

# Akut Porfiria Nöropatisinde Hematin Tedavisi

Vedat Ali Yürekli, Galip Akhan, Mehmet Numan Tamer

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, ISPARTA

## ÖZET

Porfirialar hemoglobin, myoglobulin ve sitokromların yapısında yer alan "hem" biyosentezinin bozulması sonucu porfirin veya öncüllerinin birikmesi ile seyreden kalıtsal veya edinsel metabolik hastalıklar grubudur. Akut intermittant porfiria, porfobilinojen deaminaz (PBG) eksikliği sonucu porfobilinojen ve delta-aminolevulinik asit (ALA) birikiminin nöropsikiyatrik, nöromuskuler, otonomik disfonksiyona yol açtığı, az görülen, zaman zaman ağır tablolar ile seyreden ve polinöropati ayırıcı tanısında unutulmaması gereken bir hastalıktır.

Bu yazıda kliniğimizde akut başlayıp saatler içinde solunum yetmezliği gelişen ve hematin tedavisi esnasında akciğer kanamasıyla kaybettiğimiz bir olgu sunulmuştur.

## ABSTRACT

### **Hematin in Acute Porphyria Neuropathy**

Porphyria is a hereditary or acquired metabolic disease in which 'haem' synthesis is impaired and increased amounts of porphyrin and porphyrin precursors. Acute intermittent porphyria (AIP) is a rare disease that sometimes occurs with severe clinical symptoms and causes neuropsychiatric, neuromuscular, autonomic dysfunction because of porphobilinogen and delta-aminolevulinic aciduria accumulation due to porphobilinogen deaminase deficiency. AIP should not be forgotten while making differential diagnosis of polyneuropathy.

In this article, a case is presented who had acute symptoms and developed respiratory failure in a few hours and was died because of pulmonary hemorrhage during hematin treatment.

**Anahtar Kelimeler:** akut porfiria, Hematin tedavisi ve komplikasyonları

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Galip Akhan  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD  
Tel: 0246 237 17 27  
galipakhan@yahoo.com.

*Dergiye Ulaşma Tarihi: 01.08.2003*  
*Revizyon İstenme Tarihi: 01.09.2003*  
*Kesin Kabul Tarihi: 10.10.2003*

**Keywords:** acute porphyria, hematin treatment and its complications.

## GİRİŞ

Porfirialar hemoglobin, myoglobulin ve sitokromların yapısında yer alan "hem" biyosentezinin bozulması sonucu porfirin veya öncüllerinin birikmesi ile seyreden kalıtsal veya edinsel metabolik hastalıklar grubudur. Enzim defekti sonucu hem biyosentezindeki porfirin ve öncülleri birikir. Akut intermittant porfiriya (AİP), porfobilinojen deaminaz (PBG) eksikliği sonucu porfobilinojen ve delta-aminolevülinik asit (ALA) birikiminin olduğu bir porfiriadır. Otozomal dominant geçiş gösterir. Anormal gen sıklığı 100.000'de 1-10 arasında değişir. Semptomlar genellikle puberteden sonra oluşur. Deri belirtileri olmayıp klinik gidişe nörolojik değişiklikler hakimdir. Nöropsikiyatrik, nöromuskuler, otonomik disfonksiyon görülür. Sık görülmemekle birlikte zaman zaman ağır tablolar oluşturur ve polinöropati ayırıcı tanısında unutulmaması gerekir. AİP'da ölüm sebebi sıklıkla yaygın periferik nöropati ve otonomik disfonksiyonla birlikte olan bulbar ve/veya respiratuar paralizidir.<sup>(1)</sup>

Porfiriya polinöropatisine bağlı süratle ölümün gerçekleştiği olgularda santral veya periferik sinir sisteminde anormal bulgular mevcut olmayabilir. Subakut seyreden olgularda periferik sinirler veya santral sinir sistemindeki aksonlarda dejenerasyon veya yalnız başına görülen yer yer demyelinizasyon alanlarına rastlanır. Beraberinde omurilik veya beyin sapının motor hücrelerinde retrograd değişiklikler bulunur.<sup>(2)</sup>

Kontrollü randomize çalışmalar olmasa da AİP'lı olgularda akut atağın erken dönemlerinde hematin infüzyonunun yararlı olduğuna inanılmaktadır.<sup>(3,4)</sup> Bu yazıda akut başlayıp saatler içinde solunum yetmezliği gelişen ve hematin tedavisi esnasında ağır akciğer kanamasıyla kaybedilen bir olgu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

36 yaşında erkek hasta ani gelişen yutma güçlüğü, görmede bulanıklık, ellerde ve ayaklarda güçsüzlük şikayeti ile acil servise başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde bilinci açık, kooperasyon ve oryantasyonu normaldi. Bilateral papil ödemi, medial ve özellikle lateral bakışta kısıtlılık, bilateral periferik fasial paralizi, yutma güçlüğü, öğürme refleksinde belirgin azalma, palatal arkta sarkma vardı, kas gücü proksimalde 4/5 idi. Ateşi 35.7°C, lökosit sayısı 14000/mm<sup>3</sup> ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlar içinde idi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesi normal olan hastanın bulguları hızla ilerleyip 5-6 saat içinde kas gücü 2/5 oldu. Hasta respiratuar paralizi nedeniyle solunum

cihazına bağlandı.

Monitorize edilen hastada 40-140/dk arasında değişen aritmi atakları ve hipotansiyonla karakterli otonomik nöropati bulguları izlendi. Arteriyel kan basıncı kontrolü için intravenöz dopamin infüzyonuna başlandı. Akut dönemde yapılan lomber ponksiyonda protein yüksekliği (74mg/dl) saptandı. Elektromyografisinde sinir iletim hızları, incelenen motor ve duysal sinirlerde normal sınırlarda içindeydi. Alt ekstremitelerde proksimal sinirde daha belirgin olmak üzere motor aksiyon potansiyellerinde ufalma saptandı. Duyusal aksiyon potansiyelleri normaldi. İncelenen kaslarda yer yer ılımlı denervasyon potansiyellerine rastlandı. Bu bulgular ile alt ekstremitelerde daha belirgin ağır aksonal tip motor nöropati düşünüldü. Hastanın bekletilen idrarının giderek koyulaştığı izlendi. Watson-Schwartz testinde, 24 saatlik idrarda belirgin porfobilinojen artışı tespit edildi. Test iki ayrı laboratuvar tarafından da doğrulandı. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde zaman zaman halüsinasyonlarının olduğu, karın ağrısı dolayısıyla apendektomi geçirdiği ve yakın bir zaman içinde cildindeki lekeler için doktora gittiği ve mantar tanısıyla ismini bilmediği bir ilaç kullandığı öğrenildi. Hastanın vücudundaki lekelerin dermatoloji ve endokrin uzmanlarınca porfiri için tipik olmadığı belirtildi. Hastanın ulaşılabilen yakınlarından kardeşi, amcası ve annesinde idrarda porfobilinojen kalitatif olarak bakıldı. Bunlardan kardeşinde porfobilinojen müspet idi. Porfiriya tiplendirmesi için yapılması gereken porfirin prekürsörlerinin idrar ve gaitada kantitatif ölçümleri ile İAP'nın "hereditör koproporfiriya" ve "variegata porfiriya" ile ayırıcı tanısı için gaitada koproporfirin ve protoporfirin, eritrosit ve lenfositlerde enzim aktiviteleri ölçümleri teknik yetersizliklerden dolayı yapılamadı. Hasta tedavide gecikme olmaması için klinik olarak İAP düşünülerek tedavisine başlandı.

Tedavide ilk aşamada 400 g/gün glukoz ile destekleyici tedavi desteği sağlandı. ve porfiriya atağını tetikleyecek ilaçların kullanılmasından kaçınıldı. Trakeal aspiratında metisiline rezistan stafilokokus aerus üremesi üzerine tedaviye vankomisin ilave edildi. Hastanın şikayetlerinde belirgin bir düzelme olmadığı için yurtdışından ancak hastalığının yirmi ikinci gününde getirilebilen hematin (Panhematin Abbott, USA ) 3 gün boyunca 4 mg/kg/gün dozunda verildi. Hematin tedavisi öncesinde ve devamında hastanın kanama diyatezi açısından protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı, böbrek fonksiyonları açısından üre ve kreatinin normal sınırlarda idi. Tedavi sonrasında hastanın hareketlerinde bir miktar düzelme (kas gücü:3/5) izlendi. Hematin tedavisi bittikten 2 gün sonra

renal fonksiyonlarda progressif bir kötüleşme gelişti. Bu tablo hematin'in yaptığı reversibl böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi ve konservatif tedavi uygulandı. Hastada hematin tedavisi bittikten 3 gün sonra böbrek fonksiyon testlerinde progressif artma, 5 gün sonra protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı değerlerinde yükselme ile birlikte akciğer kanaması gözlemlendi. Bu kanama aralıkları ile 3 kez tekrarladı. Hepsinde taze donmuş plazma ve soğuk su irrigasyonu ile kanama kontrol altına alındı. Solunum yollarının endoskopik bakışında yaygın eski ve yeni kanama odakları ile karakterli "ağlayan duvar manzarası" gözlemlendi. PTT değerleri gittikçe (43,9 - 73,7sn) yükseldi. Kanama diyatezi olarak kabul edilen hastaya K vitamini, transamin ve taze donmuş plazma verilerek kanama kontrol altına alınmaya çalışıldı. Bu süre içinde karaciğer fonksiyon testleri ve idrar çıkışı iyi olan hastanın böbrek fonksiyonları düzelmedi. Hastanın takipleri boyunca bilinci açık olmasına rağmen konuşmıyor, ancak söylenenleri anlıyordu. Yapılan tüm destekleyici tedavilere rağmen hastanın prognozu kötü seyretti ve yoğun bakım ünitesinde 34. günde abondan bir akciğer kanamasıyla eks oldu.

## TARTIŞMA

AİP otozomal dominant geçiş gösteren, hem biyosentezinde rol alan enzimlerin aktivitesinde azalma ile karakterize bir hastalıktır. Etkilenen enzimlere göre 4 tipi vardır. Akut intermittant porfiri, porfiri varieta, koproporfiri ve delta-aminolevulinik asit dehidrataz eksikliğine bağlı porfiri olarak adlandırılır. Bu dört tip akut porfirinin temelde klinik semptomları benzerdir.<sup>(5)</sup> Deride pigmentasyon, karın ağrıları, taşikardi, konvülsiyonlar, mental semptomlar, polinöropati ile karakterli bir hastalıktır. Akut abdominal ağrı ve psikotik epizodlarla kendini gösteren vakaların çoğu teşhis edilememektedir. Yine bunun gibi enfeksiyöz polinöropati tanısı alan olguların bazıları da muhtemelen akut porfiri vakalarıdır. Bunlarda porfiri tanısı konmamıştır veya gözden kaçmıştır. Her ne kadar hastaların ömürleri boyunca porfirin metabolizmasında az veya çok bir bozukluk mevcutsa da, semptomların başlaması genellikle 30-50 yaşları arasındadır. Yine porfiri semptomları sulfonamid, barbitürat, fenitoin, ethosüksimide, oral kontraseptif, griseofulvin, alkol ve rifampisin gibi bazı ilaçlar tarafından presipite edilir.<sup>(6)</sup> Olgumuzda da özgeçmişinde zaman zaman olan karın ağrısı epizodları ve geçirilmiş apendektomi operasyonu vardı. Bize başvurmadan bir hafta öncesinde mantar enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle ismi hatırlanmayan bazı ilaçlar kullandığı belirtilmişti. Bu

ilaçlar muhtemelen atağı tetiklemiştir. Tasnadi ve arkadaşları porfirik atakların başlangıcında indükleyici ajanların kesilmesinin klinik semptomların önlenmesinde yeterli olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>(5)</sup>

Porfirik nöropatili vakaların çoğunda nöropati belirtileri semptomların başlamasından sonraki bir hafta içinde maksimuma ulaşır.<sup>(2)</sup> Akut aksonal dejenerasyonu olan hastalarda yavaş ve bazende inkomple spontan düzelme olmaktadır. Bulber kasların tutulduğu olgularda mortalite yüksektir. Hematin tedavisi öncesinde 50 olgu sunan Goldberg genel mortalite oranını %24 olarak belirtmiştir. Ölen 12 hastadan beşinde solunum yetmezliği, yedisinde ise ağır nörolojik tutulum bildirmiştir.<sup>(7)</sup> Yine hematin tedavisi öncesinde Ridley ölüm oranını %34 vermiştir. Ridley hemen hemen tama yakın paralizi olan hastalarda proksimallerde ortalama düzelme süresinin 10,6 ay olduğunu distallerde ise bu sürenin yaklaşık iki katına vardığını bildirmiştir.<sup>(8)</sup>

Akut porfiride hematinin kullanımı düşüncesi 1960'larda başlamıştır. Çeşitli deney çalışmalarından sonra 1970'lerde hematin'in porfirik hastalarda delta aminolevulinik asid ve porfobilinojen atılımını azalttığı ve akut dönemde klinik semptomları geriletmediği gösterilmiştir.<sup>(1,9)</sup> Tedavide ilk basamak hastaya yüksek doz karbonhidrat vermek, eğer bir düzelme olmaz ise hematin infüzyonu önerilmektedir. Peterson ve Bosh quadriplejisi ve respiratuar yetmezliği olan porfirik nöropatili birer olgularında hematin tedavisinden çok iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.<sup>(9,10)</sup> Morales 25 hastada 30 porfirik krizi değerlendirdiği çalışmasında dokuz hastasında solunum desteği gerekmiş ve bunların ikisinde bu destek 4 ay sürmüştür. Morales hematin verilmesine rağmen hastalarından %13'nün eks olduğunu bildirmiştir.<sup>(11)</sup> Watson hematin tedavisine klinik cevabın atağın ağırlığı ile orantılı olduğunu göstermek için atak ciddiyetine göre hastaları değerlendirdiğinde, sadece mental bozukluk, hipertansiyon ve taşikardisi olan 17 hastada 26 atak tanımlamışlar ve hematin tedavisiyle bu atakların 15'inde tamamen, yedisinde kısmen düzelme sağlanırken, ciddi periferik nöropatili olan 8 hastanın altısında, solunum yetmezliği olan 9 hastanın üçünde, düzelme gözlemiştir. Watson'un solunum yetmezliği olan hastalarının %67'si hematin tedavisine rağmen ölmüştür.<sup>(1)</sup> Otonomik belirtilerin de eşlik ettiği, solunum yetmezliği ile ağır seyreden klinik tablosu olan olgumuzda geç dönemde yapılan hematin tedavisi ile belirgin düzelme gözlenmemiştir. Bu klinik gözlemler aksonal yıkım gelişmeden önce metabolik bozukluğun düzeltilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hematin tedavisine bağlı bazı komplikasyonlar bildirilmiştir.<sup>(1)</sup> Dhar ve arkadaşları da akut porfirialı bir

vakada yüksek doz hızlı hematin infüzyonuna bağlı geçici renal yetmezlik bildirmişlerdir.<sup>(12)</sup> Yine Sasaki H. yüksek doz hematin infüzyonuna bağlı geçici renal yetmezlik oluşabileceğini bildirmiştir.<sup>(4)</sup> Reversibl renal yetmezlik durumunda etakrinik asit ve mannitol kullanılabilir. Olgumuzdaki renal yetmezlik reversibl olacağı düşünülmüş, önceleri Mannitol ile zorunlu diürez sağlanmaya çalışılmıştır. Fakat hasta böbrek yetmezliği geri dönmemiştir. Burada kullandığı antibiyotiklerin renal yetmezliği arttırdığı düşünce-sindeyiz. Ayrıca infüzyon yerinde tromboflebit ile trombositopeni, protrombin, parsiyel tromboplastin zamanının uzaması ile karakterize koagulopati bildiril-miştir<sup>(4,13)</sup>. Morris akut intermittant porfiria nedeniyle hematin tedavisi verdiği bir hastasında ikinci gününde hematüri haricinde belirgin bir kanaması olmaksızın hematokrit ile trombosit sayısının düştüğünü ve parsiyel tromboplastin zamanının uzadığını, hematinin kesilmesinden 2 gün sonra bu parametrelerin normal değerlere ulaştığını belirtmiştir.<sup>(3)</sup> Heparin alan hastalarda hematin tedavisi esnasında özellikle akciğer kanamasıyla seyreden kanama diyatezi olabileceği bildirilmiş ve kanama diyatezinin tedavi esnasında kontrolü önerilmiştir. Glueck, porfirik atak nedeniyle 4 gün 4 mg/kg'dan hematin verdiği bir hastasında tedavi bittikten 7 saat sonra yaygın akciğer kanaması izlemiştir.<sup>(14)</sup> Simionatto ve arkadaşları, hematinin kanama diyatezi üzerine etkisini araştırmak için sağlıklı 9 gönüllü erkek denek üzerinde yaptıkları çalışmada 4 mg/kg hematin vermişler ve bunların tümünde 24 saat içinde aktive parsiyel tromboplastin zamanında normalin %24'üne kadar varan uzama tespit etmişler ve bu uzamanın 9 saat içinde normale döndüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca dört denekte de hematin infüzyonunu takiben tromboflebit gelişmiştir<sup>(15)</sup>. Araştırmacılar hematinin antikoagulan etkisinin taze solusyonlarda olmadığını ve ilacın yaşı ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir<sup>(15)</sup>. Glueck hematinin antikoagulan etkisinin serum seviyesi ile doğru orantılı olduğunu ve infüzyondan 10 dakika sonra maksimum seviyeye geldiğini 5 saat içinde azalmaya başladığını ve 48 saat sonra normal seviyelere gerilediğini göstermiştir.<sup>(14)</sup> Olgumuzda hematin tedavisi esnasında iyi olan kanama diyatezi testleri tedavi bitiminden iki gün sonra böbrek fonksiyonlarında bozukluk ile paralel bozulmuş, tekrarlayan akciğer kanamaları ile hasta eks olmuştur.

Tüm bu bilgiler retrospektif olarak değerlendirildiğinde yan etkileri açısından hematin tedavisinin atakların başlangıcında vakit geçirmeden, kanama diyatezi ve böbrek fonksiyonları takibi ile verilmesi, ağır ve zaman geçmiş olgularda ise daha dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R. Use of hematin in the acute attack of the "inducible" hepatic porphyrias. *Adv Intern Med* 1978;23:265-286.
2. Merrit, Houtson (Çeviri:S.Doğulu, H. Gökalp, Ş. Akpınar) *Nöroloji*. 5. baskı, Lea and Febiger, Ankara-1975;637-640.
3. Morris DL, Dudley MD, Pearson RD. Coagulopathy associated with hematin for acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* 1981;95:700-701.
4. Sasaki H. A new approach for the treatment of porphyria. *Intern Med*, 1999;38(4):307-308.
5. Tasnadi G, Bor M, Pusztai A. Treatment of acute porphyrias. The importance of follow-up of patients and carriers. 2003;144(19):933-938.
6. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y, *Nöroloji Ders Kitabı* 2. Baskı, Palme yayıncılık, Ankara 1996;431-444.
7. Goldberg A: Acute intermittent porphyria: A study of 50 cases. *Q J Med* 1959;28:183-209.
8. Ridley A: The neuropathy of acute intermittent porphyria. *Q J Med* 1969;38:307-333
9. Bosh EP, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R. Effect of hematin in porphyric neuropathy. *Neurology* 1977;27:1053-1056.
10. Peterson A, Bossenmaier I, Cardinal R, Hematin treatment of acute porfiria. Early remission of an almost fatal relapse. *JAMA* 1976;235:520-522.
11. Morales Ortega X, Wolff Fernandez C, Leal Ibarra T, et al. [Porphyric crisis: experience of 30 episodes]. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(1):23-27.
12. Dhar GJ, Bossenmaier I, Cardinal R et al. Transitory renal failure following rapid administration of a relatively large amount of hematin in a patient with acute intermittent porphyria in clinical remission. *Acta Med scand*. 1978;203:437-443.
13. Khanderia U, Circulatory collapse associated with hemin therapy for acute intermittent porphyria. *Clin Pharm*.1986;5:690-692.
14. Glueck R, Green D, Cohen I et al.Hematin: unique effects on hemostasis. *Blood*. 1983;61:243-249.
15. Simionatto C, Cabal R, Jones RL, et al. Thrombophlebitis and disturbed hemostasis following administration of intravenous hematin in normal volunteers. *Am J Med* 1988;85:538-540.