Najczęstszą manifestacją napadu AIP jest niewyjaśniony ból brzucha, który występuje u 85-95% pacjentów. Zazwyczaj jest bardzo silny, ciągły i nie ma konkretnej lokalizacji, czasem jest powiązany z bólem lędźwiowym promieniującym do kończyn dolnych (Cardenasi in. 2018). Towarzyszą mu wymioty (43-88% przypadków) i zaparcia (48-84% przypadków). Ból w okolicy klatki piersiowej, głowy, szyi i kończyn występuje u 50-52% chorych. Kolejnym symptomem jest nadciśnienie oraz tachykardia wynikające z aktywacji układu autonomicznego. Podczas napadu może wystąpić zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH) któremu towarzyszą zaburzenia elektrolitowe (hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia), a także gorączka. Głęboka hiponatremia stwarza ryzyko rozwinięcia się obrzęku mózgu, wobec czego istotna jest regularna kontrola gospodarki wodno-elektrolitowej i wyrównywanie metaboliczne pacjenta (Cardenasi in. 2018, Suhi in. 2019). Porfiria w mechanizmie pozostającym wciąż obiektem badań jest jedną z przyczyn występowania tzw. zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii- PRES (ang. Posteriori Reversible Encephalopathy Syndrome), który jest rzadkim zespołem neurologicznym objawiającym się ilościowymi i jakościowymi zaburzeniami świadomości, zaburzeniami widzenia, drgawkami, wysokim ciśnieniem tętniczym oraz zmianami widocznymi w badaniach obrazowych mózgu (Swarti in. 2020).

Do objawów neuropsychiatrycznych występujących u 40-58% objawowych pacjentów należą: nagła zmiana zachowania, zaburzenia schizoafektywne, psychoza, dezorientacja, zaburzenia przytomności, halucynacje dźwiękowe lub wzrokowe, splątanie, lęk i depresja (Suhi in. 2019).

Neuropatia obwodowa rozwija się u 10-40% pacjentów, najczęściej po około 2 tygodniach od wystąpienia napadu. Objawy występują symetrycznie i w większości przypadków pod postacią ostrej aksonalnej neuropatii. Pojawia się ona ze względu na długotrwałe drażnienie zakończeń nerwowych przez ALA i jest najczęstszym powikłaniem neurologicznym napadu porfirii. W pierwszej kolejności dotyczy mięśni proksymalnych (Syed i in. 2021). W badaniu EMG u pacjentów z neuropatią można zaobserwować redukcję szybkości przewodzenia impulsów nerwowych, a w badaniu histopatologicznym aksonalną demielinizację oraz de nerwację mięśni. Badanie histopatologiczne mózgu podczas autopsji wskazuje na występowanie wakuolizacji neuronów i ogniskowej demielinizacji (Ramanujam i in. 2015). Osłabieniu siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych może towarzyszyć arefleksja (zniesienie odruchów ścięgniastych). U niektórych pacjentów zajęte mogą zostać także nerwy czaszkowe - zwłaszcza nerwy III, VI, IX i X. Częstym zjawiskiem jest także neuropatia czuciowa pod postacią objawu "rękawiczek i skarpetek", podczas której zaburzenia sensoryczne dotyczą dłoni i stóp. Obecność neuropatii jest wyznacznikiem ciężkiego przebiegu napadu i wymaga natychmiastowego leczenia. Zaburzenia funkcji motorycznych mogą dotyczyć także pracy mięśni oddechowych i prowadzić do niewydolności oddechowej wymagającej wentylacji mechanicznej. W najcięższych lub nieleczonych przypadkach napad porfirii może doprowadzić do porażenia cztero kończynowego i pozostawić trwałe następstwa (Cardenasi in. 2018, Suhi in. 2019). Nawet odpowiednio leczone ataki mogą doprowadzić do rozwoju chorób przewlekłych, takich jak przewlekła choroba nerek, nadciśnienie tętnicze, przewlekła neuropatia i choroby wątroby, łącznie z rakiem wątrobowo komórkowym (Syed i in. 2021).

### **Dziedziczna koproporfiria (HCP)**

Dziedziczna koproporfiria (ang. Hereditary Coproporphrya) jest rzadką chorobą charakteryzującą się objawami nerwowo-trzewnymi którym mogą towarzyszyć zmiany skórne. Wynika z mutacji genu CPOX,

zatrzymując szlak syntezy hemu przed wytworzeniem protoporfirynogenu. Rozpowszechnienie w populacji waha się na poziomie od 1 do 9 przypadków na milion osób w populacji, aczkolwiek jest to podtyp rzadszy od AIP. Podobnie jak w AIP, chorobę dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Choroba manifestuje się po okresie dojrzewania i w większości przypadków dotyczy kobiet. Pacjenci również doświadczają napadów, podczas których występuje stopniowo narastający ból brzucha oraz neurologiczne i psychologiczne objawy(5). Bólem brzucha często towarzyszy lub poprzedza lumbago (ból w okolicy lędźwiowej) promieniujący do mięśni kończyn dolnych, nudności, wymioty i zaparcie. Objawy neuropsychiatryczne są właściwe innym rodzajom porfirii ostrych. Objawy neurologiczne mogą dotyczyć zarówno ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego (mialgia, wstępujące porażenie wiotkie kończyn, konwulsje) i prowadzić do paraliżu ruchowego. W przypadku wystąpienia arytmii i paraliżu mięśni oddechowych napad może okazać się śmiertelny. Napady są wyzwalane przez te same czynniki porfiryngenne jak w innych przypadkach porfirii ostrych oraz czynniki endogenne (np. hormony). W 30% przypadków w wyniku ekspozycji na światło słoneczne u pacjentów występują zmiany skórne (dłonie, twarz). Manifestują się bolesnymi pęcherzykami, które mogą pozostawić blizny i przebarwienia. Badania sugerują, że napady HC stanowią łagodniejszą postać tych obecnych w AIP oraz występują rzadziej (Ramanujam i in. 2015).

### **Porfiria mieszana (VP)**

Jak sama nazwa wskazuje, porfiria mieszana (ang. Variegated Porphyria) zawiera w sobie cechy zarówno porfirii ostrych (objawy nerwowo-wisceralne) jak i przewlekłych (zmiany skórne). Wynika z mutacji genu PPOX (oksydazy protoporfirynogenu). Aktywność dotkniętego enzymu określa się na poziomie 50% w stosunku do normy. Rozpowszechnienie choroby w Europie waha się na poziomie 0,3/100 000 osób w populacji. Napady mają zróżnicowane natężenie, są identyczne jak w przypadku AIP. Zmiany skórne występują zazwyczaj pod postacią pęcherzy, erozji lub wrzodów powstałych po ekspozycji na światło lub stosunkowo niewielkim uszkodzeniu skóry. Jedynym środkiem zapobiegawczym przed powstawaniem zmian na skórze jest unikanie światła słonecznego. Bardzo istotne jest rozróżnienie VP od porfirii skórnej późnej (ang. Porphyria Cutanea Tarda - PCT), gdyż leczenie skuteczne w PCT (flebotomia, hydroksychlorochina) nie przyniesie efektów terapeutycznych u pacjentów z VP (Ramanujam i in. 2015).

### **Niedobór dehydratazy kwasu aminolewulinowego (ADP)**

Ostatnim podtypem porfirii ostrych jest niedobór dehydratazy kwasu aminolewulinowego (ang. Aminolevulinic Acid Dehydratase Deficiency Porphyria). Jest to najrzadsza postać, z sześcioma udokumentowanymi przypadkami na świecie. Wszystkie przypadki choroby dotyczą mężczyzn. Dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Wykazuje największe podobieństwo do AIP, nie manifestuje się zmianami skórnymi. W odróżnieniu od AIP, podaż glukozy nie spowodowała efektu terapeutycznego u żadnego z pacjentów, a przeszczep wątroby u jednego z nich nie wycofał objawów choroby. W leczeniu tej postaci skuteczna pozostaje jedynie hemina. W diagnostyce różnicowej warto zwrócić uwagę na inne możliwe przyczyny niedoboru ALAD, takie jak tyrozynemia typu 1, niedobór cynku oraz zatrucie ołowiem. Aktywność ALAD jest także zmniejszona u pacjentów cukrzycowych, chorych dializowanych, palaczy i alkoholików (Ramanujam i in. 2015).

### **Diagnostyka**

Podstawowe znaczenie w diagnostyce porfirii ma wywiad. W odróżnieniu od porfirii przewlekłych, w przebiegu porfirii ostrych nie występują objawy skórne po ekspozycji na światło słoneczne. Historia medyczna pacjenta często zawiera liczne uprzednie wizyty w oddziałach ratunkowych z powodu silnego bólu brzucha bez ustalonej diagnozy. Do odchyżeń w badaniu fizykalnym należy tkliwość uciskowa brzucha, tachykardia i wzrost ciśnienia tętniczego. Brak konkretnych nieprawidłowości nasuwa podejrzenie bólu psychosomatycznego lub zespołu uzależnienia od opioidów. W badaniach laboratoryjnych mogą wystąpić: niewielka niedokrwistość, wzrost stężenia enzymów wątrobowych, hiponatremia. Do odchyżeń w badaniach obrazowych zalicza się cechy niedrożności porażonej jelit i atonię pęcherza moczowego(Bissell i in. 2017).

Niezbędnym badaniem wstępnym przy podejrzeniu porfirii jest analiza próbki moczu, przetransportowana do laboratorium w ciemnym naczyniu w celu ochrony przed światłem. Ponad 4-krotny wzrost stężenia ALA i PBG jest wykorzystywany do identyfikacji pacjentów z AIP, HCP oraz VP. Pobieranie moczu należy przeprowadzić podczas występowania objawów, co zmniejsza ryzyko wystąpienia fałszywie ujemnego wyniku. Kontynuacja badań w celu zdeterminowania podtypu choroby oraz występującej mutacji są przeprowadzane w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem porfirii. W Polsce takim ośrodkiem jest Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHiT). Do badań specjalistycznych należą oznaczenia porfiryn w moczu oraz ocena widma fluorescencji porfiryn w osoczu. Diagnostyka różnicowa AIP, HCP i VP opiera się także na pomiarze ilości porfiryn w osoczu i kale. Przykładowo, w dziedzicznej koproporfirii wzrost stężenia porfiryn jest bardziej wyrażony w stolcu niż w moczu, a w porfirii mieszanej porfiryny obecne są w zwiększonej ilości zarówno w osoczu, jak i w kale, przy mniejszym stężeniu w moczu.

Ostatnim badaniem potwierdzającym diagnozę są testy DNA. Określają one dokładną lokalizację mutacji genu oraz który enzym uległ dezaktywacji przerywając szlak biosyntezy hemu (HMBS dla ostrej porfirii przerywanej, PPOX dla porfirii mieszanej, CPOX dla dziedzicznej koproporfirii oraz ALAD dla niedoboru syntazy porfobilinogenu). Należy mieć jednak na uwadze, że samo badanie genetyczne, bez typowego obrazu klinicznego potwierdzonego badaniem moczu jest niewystarczające do postawienia definitywnej diagnozy. Członkowie rodziny pacjentów z mutacją są w grupie ryzyka rozwinięcia choroby objawowej, wobec czego diagnostyka powinna obejmować również osoby spokrewnione z chorym. Ma to na celu edukację społeczeństwa, wczesne wykrywanie choroby oraz zapobieganie jej następstwom w przyszłości (Andersoni in. 2021).

## Leczenie ostrych porfirii wątrobowych

### Glukoza

Łagodne napady (niewielkie nasilenie bólu, brak wymiotów, parestezji, drgawek i hiponatremii) mogą być skutecznie leczone odpowiednią doustną podażą glukozy (około 300g). W przypadku nasilonych objawów ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty) lub nietolerancji glukozy doustnej zaleca się dożylnie podanie 1500-2000 ml/d 10% roztworu glukozy wraz z NaCl. Jest to leczenie pierwszego rzutu, jeżeli hem nie jest dostępny lokalnie (Szczeklik i in. 2021).

### Hemina

Najbardziej efektywną terapią napadów porfirii jest dożylnie podanie arginianu hemu. Poprzez stężenie zwrotne ujemne następuje ograniczenie transkrypcji ALAS-1, w rezultacie szybkie zmniejszenie stężenia ALA i PBG. Hem jest izolowany z koncentratu ludzkich krwinek czerwonych. Musi być świeżo przygotowany, zabezpieczony opakowaniem zewnętrznym w celu ochrony przed światłem słonecznym i podawany pacjentowi nie krócej niż w ciągu 30 minut do dużej żyły przedramienia lub do żyły centralnej. Działania te mają na celu ograniczenie ryzyka wystąpienia zapalenia żył ze względu na silny efekt drażniący na naczynia. Zalecana dawka dzienna wynosi 3mg/kg masy ciała raz dziennie przez 4 dni. Poprawa kliniczna następuje po 1-2 dniach od podania pierwszej dawki, aczkolwiek ustąpienie objawów nasilonej neuropatii może trwać dłużej. W większości przypadków terapia heminą jest dobrze tolerowana, jednak często powtarzane infuzje zwiększają ryzyko włóknienia wątroby oraz przeładowania żelazem (Zhao i in. 2020).

### Leczenie objawowe

W leczeniu objawowym napadu porfirii główne znaczenie ma wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i łagodzenie objawów bólowych. Analgetykami zalecanymi w przypadkach łagodnych jest paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Gdy przebieg ataku jest ciężki, lekami stosowanymi przeciwbólowo są szybko działające opioidy, z których najbezpieczniejszymi są morfina i buprenorfina. Przy odpowiednio szybko zastosowanym leczeniu celowanym dolegliwości bólowe powinny ustąpić w przeciągu 3 do 5 dni. Jeżeli choremu dokuczają uporczywe nudności i wymioty, lekami które powinny zostać podane są pochodne fenotiazyny, np. chlorpromazyna. Leczenie zaparcia oraz objawów niedrożności przewodu pokarmowego oparte jest na eliminacji czynników ryzyka, odpowiedniej podaży kalorii, stosowaniu laktulozy lub powtarzaniu lewatyw. Przy nadciśnieniu i tachykardii pomocne są betablokery takie jak propranolol lub metoprolol, podczas drgawek - gabapentyna lub benzodiazepiny, a przy pobudzeniu, bezsenności, psychozach - chlorpromazyna lub lorazepam. Wśród leków przeciwdepresyjnych jedynie fluoksetyna nie ma właściwości porfiryngennych. Niekiedy konieczne może okazać się cewnikowanie pęcherza moczowego, założenie zgłębnika nosowo-żołądkowego lub mechaniczne wspomaganie wentylacji. Po zastosowaniu leczenia celowanego i ustąpieniu objawów bólowych istotne jest wczesne rozpoczęcie rehabilitacji ruchowej (Zhao i in. 2020).

### Givosiran

W ostatnim czasie sporą popularnością cieszy się nowy lek oligonukleotydowy - Givosiran. Jest on syntetycznym dwuniciowym siRNA, którego mechanizmem działania jest interferencja RNA wywołująca rozpad mRNA syntazy kwasu aminolewulinowego (ALAS-1) w hepatocytach, a co za tym idzie - zmniejszenie stężenia ALA i PBG. W efekcie spadkowi ulega także stężenie hemu, co powoduje redukcję aktywności protein zależnych od hemu, między innymi enzymów cytochromu P450. Miejscem jego działania jest wątroba. Badania na zwierzętach potwierdzają jego skuteczność w zmniejszaniu aktywności ALAS-1. Pacjenci, którzy otrzymywali Givosiran i osiągnęli największą redukcję poziomu ALA, uzyskali najniższy współczynnik ilości napadów w ciągu roku. Rekomendowana dawka wynosi 2,5mg/kg masy ciała wstrzykiwana podskórną raz w miesiącu. Lek jest zarejestrowany w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia. Nie zaleca się jednak jego stosowania u pacjentów z podtypami innymi niż ostra porfiria przerywana, gdyż w przypadkach innych defektów genetycznych brak jest wystarczających badań na skuteczność preparatu. Redukcja ataków u pacjentów z AIP przyjmujących Givosiran utrzymuje się na poziomie 74% w porównaniu z

pacjentami którzy otrzymali placebo. Poza efektem ograniczającym częstotliwość napadów, udowodniono, że syntetyk ten zmniejsza także nasilenie bólu (Syed i. in 2021).

### Podsumowanie

Podstawowym problemem związanym z tematyką porfirii wątrobowych jest rzadkość ich występowania, początkowy brak odchyleń w badaniach laboratoryjnych i obrazowych oraz brak specyficznych objawów naprowadzających na właściwy trop diagnostyczny. Ból brzucha, który jest najwcześniejszym symptomem może być oznaką wielu innych, częstszych chorób, dlatego też lekarze w pierwszej kolejności próbują wyeliminować bardziej powszechne przyczyny. Chorzy uparczywie szukający terapii przeciwbólowej mogą być mylnie uznani za uzależnionych od opioidów lub innych substancji psychoaktywnych. Zaburzenia neuropsychiatryczne również utrudniają postawienie prawidłowego rozpoznania, gdyż sugerują, że ból może mieć charakter symulowany lub psychogeny, a pacjent wymaga opieki psychiatrycznej. Wszystkie te czynniki spowalniają proces diagnostyczny i odwracają uwagę od prawdziwego problemu, który ma podłoże w metabolizmie hemu. W momencie, w którym obraz kliniczny pacjenta zaczyna nasuwać podejrzenie porfirii, objawy napadu zazwyczaj są już liczne i nasilone, mogą dotyczyć neuropatii, głębokiej hiponatremii, a stan chorego przestaje być stabilny. W takich przypadkach bardzo istotna jest czujność diagnostyczna lekarza oraz umiejętność powiązania pozornie niepasujących do siebie objawów. Warto również zwrócić uwagę na wywiad środowiskowy, rodzinny i ewentualne występowanie zmian skórnych. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta niezbędna jest jego edukacja na temat choroby, tak aby mógł zrozumieć jej mechanizm, sposoby zapobiegania i leczenia oraz poznać czynniki porfirynogenne i sukcesywnie unikać ich w przyszłości.

### Bibliografia

1. Phillips JD. Hemebiosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab.* 2019 Nov;128(3):164-177. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.04.008. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31326287; PMCID: PMC7252266.
2. Cardenas JL, Guerrero C. Acute intermittent porphyria: general aspects with focus on pain. *Curr Med Res Opin.* 2018 Jul;34(7):1309-1315. doi: 10.1080/03007995.2018.1435521. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29383964.
3. Suh Y, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith NL, Ali Khan S. Neurological and neuropsychiatric manifestations of porphyria. *Int J Neurosci.* 2019 Dec;129(12):1226-1233. doi: 10.1080/00207454.2019.1655014. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31402774.
4. Swart G, Lim SS, Jude M. Acute intermittent porphyria presenting with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and abdominal pain. *Pract Neurol.* 2020 Dec;20(6):486-488. doi: 10.1136/practneurol-2020-002599. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32554439.
5. <https://www.orpha.net> - The portal for rare diseases and orphan drugs. [Internet]
6. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):862-872. doi: 10.1056/NEJMra1608634. PMID: 28854095. (Bissell i in. 2017)
7. Anderson KE, Lobo R, Salazar D, Schloetter M, Spitzer G, White AL, Young RM, Bonkovsky HL, Frank EL, Mora J, Tortorelli S. Biochemical Diagnosis of Acute Hepatic Porphyria: Updated Expert Recommendations for Primary Care Physicians. *Am J Med Sci.* 2021 Aug;362(2):113-121. doi: 10.1016/j.amjms.2021.03.004. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33865828.
8. Syed YY. Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyria. *Drugs.* 2021 May;81(7):841-848. doi: 10.1007/s40265-021-01511-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33871817.
9. Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, Zhang S. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res.* 2020 Nov;9(4):205-216. doi: 10.5582/irdr.2020.03089. PMID: 33139979; PMCID: PMC7586882.
10. Szczeklik A, Gajewski P, et al. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Kraków 2021, s. 1231-1234.
11. Ramanujam VS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *CurrProtoc Hum Genet.* 2015 Jul 1;86:17.20.1-17.20.26. doi: 10.1002/0471142905.hg1720s86. PMID: 26132003; PMCID: PMC4640448.