

AKUT PORPHYRIA

Dr. Hamdi Aktan *

Dr. Alim Uzunalımoğlu **

Akut intermittent porphyria, çeşitli akut karın sendromları ve birçok nöro-psikiyatrik semptom kompleksleri ile yakın benzerlik gösteren bu sebeple viserlere ve sinirlere ait hastalıkların ayırtıcı diyagnozunda dikkate alınması gereken nadir bir metabolizma hastalığıdır. Methene köprüleri ile birleşmiş dört pyrrol halkasından ibaret pigmentlere "porphyrine" adı verilir. Hücre metabolizmasında önemli rolü bulunan bu pigmentlere canlılar âleminde çok sık raslanır. Hemoglobin ve chlorophyll porfirin'in en tanınmış bileşikleridir. Porfirin metabolizmasına ait bozukluklar neticesi meydana gelen hastalıklara "Porphyria" denir. Watson porphyria'ları şu şekilde sıralıyor¹ :

I. Konjenital porphyria (erythropoetik porphyria)

II. Hepatik porphyria (porphyria hepatica)

- a) Akut intermittent
- b) Porphyria cutanea tarda
- c) Mikst şekil (a + b)
- d) Latant şekil.

Porphyria'lar arasında diyagnostik bir problem olarak en önemli bulunanı çeşitli gastrointestinal, renal, kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik hastalıklara benzemesi bakımından akut intermittent şekildir. Akut porphyria sık raslanan hastalıklardan değildir; bununla beraber ayırtıcı diyagnozda hatırlanmadığından bir kısım vakaların gözden kaçmış bulunması da ihtimal dahilindedir. Memleketimizde şimdiye kadar yayınlanmış ancak üç vaka bulabildik^{2,3,4}. I. İç Hastalıkları Kliniğinde takip etmiş bulunduğumuz bir vaka aşağıda takdim edilecektir.

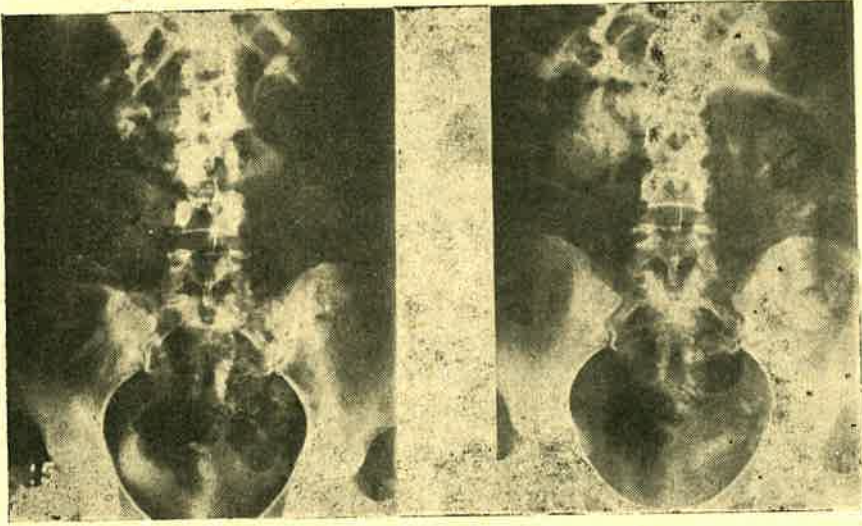
* Ankara Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Profesörü

** Ankara Tıp Fakültesi I. İç Hastalıkları Kliniği Asistanı

Akut porphyria hereditär bir metabolizma bozukluğu olmakla beraber hastalık belirtileri umumiyetle 20-40 yaşlar arasında ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklerden iki defa daha sık görülür. Hastalık, iyilik devreleri ile ayrılmış ataklar halinde gider. Nöbetler esnasında kolik tarzında şiddetli karın ağrıları, konstipasyon, takikardi ve hipertansiyon, daha ziyade periferik sinirleri ilgilendiren çeşitli nörolojik ve basit emosyonel bozukluklardan psikonevroz ve hakikî psikozlara kadar muhtelif psişik-mental belirtiler görülür. Abdominal ağrı lokalize veya yaygın olabilir. Karında distansiyon bulunabilir; fakat karının yumuşak oluşu, müsküler defansın ve diğer peritoneal irritasyon belirtilerinin bulunmayışı, ağrının şiddeti ile tezdad teşkil eder. Bulantı, kusma görülebilir. Lökosit sayısı normaldir; % 10 vakada lökositoz bulunmuştur⁵. Bu abdominal krizler esnasında lüzumsuz laparotomiye sevk edilen vakalar mevcuttur⁶. Akut porphyria'daki karın ağrısı en ziyade apandisit, renal ve biliyer kolik, ülser perforasyonu, pankreatit ve ileus ile karıştırılmaktadır^{1,5}. Takikardi ve E. K. G. de görülen non-spesifik değışiklikler vagal nucleus'un musabiyetine veya periferik vagal nöropatiye bağlanıyor. Hipertansiyon nisbeten sık görülür; 38 vakalık bir seride 12 vakada tesbit edilmiştir⁵. Hipertansiyon retina arterlerinde spazm ile birlikte ve remisyonlarda kaybolur. Nörolojik belirtiler sinir sisteminin, santral-periferik-otonom, herhangi bir bölümünde lokalizasyon gösterebilir. Periferik nöropatide, ekstremitelerde bilhassa bacaklarda ağrı, nadiren gövde adelelerinde de görülen gevşek paraliziler bulunur. Birinci nöron değışiklikleri yoktur. Patellar refleksin alınmadığı hallerde bazan clonus'un görülmesi enteresandır. Ekstremitelerdeki ağrıdan başka hafif hiperestezi ve parastezi gibi diğer sensoriel değışikliklere nadir raslanır. Bazen sadece ileri derecede kuvvetsizlik vardır. Kranial sinirler de attake olabilirler. Psişik değışiklikler arasında psödo-histeri sık görülür ve birçok vakada yanlışlıkla histeri, nörasteni tanılarına sebep olur. Bazı vakalarda psikoz belirtilerinin klinik tabloya hakim olduğu ve hastanın şok tedavisine tabi tutulduğu görülmüştür. Koma ve konvülziyonlara da raslanır. Otonom sistem musabiyetini gösteren bulgular arasında otonom ganglionlarda pigment toplanması ve ganglioplejikler, chlorpromazine, bilateral splanknisektomi ile karın ağrısı üzerinc müessir olunması sayılabilir. Nörolojik belirtiler, ansefalit, poliomiyelit, polinevrit ve ağır maden zehirlenmelerini taklit edebilir. İdrar normal renktedir veya zaman zaman yahut durmakla

renklenebilir. Yukarıda sayılan semptomlar bir arada bulunabileceği gibi her zaman beraber görülmesi mutlaka gerekmez. Sadece bir sisteme ait belirtiler bulunabilir veya ön plândadır, yahut muhtelif sistemlere ait belirtiler değişik zamanlarda klinik tabloya hakim olurlar.

Vak'amız 32 yaşında Giresunlu ev kadını R. D.* (P. No: 13409), 25 Eylül 1959 tarihinde şiddetli karın ağrıları, konstipasyon, ekstremitelerdeki kuvvetsizlik ve ağrıdan şikâyetle I. İç Hastalıkları Kliniğine yatırıldı. Rahatsızlığı 30-40 gün evvel ateşli bir hastalığı takiben başlamış. Bu esnada hastanın idrarı birkaç defa kırmızı renkli çıkmış. Ağrıların tahammül edilmez bir dereceyi bulması ve hastanın lavman ile bile defekasyon yapamaz hale gelmesi üzerine bir hastaneye renal kolik ihtimali teşhisi ile yatırılmış. Orada yapılan incelemelerde böbrek ve ureter ağrılı noktalarında hassaslık bulunmamış. İdrar tetkiki menfi, direkt üriner sistem grafisinde ve ürografide taş görülmemiş; kolesistografide de patolojik bulgu tesbit edilmemiş (Şekil: 1). Bu has-



(Şekil: 1) Hazırlık lavmanlarına rağmen ürografide radyopak fekalomların mevcudiyeti dikkati çekmektedir.

taneden getirtmiş bulunduğumuz epikrizden hastalığın başlangıcına ait aşağıdaki ek bilgiler öğrenildi: Ateş normal, kan basıncı 180/100

* Bu vak'a Ankara Tıp Fakültesinin 19 Aralık 1959 tarihindeki ilmi toplantısında yazarlar tarafından tebliğ edilmiştir.

mm Hg, nabız 80. Sedimentasyon ilk saatte 15 mm, lökosit 6400. Asabiye mütehassısı tarafından yapılan muayenede ekstremitelerde yanma, karıncalanma ve ağrılardan şikâyet eden hastada kol ve bacaklarda hareket azlığı ve her iki tarafta patella refleksinin yokluğu tesbit edilerek polinevrit teşhisi konulmuş. Son rahatsızlığından 2 ve 7 sene evvel yine aynı şekilde hastalanmış bulunduğunu ve şiddetli karın ağrıları dolayısıyla böbrek taşından şüphe edilmiş olmasına rağmen taş tesbit edilemediğini de anamnezden öğrenmiş bulunuyoruz.

Hasta kliniğe yatırıldığı tarihte ayağa kalkamıyor ve yürüyemiyordu. Kan basıncı 180/125 mm Hg, nabız 140, ateşi normal bulundu. Bacak adalelerinde basma ile şiddetli hassasiyet, her iki patella refleksinde madumiyet tesbit edildi. Çok heyecanlı, sık sık ağlıyor, emosyonel labilite gösteriyordu. Fizik muayenede başka patolojik bulgu tesbit edilemedi. Göz dibi normal bulundu. Sedimentasyon I. saatte 22 mm. İdrar zaman zaman koyu renkli, dansite normal; bir muayenede eser albümin ve 10-12 lökosit tesbit edildi. Eritrosit 3.1 milyon, hemoglobin % 66, formül normal. Açlık kan şekeri % 128 mg, üre % 59 mg, kolesterolemi % 174 mg. Kan proteinleri: total % 6,66 gr, albümin 3,86 gr, globülin 2,8 gr. Bilirubinemi % 0,2 mg, thymol bulanıklık testi 5,5 ünite, cephalin-cholesterol flokülasyon testi menfi, Weltmann reaksiyonu 1-6 tüplerde flokülasyon. E. K. G. de sinüzal takikardi (dakikada 135), ve DI, DII, aVF, V2-6 da yüksek amplitüdlü T dalgaları mevcut. İdrarda pyrrol bileşikleri bakımından yapılan kalitatif analizlerde:

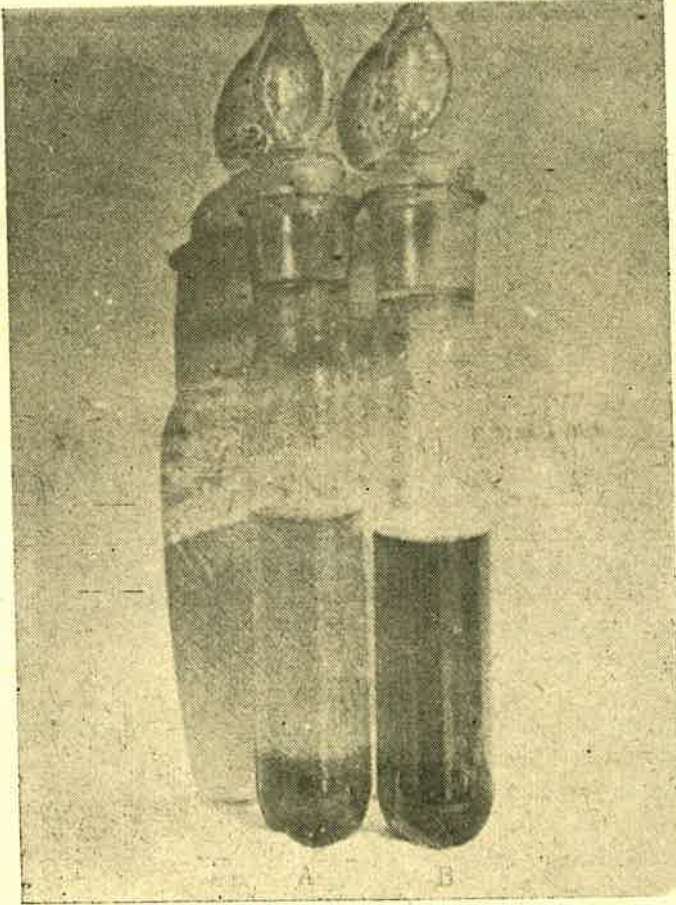
1) % 20 sulfosalicyl asidi ile pyrrol halkası tesbit edildi (Bu madde mono ve tetra-pyrrol ile reaksiyon verir).

2) Ehrlich'in aldehid reaktifi ile porphobilinogen tesbit edildi.

3) Wood filtresinden geçen ultraviyole ışığında uroporphyrine "+", coproporphyrine "+++" flüoresans gösterdi.

Vak'amızda akut intermittent porphyria intibasını bizde uyandıran başlıca bulgular, birbiri ardından ortaya çıkmış olan şiddetli, paroksizmal karın ağrısı, kırmızı renkli idrar, psişik ve nörolojik belirtilerdir. Abdominal ağrı, konstipasyon, idrar bulguları ve nörolojik değişikliklerin izahı için yapılan bütün araştırmaların menfi oluşu, bu intibai kuvvetlendirmiştir. Hastamızın idrarında, yukarıda belirtildiği gibi, porphobilinogen'in tesbit edilmesi "Akut porphyria" teş-

hisimizi kesinleştirmiştir (Şekil: 2). Gerçekten akut intermittent porphyria için idrarda porphobilinogen veya onun ön maddesi olan delta-amino levülinik asidin bulunması diyagnostiktir. Bundan başka coproporphyrine III ve az miktarda ve sık olmıyarak uroporphyrine bulunabilir. İyilik devrelerinde idrarla porphobilinogen çıkmıyabilir.



(Şekil: 2) Ehrlich'in aldehid reaktifi ile idrarda mevcut porphobilinogen kırmızı renk verir. Bunu urobilinogen'den ayırmak için idrar satüre sodium acetate ile karıştırıldıktan sonra kloroform ile çalkalanır. Kloroformda solübl olan urobilinogen ve beraberinde kırmızı renk kloroform fraksiyonuna geçer ve normal idrarda üst tabaka renksiz kalır. Porphobilinogen mevcut olan idrarda ise kloroform üzerindeki fraksiyon da kırmızı renk gösterir.

(A) Kontrol idrarı, (B) Hasta idrarı.

Akut porphyria santral sinir sisteminin geniş ölçüde hastalığa katıldığı, bilhassa bülber lokalizasyon bulunan vakalarda prognozu ağır bir hastalıktır¹. Tedavi tatminkâr olmaktan uzaktır. Genel tedbirlere ilâveten calcium, vitamin B₁₂, ACTH, ganglioplejikler, splanknisektomi, chlorpromazine tavsiye edilmiştir^{7,8}. Hastalığın spontan remisyonlar gösterebilmesi dolayısıyla tedavi vasıtalarının değerlendirilmesi güçtür. Son yıllarda B. A. L. (British Anti-Levisit) ve E. D. T. A. (Ethylene Diamine Tetra-Acetic Acid) gibi organizmada yıkılmıyan, non-toksik kompleksler (chelate) yapan maddelerin faydalı olduğu iddia edilmiştir^{7,9}. Akut porphyria nöbetlerini provoke eden alkol ve barbitürükler bu vakalarda kontr-endikedir¹⁰.

Biz vak'amızı chlorpromazine ve E. D. T. A. ile tedaviyi denedik. Klinikte ilk yedi gün zarfında hergün 0.40 gr Libenta (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid calcium tuzu) zerkedilmiş ve tedaviye haftalık zerklerle iki ay daha devam olunmuştur. Tedavi bitiminde nörolojik belirtiler kısmen düzelmiş, gastrointestinal, üriner, psişik belirtiler kaybolmuştur. Bu vak'a başlıca üç yönden yayınlanmağa değer görülmüştür:

1 — Diyagnostik bir problem olan akut porphyria'nın memleketimizde şimdiye kadar pek az görülmüş ve yayınlanmış bulunması,

2 — Hastanın çeşitli sistemlere ait belirtileri bir arada gösteren bir vak'a olması ve daha önce ayrı ihtisas dallarınca bu sistemlere ait tanımlar almış bulunması,

3 — E. D. T. A. ile remisyon elde edilmiş olması.

Teşekkür: Bu vak'anın yayınlanmasına müsaadelerinden dolayı I. İş Hastalıkları Kliniği Direktörü sayın Prof. Dr. İrfan Titiz'e şükranlarımızı sunarız.

Ö Z E T

1 — 32 yaşında bir kadın hastada yedi yıl zarfında gastrointestinal, üriner ve nöro-psişiyatrik belirtilerden ibaret üç nöbetle ve remisyon intervalleri ile kendini gösteren bir akut intermittent porphyria vak'ası takdim edilmiştir.

2 — Hasta "chelation" yapan ajanlardan calcium-E. D. T. A. ile yapılan tedaviden istifade etmiştir.

3 — Bu vak'a münasebetiyle akut intermittent porphyria'nın ayırtıcı diyagnozdaki önemine, sık görülen hastalıklara yakın benzerlik göstermesi bakımından, bilhassa işaret edilmiş ve kısaca belirtilerinden ve tanı kriteriyumlarından bahsedilmiştir.

REŞUME

1 — İl est rapporté dans cette article un cas de porphyrie aigue intermittente constaté sur une femme agée de 32 ans et se manifestant sur une durée de sept ans par trois crises avec symptomes gastro-intestinaux, urinaires et neuro-psychiatriques separées par des periodes de remission.

2 — L'état de la malade s'est amelioré apres traitement au calcium E. D. T. A. l'un des agents de "chelation".

3 — A ce sujet il est parlé brievement de la porphyrie aigue et de ses critères diagnostiques et signalé en particulier son importance en diagnostic differentiel.

LİTERATÜR

- 1 — WATSON, C. J.: Porphyrin metabolism; Duncan'ın "Diseases of metabolism" inde, 4 th ed., Saunders 1959.
- 2 — TAVAT, S. ve ark.: Türk Tıp Cem. Mec. 24: 345, 1958.
- 3 — EFE, S.: Ibid. 25: 304, 1959.
- 4 — ÇAM, C. ve ark.: Dirim 35: 305, 1960.
- 5 — MARTIN, J.; HECK, F. J.: Am. J. Med. 20: 239, 1956.
- 6 — CALVY, G. L.: Surg. Gynec. Obst. 90: 716, 1950.
- 7 — CONN, H. F.: Current therapy, Saunders, 1960.
- 8 — OLTMAN, J. E.; FRIEDMAN, S.: New Eng. J. Med. 244: 173, 1951.
- 9 — PETERS, H. A. ve ark.: Ann. Int. Med. 47: 889, 1957.
- 10 — WALDENSTRÖM, J.; VAHLQUIST, B.: Acta Med. Scand. 117: 1, 1944.

