

Diagnostika porfyrické nemoci - Část 1

L. Vítek

Úvod

Porfyrie řadíme do skupiny poruch biosyntézy hemu, jejichž charakteristickým rysem je značná rozmanitost klinického obrazu. Ačkoli se jedná o onemocnění relativně vzácná, je jejich poznání velmi významné zejména z hlediska diferenciální diagnostického, ale samozřejmě i hlediska pacienta pro zahájení účinné léčby a zabránění možných závažných důsledků porfyrické choroby. Vzhledem k tomu, že problematika této skupiny onemocnění není i přes velké snahy dostatečně známá nejen u praktických lékařů, ale mnohdy i specialistů, je tento článek určen k připomenutí významu diagnostiky a léčby porfyrií pro klinickou medicínu. Nutno říci, že nízké povědomí o porfyrické nemoci není jen specifikum České republiky, je to skutečně problém celosvětový, jak o tom svědčí zprávy o vysokém výskytu akutní intermitentní porfyrie (AIP) mezi pacienty se schizofrenií v USA. U mnohých pacientů s atakami akutních porfyrií manifestujícími se psychiatrickou symptomatologií dochází k chybné diagnóze, a ti nemocní jsou vedeni jako schizofrenici, nebo pod jinými psychiatrickými diagnózami. Špatnou situaci v diagnostice porfyrické nemoci dokládá také fakt, že například na Slovensku je registrováno jen asi 20 pacientů a akutními porfyriemi, ačkoli výskyt těchto nemocí by měl být teoreticky desetinásobný.

Cílem této práce je tedy zdůraznit klinickou symptomatologii porfyrické nemoci, poukázat na základní vyšetřovací algoritmus a nikoli podrobně rozepisovat jednotlivé biochemické metody. Z mnohaleté zkušenosti z biochemické laboratoře zabývající se diagnostikou porfyrií mohou totiž potvrdit pravdivost pouček starých kliniků, že "lékař nemusí o vzácné nemoci příliš vědět, musí však pomyslet na její možnost, pokud pro to svědčí (někdy ne úplně jednoznačné) klinické příznaky".

Historie

Historie porfyrické nemoci je nesmírně zajímavá. Biochemicky byla porfyrická nemoc poprvé vysvětlena v roce 1871 Hoppe-Seylerem, akutní porfyrie byla poprvé popsána v roce 1889 Stokvisem, zmínky o porfyrické nemoci se však vyskytují již od starověku. Název porfyrie je odvozen od slova porfura

(πορφύρα), což znamená řecky purpurový, pro charakteristickou barvu moče při atakách akutní porfyrie, slovo však pochází již od starých Féniciánů. První popis pravděpodobné ataky akutní porfyrie pochází od Hippokrata z 5. století př. n. l., který popsal premenstruační krizi ženy z ostrova Thassos. Mezi vědci se uvažuje, že mezi pacienty trpícími akutní porfyrickou nemocí patřil i babylónský král Nebukadnezar II. (605–562 př. n. l.) proslulý svými záchvaty krutosti doprovázenými kvalitativními poruchami vědomí. Nejznámějším pacientem trpícím patrně akutní intermitentní porfyrií byl anglický král Jiří III. (1738–1820). Dle některých historiků Anglie prohrála válku s USA bojujícími v té době o nezávislost díky chybným usudkům a rozkazům Jiřího III. vynášených během atak charakterizovaných zmateností.

V souvislosti s historií porfyrické nemoci je nutné zmínit ještě jméno Hanse Fischera, který v roce 1930 obdržel Nobelovu cenu za chemii za výzkum hemu.

Dělení a klasifikace porfyrií

Porfyrie lze dělit podle různých kritérií. Základním typem rozdělení je dělení na porfyrie primární a sekundární. Jako primární porfyrie označujeme všechny porfyrie způsobené vrozeným defektem některého z enzymů biosyntetické dráhy hemu (Obrázek), zatímco za sekundární porfyrie jsou považovány defekty získané, ať už v důsledku například intoxikace (otrava olovem), nebo při některých systémových onemocněních, jako jsou například chronické hepatopatie, lymfoproliferativní onemocnění nebo hemolytické anémie (nejčastěji se jedná o sekundární koproporfyriurie).

Další typem rozdělení je rozdělení na porfyrie akutní a chronické. Tento typ klasifikace nejlépe respektuje způsob manifestace porfyrické choroby. Mezi akutní porfyrie řadíme akutní intermitentní porfyrie (AIP), a dále hereditární koproporfyrii (HK) a porfyrii variegatu (PV). Plumboporfyrie (Dossova porfyrie) způsobená vrozeným defektem dehydratázy kyseliny delta aminolevulové je také akutní porfyrií, je však extrémně vzácná a v České republice nebyla doposud diagnostikována. Mezi chronické porfyrie patří u nás nejčastější porfyria cutanea tarda (PCT) a dále pak velmi vzácné erythropoetická protoporfyrie (EPP) a kongenitální erythropoetická porfyrie (CEP, Güntherova porfyrie).

Jiným způsobem klasifikace je dělení patofyziologické v závislosti na zdroji nadměrné produkce porfyriinů. Takto lze tyto choroby dělit na porfyrie erythropoetické a hepatální. Mezi porfyrie erythropoetické patří CEP a EPP, mezi hepatální řadíme AIP, HK, PV a PCT.

Existují také vzácné porfyrie duální, kde se jedná o kombinace dvou typů porfyrií (nejčastěji AIP + PCT, AIP + HK, AIP + PV, PCT + PV) s charakteristickým klinickým i diagnostickým obrazem.

Laboratorní metody používané v diagnostice porfyrií

Laboratorní metody používané v diagnostice porfyrické nemoci můžeme rozdělit na metody základní, které by měly být k dispozici ve všech větších laboratorních klinické biochemie, a dále metody speciální, které jsou v současnosti v České republice k dispozici v Hepatologické laboratoři UKBLD 1. LF UK a VFN v Praze (pracoviště autora).

Za základní vyšetření považujeme stanovení koncentrace kyseliny delta aminolevulové (ALA) a porfobilinogenu (PBG) v čerstvé ranní moči, a dále odpadu celkových porfyrinů za 24 hodin. V rámci základního vyšetřovacího programu provádíme také stanovení emisního maxima plazmatických porfyrinů, které nabývá tří typických hodnot v závislosti na typu porfyrie: 619-620 nm pro PCT, AIP, HK, CEP a sekundární koproporfyriurii; 626-629 nm pro PV; a 633-635 nm pro EPP, eventuálně otravu olovem.

Metody speciální spočívají v HPLC frakcionaci porfyrinů v moči sbírané 24 hodin, eventuálně ve vzorku stolice. K dispozici je také vyšetření enzymových aktivit (například ALA dehydratázy), stanovení izomerů koproporfyrinů I a III (důležité pro diagnostiku Dubin-Johnsonova syndromu), stanovení volného a Zn-protoporfyrinu (důležité pro diagnostiku EPP), eventuálně molekulární diagnostika, která je zajišťována v České republice pracovištěm prof. Martáška na Klinice dětského a dorostového lékařství 1. LF UK v Praze.

Pro vyšetřování porfyrinů platí důležitá preanalytická omezení. Porfyрины jsou sloučeniny velmi nestabilní, citlivé na světlo, okolní teplotu i na čas od odběru. Z tohoto důvodu by měla být moč na stanovení porfyrinů skladována v nádobách/odběrových zkumavkách zabalených do alobalu a zpracována co nejrychleji.

Porfyrie chronické

Mezi chronické porfyrie řadíme zejména nejčastější porfyrickou chorobu v České republice, kterou je porfyria cutanea tarda (PCT), a dále pak vzácnou erythropoetickou protoporfyrii (EPP) a kongenitální erythropoetickou porfyrii (CEP).

Porfyria cutanea tarda (PCT)

PCT je nejčastější porfyrií v České republice s výskytem 1 případu na zhruba 5000 obyvatel, což je podstatně více než v jiných zemích. Ve Spojených státech je udáván zhruba 5krát nižší výskyt, ve Velké

Británii dokonce 2-5 případů na 1 milion obyvatel. Udává se, že výskyt PCT je vyšší v zemích s vysokým abusem alkoholu (což jistě svádí k nelichotivým asociacím, uvážíme-li vysoký výskyt PCT v České republice) a v oblastech s vysokým výskytem infekce virem hepatitidy C.

PCT klasifikujeme do třech podtypů:

- 1) typ I, sporadická PCT, představuje 80 % všech případů PCT. Je způsobena defektem jaterní uroporfyrogendekarboxylázy. Postihuje především muže ve věku 40-50 let;
- 2) typ II, familiální, autosomálně dominantně dědičná PCT. Typ II v homozygotní formě je příčinou takzvané hepatoerythropoetické porfyrie, která se manifestuje podobně jako CEP (viz dále). Je velmi vzácná, doposud bylo popsáno ve světě pouze několik desítek případů tohoto onemocnění.
- 3) typ III, familiální, vzácná forma PCT, její příčina není známá.

Existuje ještě PCT symptomatica, která je způsobena zevním činitelem. Známá je epidemie této formy PCT v Turecku v druhé polovině 50. let minulého století, která byla vyvolána pesticidem hexachlorobenzenem.

Příznaky PCT lze rozdělit podle orgánové lokalizace na symptomatologii kožní a jaterní. Kožní příznaky jsou vyjádřeny také u CEP a EPP, ačkoli tato onemocnění mají i další typické symptomy (viz dále).

V klinickém obraze dominují kožní příznaky charakterizované bulózními lézemi, kožní vulnabilitou a jizvením na oblastech kůže exponované slunci, a dále pak postižení jaterní tkáně ve formě chronické hepatopatie, která přechází asi v jedné třetině případů v cirhózu jater. Významnou komplikací onemocnění je rozvoj hepatocelulárního karcinomu s popisovanou incidencí 4-47 %.

Mezi vyvolávající faktory nebo faktory zhoršující průběh patří abusus alkoholu, akumulace železa v játrech (asociace s hemochromatózou), souběžná infekce virem hepatitidy C, infekce HIV, užívání estrogenů (perorální antikoncepce, substituční hormonální léčba, hormonální léčba pacientů s karcinomem prostaty), kouření a nízký příjem vitamínu A a C. PCT byla popsána také v asociaci s cukrovkou, či systémovým lupus erythematosus.

Z hlediska diagnostického je pro PCT patognomická vysoká hladina plazmatických porfyrinů s typickým emisním maximem plazmatických porfyrinů při 619 nm a dále vysoký odpad porfyrinů močí (nad 500 µg/24 hodin) při normálních hladinách ALA (i když ALA může být někdy mírně zvýšena) a PBG. V moči

nacházíme charakteristický chromatografický profil porfyrinů s převahou uroporfyriu a porfyrinu se 7 COOH skupinami. Typický je také chromatografický profil porfyrinů ve stolici, toto vyšetření je indikováno při nejednoznačných výsledcích předchozích vyšetření.

Z ostatních laboratorních nálezů bývá často nacházena elevace transamináz při současné jaterní lézi. Není výjimkou, že PCT je diagnostikována až na základě podrobného vyšetřovacího programu pro elevaci jaterních testů nejasné etiologie. Proto v těchto případech by mělo být pátrání po případných metabolických chorobách vždy součástí diagnostického algoritmu u těchto stavů.

Léčbou volby je u PCT venepunkční léčba. Samozřejmější je úprava životosprávy, zejména úplná abstinence spolu s vynecháním všech provokujících léků a dalších faktorů. Venepunkční terapie byla zavedena již v roce 1961 a stále se udává jako jeden z pilířů léčby PCT, neboť dokáže navodit remisi prakticky u všech pacientů. Cílem tohoto léčebného postupu je snížit hladiny plazmatických porfyrinů a železa, které je považováno za precipitující faktor (viz výše). Při kontraindikaci této léčby lze použít i léčbu desferoxaminem, který účinkuje podobným způsobem, avšak s nižší účinností. Léčba antimalarikem chlorochinem je vhodnou alternativou, zejména pro nemocné s PCT s normálními parametry metabolismu železa a má skutečně schopnost navodit remisi onemocnění, ačkoli mechanismus účinku chlorochinu není plně znám.

Kongenitální erythropoetická porfyrie (CEP)

CEP (nazývaná také Güntherova porfyrie, erythropoetická porfyrie, kongenitální porfyrie, kongenitální hematorporfyrie, erythropoetická uroporfyrie) je autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené deficitem enzymu uroporfyryinogen III syntázy. Jedná se o jednu z nejvzácnějších porfyrií, doposud bylo popsáno pouze asi 200 případů na celém světě.

Klinický obraz je značně různorodý od těžké hemolytické anémie vznikající již in utero až po mírné formy s pozdním začátkem příznaků ve formě kožních lézí. U většiny pacientů se však již krátce po narození objevuje výrazná fotosenzitivita vedoucí k těžkému kožnímu postižení rezultujícímu v deformity, jizvení a mutilacím tkání. Dalšími klinickými rysy je poměrně závažná hemolytická anemie, jizvení rohovky mající za následek slepotu, erytrodontie, tedy ukládání porfyrinů v zubním dentinu, které fluoreskují po ozáření ultrafialovým světlem (odtud vztah k vampyrismu a lykantropii,

z nichž byli tito nemocní ve středověku obviňováni), a dále osteopatie způsobená také ukládáním porfyrinů v kostech.

Na CEP je nutno pomýšlet u novorozenců s růžovou až načervenalou barvou moči, která je způsobena vysokou exkrecí uroporfyriu a koproporfyriu I, jak je možno prokázat chromatograficky. Diagnózu CEP lze provést i prenatalně vyšetřením amniotické tekutiny. Odlišení od hepatoerythropoetické porfyrie je možné chromatografickým vyšetřením porfyrinů v moči a stolici, podobným způsobem lze odlišit i EPP (u které chybí zvýšená exkrece porfyrinů močí).

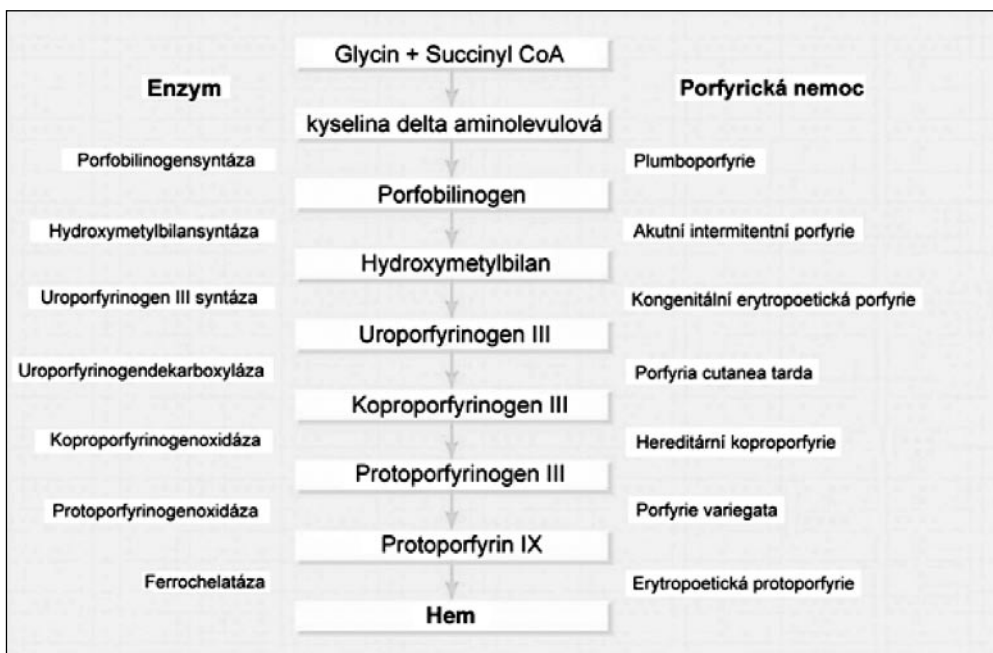
Léčba CEP je nepříliš úspěšná. Nezbytné je zabránit expozici kůže ultrafialovému záření, prospěšný efekt mají podobně jako u EPP krémy s beta-karotenem. Opakovaným krevními převody lze dosáhnout suprese kostní dřeneš se sníženou produkcí porfyrinů, někdy pomáhá splenektomie. Stejným způsobem účinkuje hydroxyurea. Určitou roli hrají sekvestranty porfyrinů ve střevním lumen, jako je například aktivní uhlí. Kauzální léčbou je alogenní transplantace kostní dřeneš, nicméně zkušenosti s touto metodou jsou velmi malé a tento přístup je doprovázen velkou morbiditou. Je velmi pravděpodobné, že toto onemocnění bude jedním z prvních cílů genové terapie.

Erythropoetická protoporfyrie (EPP)

EPP je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené deficitem posledního enzymu v biosyntetické dráze hemu, a to enzymu ferochelatázy. Protoporfyrie se nazývá z důvodu akumulace protoporfyriu v kostní dřeni. EPP byla poprvé popsána až v roce 1961, je to porfyrie relativně vzácná, popsáno bylo doposud jen několik stovek pacientů, v České republice jsou známi jen čtyři pacienti s touto chorobou. Tato čísla jsou však jistě podhodnocena a nevyjadřují skutečný výskyt onemocnění. To je dáno zejména faktem, že u této porfyrie dominují kožní příznaky s normální exkrecí porfyrinů močí, což většina lékařů považuje za marker vylučující diagnózu porfyrické choroby. Navíc kožní příznaky jsou odlišné od manifestace jiných porfyrií, převažuje svědění, edém kůže a kopřivka, které se objevují po několika minutách po expozici slunci. Nebývá hyperpigmentace ani jizvení kůže. Ostatní projevy jsou vzácnější a vyskytují se jen u menšiny nemocných. Jedná se zejména o postižení jater způsobené akumulací protoporfyriu, které je plíživého charakteru a může vést v malém procentu případů i k selhání jater. U nemocných s EPP je také vyšší výskyt cholelithiázy. Při těžkém postižení jaterní tkáně bývá často přítomná i motorická neuropatie, podobně jako u atak akutních porfyrií.

Charakteristickým diagnostickým markerem pro EPP je elevace protoporfyrinu v erythrocytech, typické emisní maximum plazmatických porfyrinů při 633-635 nm a také zvýšený odpad protoporfyrinu stolicí. V léčbě se uplatňuje podávání beta-karotenu, který snižuje intenzitu kožních symptomů, dále

cholestyramin, který vyvazuje protoporfyrin ve střevním lumen a zabraňuje jeho enterohepatální cirkulaci. Je-li přítomen sekundární hypersplenismus, je na místě zvážit splenektomii. U nemocných se selháním jater je jedinou možností transplantace tohoto orgánu.



Obr. 1. Poruchy biosyntézy hemu