

Sodobna obravnava bolnikov z akutno jetrno porfirijo

Modern treatment of patients with acute liver porphyria

Borut Štabuc*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 2, 3: 84–88

Ključne besede: porfirije, akutna jetrna porfirija, hemin, givosiran

Keywords: porphyrias, acute hepatic porphyria, hemin, givosiran

IZVLEČEK

Porfirije so redke presnovne bolezni, ki so posledice motenj v sintezi hema. Glede na glavne klinične manifestacije jih delimo na kožne (fotosenzibilne) porfirije in akutne jetrne porfirije. Akutne jetrne porfirije so posledica čezmerne proizvodnje prekurzorjev porfirina, δ -aminolevulininske kisline in porfobilinogena v jetrih, simptomi pa so posledica poškodbe, predvsem živčnega sistema. Akutna intermitentna porfirija je najpogostejša oblika jetrnih porfirij. Večina bolnikov je ženskega spola, bolezen pa je redka pred puberteto ali po menopavzi. Pred nastopom osrednjih simptomov se pojavijo prodromi, ki lahko trajajo več dni in se najpogosteje kažejo kot utrujenost, nemir, nespečnost in motnje koncentracije, ki jim sledijo postopno vse hujše bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in subtilni nevrološki znaki. Z analizo naključnega vzorca urina na δ -aminolevulininsko kislino in porfobilinogena izključimo ali potrdimo diagnozo akutna jetrna porfirija. Standardno zdra-

ABSTRACT

Porphyrias are rare metabolic disorders caused by defects in heme synthesis. The diseases have been grouped as acute hepatic porphyrias and photodermatous porphyrias. Acute porphyrias are due to hepatic overproduction of the porphyrin precursors, delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen, and the symptoms are caused by injury primarily to the nervous system. Acute intermittent porphyria is the acute type most often encountered in clinical practice. The typical patient with an attack of acute intermittent porphyria is a previously healthy young woman who has had several days of severe fatigue and an inability to concentrate, followed by progressively worsening abdominal pain, nausea, vomiting, and subtle neurologic signs. By analysing a random urine sample for delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen, we rule out or confirm the diagnosis of acute hepatic porphyria. Infusion of glucosaline fluids and hemin are

*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., specialist internist, gastroenterolog, višji svetnik

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: borut.stabuc@kclj.si

vljenje akutnih zagonov akutne jetrne porfirije sta infuzija glukosaliničnih tekočin in hemin. Givosiran, interferenčno zdravljenje RNK, zavira izražanje jetrne sintaze δ -aminolevulinske kisline 1 s posledičnim zmanjšanim kopičenjem δ -aminolevulinske kisline in porfobilinogena. Tovrstno zdravljenje pomembno zmanjša potrebo po uporabi hemina in analgetikov ter število akutnih napadov.

standard treatments for acute episodes of acute hepatic porphyria.

Givosiran, an RNA interference therapy, inhibits the expression of hepatic delta-aminolevulinic acid synthase 1 with consequently reduced accumulation of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen. This type of treatment significantly reduces the need to use hemin and analgesics and significantly reduces the number of acute attacks.

UVOD

Porfirije so redke presnovne bolezni, ki jih povzročajo prirojene ali pridobljene encimske motnje v sintezi hema. V poti nastanka hema je udeleženih osem encimov in okvara posameznega encima povzroči eno od osmih porfirij. Glede na glavne klinične manifestacije delimo porfirije na kožne (fotosenzibilne) porfirije in akutne (jetrne) porfirije.

Kožne porfirije nastanejo zaradi čezmernega kopičenja fotosenzibilnih porfirinov v jetrih ali v kostnem mozgu. Poznamo štiri tipe kožnih porfirij: porfirija cutanea tarda (PCT), X-vezana dominantna protoporfirija (XLDPP), kongenitalna eritropoetska porfirija (CEP) in eritropoetska porfirija (EPP) (1, 2).

Akutne jetrne porfirije (*angl.* acute hepatic porphyrias, AHP) nastanejo zaradi čezmernega kopičenja prekursorjev porfirina, δ -aminolevulinske kisline in porfobilinogena v jetrih. Povzročajo akutne nevrovisceralne simptome, ki zahtevajo pogoste hospitalizacije in pomembno zmanjšajo kakovost življenja. Med akutne jetrne porfirije (AHP) uvrščamo akutno intermitentno porfirijo (AIP), porfirijo zaradi pomanjkanja dehidrataze δ -aminolevulinske kisline, dedno koproporfirijo in variegatno porfirijo. Dedna koproporfirija in variegatna porfirija sta podobno kot kožne porfirije tudi fotosenzibilni (3).

Akutna intermitentna porfirija (AIP)

AIP, najpogostejša vrsta AHP (približno 80 % primerov), je posledica pomanjkanja hidroksimetilbilanske sintaze (porfobilinogen deaminaze), tretjega encima v biosintezni poti hema. V osnovi bolezen nastane zaradi čezmerno izraženega gena sintaze 1 aminolevulinske kisline (ALAS1), ki povzroči povečanje koncentracije nevrotoksičnih intermediatov δ -aminolevulinske kisline (ALA) in porfobilinogena (PBG). Ti se kopičijo v telesu, kar vodi do značilnih znakov in simptomov bolezni (4). Mutacije so avtosomno dominantne. Čeprav moški in ženske enako pogosto podedujejo mutacije, večinoma zbolevajo ženske v rodni dobi. V Evropi in Ameriki je razširjenost (prevalenca) mutacij približno 1/2000 oseb. Akutni napadi se pojavijo pri manj kot 10 % ogrožene populacije zaradi vpliva okoljskih dejavnikov, zdravil, ki inducirajo ciotokrom P450, prehrane in hormonskih nihanj (5, 6). Razširjenost akutne intermitentne porfirije v Evropi ocenjujejo na 1/75.000, medtem ko je porfirija variegata približno dvakrat redkejša, dedna koproporfirija pa izjemno redka (7).

KLINIČNA SLIKA

Večina bolnikov je ženskega spola, bolezen pa se redko pojavi pred puberteto ali po menopavzi (8). Pred nastopom osrednjih simptomov se pojavijo prodromi, ki lahko trajajo več dni, in se najpogosteje kažejo kot utrujenost, nemir, nespečnost in motnje koncentracije (9), ki jim sledijo postopno vse hujše bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in subtilni nevro-

loški znaki, kot so šibkost ali bolečine v udih, periferne nevropatija, anksioznost, zmedenost in halucinacije. Generalizirane konvulzije se pojavijo pri 20 % bolnikov, nevrološki simptomi pa lahko napredujejo v parezo udov in paralizirajo dihalne mišice. Bolniki imajo pogosto dolgotrajno hipertenzijo in/ali kronično ledvično bolezen. Zaradi spremljajočih psihiatričnih simptomov je večje tveganje samomorilnosti.

Ob kliničnem pregledu lahko ugotovljamo tahikardijo, hipertenzijo in potenje (10, 11).

Laboratorijske preiskave ne pokažejo posebnosti, z izjemo hiponatremije in blago patološkega hepatograma.

Pregledna slika trebuha lahko pokaže paralitični ileus. Analgetiki, vključno z opioidi, bistveno ne zmanjšajo bolečine (10).

Diferencialna diagnoza

Zaradi nespecifičnih simptomov AIP pogosto spregledamo in napačno opredelimo kot akutno bolečino v trebuhu, sindrom razdražljivega črevesa, Crohnovo bolezen, endometriozo, dismenorejo, Guillain-Barréjev sindrom, polinevropatijo ali celo fibromialgijo in psihosomatsko bolezen (12).

Bolniki navadno prebolijo le nekaj akutnih epizod, ponavljajoče se akutne napade pa ima manj kot 10 % bolnikov. V večini primerov AIP odkrijemo zelo pozno, lahko celo 15 let od nastopa prvih simptomov. Zaradi akutne hude bolečine v trebuhu imajo bolniki pogosto kirurški poseg. Približno 15 % bolnikov je imelo pred diagnozo AIP kolektomijo, 13 % apendektomijo in kar 18 % histerektomijo (13).

DIAGNOSTICIRANJE

Barva svežega urina pri akutni porfiriji ni spremenjena, saj sta δ -aminolevulonska kislina in porfobilinogen brezbarvna. Le če je urin pri sobni temperaturi daljši čas izpostavljen svetlobi, se zaradi porfirinom podobnim pigmentom obarva temno rdečkasto. Pri akutnih

porfirijah je koncentracija porfobilinogena v urinu zvišana več kot desetkrat nad normalno vrednostjo. Najdba je specifična in zadošča za uvedbo zdravljenja. 24-urno zbiranje urina med akutno epizodo ni potrebno, saj zadostuje določitev koncentracije porfobilinogena (in kreatinina) v naključnem urinskem vzorcu.

Ob sumu na AHP lahko z analizo naključnega vzorca urina na PBG in ALA izključimo ali potrdimo diagnozo AHP. Optimalni čas za analizo je med napadom, a lahko testiranje ob sumu na AHP opravimo kadar koli. Glede na rezultat biokemijske analize bolezni dodatno potrdimo z genetskim testiranjem (10).

ZDRAVLJENJE

Bolniki z znano AHP se morajo izogibati sprožilnim dejavnikom, kajenju, stresu, alkoholu, posebnim dietam, stradanju, okužbam in določenim zdravilom (Tabela 1). Posebno pozornost moramo posvetiti hormonskim spremembam med menstruacijskim ciklom.

Ob zdravljenju akutne epizode moramo prepoznati in prekiniti uporabo zdravil, ki lahko sprožijo ali poslabšajo bolezen (Tabela 1). Bolniki potrebujejo infuzijo (najbolje 10-odstotne glukoze v 0,45 % NaCl), antieptik in analgetik ter po potrebi zdravila za obvladovanje krčev.

Za specifično zdravljenje akutne porfirije uporabljamo hemin (Normosang, Orphan Europe), ki inhibira pot sinteze hema in ustavi nastajanje nevtrotoksičnih presnovkov. Zdravilo prejmejo bolniki enkrat na dan v odmerku 3–4 mg/kg telesne mase v 30-minutni infuziji. Bolečine in slabost izzvenijo po štirih dneh. Bolnik lahko odide domov, ko ne potrebuje analgetikov in je sposoben zadostnega energijskega vnosa. Učinek zdravljenja s heminom ni takojšen. Hemin ni indiciran za preprečevanje akutnih napadov, kronične bolečine ali za izboljšanje kakovosti življenja. Zaradi večjega tveganja prevelikega odmerjanja železa in nastanka tromboz je preventivno zdravljenje s heminom prepovedano.

Kot zadnja možnost zdravljenja hudih oblik bolezni je do nedavnega bolnikom, odpornim na hemin, preostala le presaditev jeter (10).

V zadnjem letu je tudi v Sloveniji na voljo novo zdravljenje AHP z givosiranom, dvoverižno majhno interferenčno ribonukleinsko kislino (siRNA), ki povzroči razgradnjo ALAS1, informacijske ribonukleinske kisline (mRNK) v hepatocitih, preko interference z RNK, kar povzroči znižanje ALAS1mRNK ter s tem znižanje ravni nevrotoksičnih intermediatov ALA in porfobilinogena PBG v krvnem obtoku, ključnih povzročiteljev napadov in drugih simptomov AHP.

V raziskavi Envision, nadzorovani s placebom, so pri bolnikih z AHP, ki so enkrat na mesec prejeli givosiran v odmerku 2,5 mg/kg, 14 dni po prvem odmerku opazili mediano zmanjšanje vrednosti urinske ALA za 83,7 % in PBG za 75,1 % glede na izhodiščne vrednosti. Največje zmanjšanje ravni ALA in PBG so dosegli pri približno tretjem mesecu, in sicer za 93,8 % pri ALA ter za 94,5 % pri PBG, in se po nadaljnjem zdravljenju ni spremenilo.

Štiriindevetdeset bolnikov z AHP (89 bolnikov z AIP) je šest mesecev enkrat mesečno prejelo subkutano injekcijo givosirana v odmerku 2,5 mg/kg ali placeba. Med raziskavo je bila dovoljena uporaba hemina za zdravljenje akutnih napadov porfirije. Mediana starosti bolnikov v raziskavi je bila 37,5 leta (19–65 let), 89,4 % je bilo žensk. V skupinah ni bilo razlik glede števila predhodnih akutnih napadov, predhodnega zdravljenja s heminom ter uporabe analgetikov in/ali opioidov.

Givosiran je v primerjavi s placebom zmanjšal število akutnih napadov za 74 % pri vseh vnaprej določenih skupinah, vključno s starostjo, spolom, raso, regijo in izhodiščnim indeksom telesne mase (ITM). Potreba po zdravljenju s heminom se je zmanjšala za 77 %, potreba po uporabi opioidnih zdravil pa za 33 %.

V bolnikovi celoviti oceni sprememb v zdravstvenem stanju (*angl.* patient global impression of change, PGIC) je večji delež bolnikov z AHP, ki so se zdravili

Tabela 1. Varnost zdravil pri bolnikih z akutno porfirijo

Zdravilo	Varnost uporabe
fenitoin	ni varna
barbiturati	ni varna
valproat	ni varna
karbamazepin	ni varna
primidon	ni varna
klonazepam	verjetno ni varna
lorazepam	verjetno varna
gabapentin	verjetno varna
magnezijev sulfat	verjetno varna
propofol	verjetno varna
ketamin	verjetno ni varna
oralni kontraceptivi	ni varna
progestini	ni varna
spironolakton	ni varna
furosemid	verjetno varna
klorpromazin	verjetno varna
ibuprofen	verjetno varna
opiatni analgetiki	verjetno varna
difenhidramin	verjetno varna
litij	verjetno varna
aminoglikozidi	verjetno varna
penicilinski antibiotiki	verjetno varna
sulfonamidi	verjetno ni varna
eritromicin	verjetno ni varna
flukonazol	verjetno ni varna
nitrofurantoin	verjetno ni varna
rifampicin	verjetno ni varna
varfarin	verjetno varna

Opomba: Manj varna zdravila naj bi previdno uporabili le ob odsotnosti manj tveganih načinov zdravljenja, za kratek čas in le za nujno zdravljenje. Podrobnejše zbirke zdravil so dosegljive na: <http://porphyriadrugs.com>, <http://www.porphyrifoundation.com> in <http://www.drugs-porphyrria.org>

z givosiranom (61,1 %), od pričetka raziskave ocenil svoje splošno stanje kot 'bistveno izboljšanje' ali 'precejšnje izboljšanje' v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (20 %) (13).

NAPOVED IZIDA BOLEZNI IN KAKOVOST ŽIVLJENJA

Pred letom 1980 je bila smrtnost bolnikov z AHP do 25 % (11), a sta zgodnje prepoznanje bolezni in specifično zdravljenje močno izboljšali napoved izida bolezni. Akutna porfirija je povezana z večjim tveganjem kronične ledvične bolezni in okvare jeter, večje pa je tudi tveganje raka jetrnih celic (14).

Nepredvidljivi, akutni in izčrpavajoči napadi so lahko življenjsko nevarni, zato bolniki v obdobju med posameznimi napadi doživljajo izrazit strah in tesnobo ter kronične simptome, ki pomembno vplivajo na vsakodnevno delovanje in kakovost življenja (QoL). Bolniki z AHP se na lestvici QoL uvrščajo na podobno mesto kot bolniki s kroničnimi boleznimi, kot sta ulcerozni kolitis in kronična obstruktivna pljučna bolezen (15).

Literatura

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010; 375:924–37.
2. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012; 120:4496-504.
3. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142:439-50.
4. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet* 2015; 8:201-14.
5. Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, Qiao W, Srinivasan RR, Yasuda M, et al. Acute intermittent porphyria: predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. *Hum Mutat* 2016; 37:1215-22.
6. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:849-57.
7. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:849-57.
8. Innala E, Backstrom T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:95-100.
9. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: a qualitative study. *Mol Genet Metab* 2016; 119:278-83.
10. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med* 2017; 377:862–72.
11. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, Bloomer JR. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet* 1996; 65:269-73.
12. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E; Gruppo Italiano Porfiria (GrlP) et al. Acute hepatic porphyria signs & symptoms-Thinkporphyria. *Eu. Eur J Intern Med* 2014; 25:497-505.
13. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró P A, Rees D C, Stölzel U, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 2020; 382:2289-301.
14. Sardh E, Wahlin S, Bjornstedt M, Harper P, Andersson DE. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with acute hepatic porphyria. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:1063-71.
15. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology* 2020; 72:1546-58.