Forum Nefrologiczne
2011, tom 4, nr 4, 343–346
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1899–3338

VIA MEDICA
www.fn.viamedica.pl

Andrzej Łątkowski, Wojciech Wietrzyński, Joanna Zawadzka, Marek Muszytowski

Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Toruniu; Katedra Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przebieg leczenia hemodializami z powodu przewlekłej niewydolności nerek u chorego na ostrą przerywaną porfirię

Chronic haemodialysis treatment course in a patient with acute intermittent porphyria

ABSTRACT

Acute intermittent porphyria (AIP) is an inherited metabolic disease caused by decrease in activity of hydroxymethylbilane synthase (HMBS) of heme biosynthesis. The main clinical symptoms of porphyria crisis are: abdominal pain, nausea, vomiting, hypertension, neurological and psychologic disturbances. In the course of AIP, chronic kidney disease (CKD) may occur. Hypertension is the most common cause of renal lesions in patients with manifest AIP. Renal replacement therapy (RRT) in patients with AIP is very rare and hemodialysis (HD) therapy is difficult. Many of the factors occuring during HD therapy, such as chemicals, drugs, stress, malnutrition, hormonal disturbances, infections and volemia fluctuations may bring out the porphyria attack. We describe a 50 year old male with severe AIP and with chronic renal failure treated with HD. Hemodialysis was tolerated well. No adverse events after darbepoetin alpha, sevelamer and cinacalcet administrations. Hemodiafiltration (HDF) was safe and helpful in porphyria attack treatment.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 4, 343–346

Key words: acute intermittent porphyria, chronic renal failure, hemodialysis, sevelamer, cinacalcet

WSTĘP

Leczenie hemodializami (HD, *hemodialysis*) z powodu przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) chorego na ostrą przerywaną porfirię (AIP, *acute intermittent porphyria*) zdarza się niezwykle rzadko. W piśmiennictwie polskim opisano dotychczas zaledwie jeden taki przypadek [1]. Pomimo korzyści, jakie przynosi HD w leczeniu kryzy porfirycznej [2–4], stosowanie tych zabiegów przewlekle w sposób przerywany nie zabezpiecza chorego przed kolejnymi atakami choroby. Leki stosowane w dializoterapii, towarzyszące zakażenia, zaburzenia odżywiania i inne powikłania hemodializ oraz sam zabieg HD mogą się stać niezależnym czynnikiem porfirynogennym lub zwiększyć ryzyko ostrego ataku. W pracy przedstawiono przypadek chorego na AIP, u którego w trakcie leczenia HD doszło do ciężkich powikłań neurologicznych w wyniku kryzy porfirynowej.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna, 50 lat, został po raz pierwszy przyjęty na oddział w grudniu 2009 roku z powodu kryzy AIP. Ostrą porfirię rozpoznano u chorego i jego siostry w 1985 roku, podczas badań całej rodziny w Instytucie Hematologii w Warszawie, zleconych z powodu wykrycia AIP u drugiej siostry pacjenta. W badaniach

Adres do korespondencji:
lek. Andrzej Łątkowski
Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* UMK, Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Św. Józefa 53, 87–100 Toruń
tel./faks: (56) 654 40 60
e-mail: andlat1@gazeta.pl

metabolitów szlaku porfiryn stwierdzono podwyższone wartości kwasu d-aminolewulinowego (ALA, *aminolevulinic acid*) i porfobilinogenu (PBG). W dzieciństwie chory miewał często objawy dyzuryczne, ale nie był z tego powodu diagnozowany. Matka chorego zmarła prawdopodobnie z powodu raka wątroby. Siostry, od momentu wykrycia AIP, nie miały ponownych rzutów choroby.

Do 1995 roku chory pozostawał bez dolegliwości. Podczas badań okresowych w zakładzie pracy wartości ciśnienia tętniczego utrzymywały się w granicach normy, badań laboratoryjnych nie przeprowadzano. W styczniu 1995 roku wystąpiła po raz pierwszy kryza porfiryczna z dominującymi objawami neuropatii trzewnej i wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego. W trakcie hospitalizacji stwierdzono wówczas obecność białka w moczu (320 mg/dl) oraz wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi (2,2 mg/dl; współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR, *glomerular filtration rate*] = 37,7 ml/min wg *The Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]). W badaniu USG nerek wykazano obecność pojedynczej torbieli w lewej nerce, a wymiary nerek wynosiły: lewej 101 × 50 mm i prawej 89 × 39 mm. W badaniu dna oka opisano cechy angiopatii nadciśnieniowej I stopnia. Chorego wypisano po ustąpieniu objawów z zaleceniem przyjmowania propranololu 3 razy 40 mg/dobę. W latach 1995–2005 pacjent był 9-krotnie hospitalizowany z powodu ataku porfirii. Czynnikami wywołującymi kryzy było prawdopodobnie nadmierne obciążenie pracą, czasem spożycie alkoholu. Stężenie kreatyniny w trakcie tych pobytów utrzymywało się w granicach 2,20–3,25 mg/dl (GFR = 35,8–22,8 ml/min). Od 1997 roku stwierdzano obecność stałego białkomoczu. W czasie zaostrzeń AIP dochodziło każdorazowo do znacznych zwyżek ciśnienia tętniczego. Chory wymagał dożylnego podawania nitrogliceryny i nitroprusydku sodu. Po ustąpieniu kryzy ciśnienie tętnicze zwykle ulegało normalizacji. Z powodu utrwalenia się nadciśnienia chory otrzymywał labetalol, rezerpinę, a od 2004 roku perindopril 4 mg/dobę. Pomimo zaleceń, nie zgłaszał się do poradni nefrologicznej.

Przy przyjęciu na oddział w grudniu 2009 roku u chorego stwierdzono: hemoglobinę (Hb) — 9,7 g/dl, hematokryt (Ht) — 30%, stężenie kreatyniny w surowicy krwi — 5,59 mg/dl (GFR = 11,6 ml/min), utratę białka z moczem — 1,3–3,0 g/dobę. W badaniu USG wykazano: nerki wielkości 70 mm, o znacznie zwiększonej echogeniczności i zatartym zróżnicowaniu korowo-rdzeniowym. Po ustąpieniu kryzy AIP i zakończeniu hospitalizacji chory pozostał pod opieką na oddziale w rejestrze oczekujących na leczenie nerkozastępcze. Z uwagi na istotę choroby pacjent nie był kwalifikowany do leczenia dializą otrzewnową. W okresie przeddializacyjnym, z powodu niedokrwistości, był leczony darbepoetyną α *s.c.* w dawce 20 mg co 2 tygodnie. Leczenie HD rozpoczęto po wytworzeniu zespolenia tętniczo-żylnego z naczyń własnych chorego w maju 2010 roku przy stężeniu kreatyniny surowicy — 5,57 mg/dl (GFR = 11,6 ml/min).

Hemodializy przeprowadzano na aparatach HD Fresenius 4008S z częstością 3 razy w tygodniu po 4 godziny. Wielkość przepływu krwi (QB) wynosiła 230–280 ml/min. U chorego od początku leczenia HD stosowano płyn dializacyjny z buforem wodorowęglanowym z dodatkiem glukozy oraz dializatory polisulfonowe Fresenius FX50 i F7HPS. Zabiegi HD kończono, podając 200–300 ml 5-procentowej glukozy w celu wypłukania linii tętniczo-żylnej. Ciężar ciała chorego wynosił początkowo 62 kg i wzrósł do 64,5 kg po upływie 6 miesięcy leczenia HD. Przyrost masy ciała między HD wynosił 0,6–3,2 kg. W trakcie zabiegów HD nie występowały bóle brzucha, nie stwierdzano hipotonii śródializacyjnej. Utrzymywała się diureza resztkowa. Kontynuowano leczenie niedokrwistości darbepoetyną α *i.v.* w dawce 20 mg/tydzień, a następnie erytropoetyną β *i.v.* 4000 j./tydzień. Stężenie Hb utrzymywało się w zakresie 10,3–12,0 g/dl. Z powodu zaburzeń Ca-P podawano węglan wapnia w dawce 1,5 g/dobę, alfakalcidol 3 mg/tydzień oraz chlorowodorek sewelameru — 2,4 g/dobę. Po kilku miesiącach wobec utrzymywania się stężenia fosforanów powyżej 6,5 mg/dl, dawkę sewelameru zwiększono do 4,8 g/dobę. Wszystkie wymienione leki podawano zgodnie z listą leków dopuszczonych do stosowania w ostrej porfirii, umieszczoną w internecie [5]. Po upływie 4 miesięcy niepowikłanej dializoterapii wystąpił nagle atak porfirii. Nie udało się ustalić przyczyny wystąpienia kryzy. W okresie 10 dni hospitalizacji wykonywano u chorego zabiegi hemodiafiltracji (HDF, *haemodiafiltration*; *on-line*), uzyskując szybką poprawę stanu zdrowia.

Z uwagi na zaobserwowany w czasie dializoterapii postęp wtórnej nadczynności przytarczyc (wzrost immunoreaktywnego parathormonu [iPTH, *intact parathyroid hormone*] 328–1218 pg/ml), podjęto próbę leczenia cynakalcetem w dawce 30 mg/dobę pod kontrolą wydalania ALA i PBG z moczem, zebranym

w ciągu doby poprzedzającej środkową dializę w tygodniu. Przed rozpoczęciem leczenia wydalanie PBG wynosiło 183,0 mmol/dobę (norma do 15,0) i ALA — 37,5 mmol/dobę (norma do 50,0). Po 2 tygodniach leczenia wydalanie PBG obniżyło się do 80,7 i ALA do 17,8 mmol/dobę, a po upływie 5 tygodni odpowiednio do 7,0 i 5,4 mmol/dobę. W okresie 10 tygodni leczenia cynakalcetem stężenie jonów Ca^{++} było prawidłowe, a kolejno wykonane badania stężenia iPTH wynosiły: 545, 175 i 66 pg/ml. W okresie tym pojawiały się nieznacznie nasilone objawy dyspeptyczne oraz nudności, które ustępowały po opuszczeniu przez chorego kolejnej dawki leku.

Po raz drugi w pierwszym roku dializoterapii i ponownie bez uchwytnej przyczyny wystąpił u pacjenta ostry atak porfirii. W okresie 4-tygodniowej hospitalizacji chory otrzymywał pomiędzy zabiegami HD/HDF wlewy glukozy oraz narkotyczne leki przeciwbólowe (morfina). Z powodu śladowej diurezy oznaczanie prekursorów hemu nie było możliwe. W przebiegu kryzy doszło do znacznego osłabienia siły mięśniowej kończyn; rozpoznano neuropatię w przebiegu ostrej porfirii. Niedowłady dotyczyły głównie dosiebnych grup mięśni, zarówno kończyn górnych, jak i dolnych. Chory nie był w stanie samodzielnie się poruszać. Dodatkowym powikłaniem było wykrzepienie przetoki tętniczo-żylnej, którą udrożniono chirurgicznie. Czasowo założono cewnik do dializ do prawej żyły udowej. Po kilku dobach doszło do pogorszenia stanu chorego i nasilenia objawów obwodowej neuropatii. Stwierdzono wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C reactive protein*) — 118 mg/l i mioglobiny we krwi — 9561 ng/ml. Rozpoznano zakażenie odcewnikowe, ale pomimo wielokrotnie wykonywanych badań bakteriologicznych krwi nie udało się ustalić etiologii zakażenia. Po empirycznym leczeniu antybiotykami uzyskano poprawę. Podczas hospitalizacji rozpoczęto ćwiczenia rehabilitacyjne, które kontynuowano jeszcze przez 3 miesiące po opuszczeniu szpitala, uzyskując powolne ustępowanie niedowładów. Chory jest nadal leczony HD i ukończył pierwszy rok leczenia. Rozważa się zakwalifikowanie pacjenta do jednoczasowego zabiegu przeszczepienia wątroby i nerki.

DYSKUSJA

Leczenie hemodializami chorych na AIP jest trudne. Szczególnie w początkowym okresie leczenia, kiedy każda czynność pielęgniarki, konieczna do przeprowadzenia zabiegu HD, jest dla chorego stresem, mogącym wyzwolić atak porfirii. Kontakt krwi pacjenta z błoną dializacyjną i linią krwi, wahania wolemii oraz podawane leki zwiększają ryzyko wystąpienia ataku porfirii. Obawa naszego pacjenta przed kolejnym atakiem była duża. Etiologia CKD nie została u chorego wyjaśniona. Biopsji nerki nie wykonywano, wykluczono jedynie przyczyny zanerkowe. Zmiany w badaniu USG nerek stwierdzone podczas pierwszego ataku porfirii wskazywały już na ich przewlekłe uszkodzenie, prawdopodobnie przez bakteryjny proces zapalny. Kolejnymi prawdopodobnymi czynnikami etiologicznymi CKD były u naszego chorego nadciśnienie tętnicze i kilkakrotne przełomy nadciśnieniowe w ataku porfirii. Nadciśnienie tętnicze jest w piśmiennictwie uważane za główny czynnik uszkadzający nerki u chorych na AIP [6–8].

Zabiegi HD/HDF były przez chorego dobrze tolerowane i pod względem technicznym nie różniły się od dializ wykonywanych u innych pacjentów. Jedyną różnicą było podawanie roztworu glukozy, a nie soli fizjologicznej do linii krwi po zakończeniu HD w celu jej wypłukania. Autorzy uważają, że podawanie glukozy po HD przynosi choremu takie same korzyści w bilansie energetycznym, jak stosowanie jej dużych ilości w leczeniu kryzy porfirycznej. Z tych samych względów zastosowano płyn dializacyjny z dodatkiem glukozy. U chorych na AIP dializatory wysokofiltrujące wydają się bardziej korzystne. Prekursory biosyntezy hemu i porfiryny przechodzą podczas HD przez błony dializacyjne, co powoduje obniżenie ich stężenia we krwi, ale tylko w czasie trwania zabiegu [4]. W okresie kryzy porfirycznej wykonano u chorego zabiegi HDF, które okazały się pomocne w opanowaniu ataku i skuteczne w wyrównywaniu zaburzeń elektrolitowych.

Leczenie niedokrwistości i wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu CKD prowadzono u chorego według ogólnie przyjętych zasad. Zastosowanie czynników pobudzających erytropoezę (ESA) jest u chorych na AIP bezpieczne [5, 9] i pozwala osiągnąć zalecane aktualnie stężenia Hb [10]. Stosowane leki były przez chorego dobrze tolerowane. Podobnie nie obserwowano powikłań po leczeniu sewelamerem, zarówno w odniesieniu do AIP, jak i ubocznego działania leku na przewód pokarmowy. Chory dobrze znosił dawkę 4,8 g/dobę. Dodanie do leczenia cynakalcetu, który jest już umieszczony w bazie danych o lekach stosowanych u chorych na AIP, a który nie ma jeszcze określonego profilu bezpieczeństwa [5], wymagało monitorowania wydalania z moczem prekursorów syntezy hemu. Było to możliwe tylko dzięki

▸▸Kontakt krwi pacjenta z błoną dializacyjną i linią krwi, wahania wolemii oraz podawane leki zwiększają ryzyko wystąpienia ataku porfirii◂◂

▸▸Zabiegi HD/HDF były przez chorego dobrze tolerowane◂◂

▸▸Zastosowanie czynników pobudzających erytropoezę (ESA) jest u chorych na AIP bezpieczne i pozwala osiągnąć zalecane aktualnie stężenia Hb◂◂

Ostra przerywana porfiria nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu przeszczepienia nerki lub nerki i wątroby

temu, że u chorego w okresie leczenia HD nadal utrzymywała się diureza. Decyzję o leczeniu cynakalcetem podjęto z uwagi na szybko narastającą nadczynność przytarczyc, która utrudniała leczenie niedokrwistości ESA i, hipotetycznie, mogła zwiększyć ryzyko wystąpienia kryzy porfirycznej. Leczenie prowadzono we współpracy z Pracownią Porfirii IHiT w Warszawie. Wykonane badania nie wykazały wzrostu wydalania PBG ani ALA z moczem, a wręcz ich stopniowe zmniejszanie się. Cynakalcet nie powodował objawów bólowych brzucha typowych dla AIP, a zgłaszane przez chorego dolegliwości dyspeptyczne były podobne do tych, które podają inni chorzy leczeni cynakalcetem i niechorujący na porfirię. Leczenie okazało się skuteczne, uzyskano znaczne obniżenie stężenia iPTH, które zbiegło się z wystąpieniem kolejnego ataku porfirii, co było powodem zaprzestania podawania leku. Wobec całkowitego braku piśmiennictwa na temat stosowania cynakalcetu u chorych na AIP niniejsza obserwacja pozwala jedynie, zgodnie z aktualną klasyfikacją, uważać cynakalcet za lek prawdopodobnie nieporfirynogenny (PNP) [5].

Współistnienie ostrej przerywanej porfirii i CKD stanowi zagrożenie życia. Ostra przerywana porfiria nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu przeszczepienia nerki lub nerki i wątroby [11–13]. Dlatego pacjent jest obecnie przygotowywany do zgłoszenia do transplantacji.

STRESZCZENIE

Ostra przerywana porfiria (AIP) jest chorobą metaboliczną uwarunkowaną genetycznie, spowodowaną obniżeniem aktywności syntazy hydroksymetylbilanu (HMBS) na szlaku biosyntezy hemu. Główne objawy kryzy porfirycznej to: napadowe bóle brzucha, nudności, wymioty, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia neurologiczne i psychiczne. W przebiegu AIP może dojść do rozwoju przewlekłej choroby nerek (CKD). Najczęstszą przyczyną uszkodzenia nerek w objawowej postaci AIP jest nadciśnienie tętnicze. Do leczenia nerkozastępczego (RRT) u chorych na AIP dochodzi niezwykle rzadko, a leczenie hemodializami (HD) jest trudne. Liczne czynniki porfirynogenne, takie jak związki chemiczne, stosowane leki, stres, niedożywienie, zaburzenia hormonalne, zakażenia i wahania wolemii występujące w trakcie leczenia HD, mogą wyzwolić atak porfirii. Opisany został przypadek 50-letniego mężczyzny z ciężką postacią AIP, leczonego hemodializami z powodu CKD. Hemodializy były przez chorego dobrze tolerowane. Nie obserwowano objawów ubocznych po stosowaniu darbepoetyny, sewelameru i cynakalcetu. W czasie kryzy porfirycznej wykonywano zabiegi hemodiafiltracji (HDF), które okazały się bezpieczne i pomocne w opanowaniu ataku.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 4, 343–346

Słowa kluczowe: ostra przerywana porfiria, przewlekła choroba nerek, hemodializa, sewelamer, cynakalcet

Piśmiennictwo

1. Szymańska-Chabowska A., Skoczyńska A., Chlebda E., Andrzejak R. Porfiria ostra przerywana współistniejąca z przewlekłą poinfekcyjną niewydolnością nerek. Pol. Arch. Med. Wewn. 2004; 112 (2): 953–959.
2. Płachecka M., Gutniak O., Sawulis J., Kopeć M. Zastosowanie hemodializy pozaustrojowej w przypadku ostrej porfirii przerywanej. Pol. Arch. Med. Wewn. 1967; 38 (4): 531–535.
3. Ignacy W., Więcek A., Kokot F. Hemodializa — czy jest metodą leczenia ostrej przerywanej porfirii wątrobowej? Opis przypadku. Pol. Arch. Med. Wewn. 1999; 101 (1): 55–58.
4. Prabahar M.R., Manorajan R., Sathiyakumar D. i wsp. Hemodialysis: a therapeutic option for severe attacks of acute intermittent porphyria in developing countries. Hemodial. Int. 2008; 12 (1): 34–38.
5. The Drug Database for Acute Porphyria. The Norwegian Porphyria Centre (NAPOS). www.drugs-porphyria.org
6. Church S.E., McColl K.E.L., Moore M.R., Youngs G.R. Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. Nephrol. Dial. Transplant. 1992; 7 (10): 986–990.
7. Andersson C., Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. J. Intern. Med. 1994; 236: 169–175.
8. Laiwah A.A., Mactier R., McColl K.E. i wsp. Early-onset chronic renal failure as a complication of acute intermittent porphyria. Q. J. Med. 1983; 52 (205): 92–98.
9. Fontanellas A., Herrero J.A., Coronel F. i wsp. Effects of Recombinant Human Erythropoietin on Porphyrin Metabolism in Uremic Patients on Hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 1996; 7: 774–779.
10. Locatelli F., Aljama P., Canaud B. i wsp. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Study. Nephrol. Dial. Transplant. 2010; 25: 2846–2850.
11. Warholm C., Wilczek H. Renal transplantation in a case of acute intermittent porphyria. J. Clin. Pharmacol. 2003; 43 (10): 1158–1160.
12. Soonawalla ZF., Orug T., Badminton M.N. i wsp. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. Lancet 2004; 363: 705–706.
13. Wahlin S., Harper P., Sardh E. i wsp. Combined liver and kidney transplantation in acute intermittent porphyria. Transpl. Int. 2010; 23 (6): e18–e21.