

ДИАГНОЗА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ С ПОРФИРИИ

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус)

ЗНАЧЕНИЕ НА ПОРФИРИИТЕ ЗА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Порфириите са сравнително редки заболявания. Липсват надеждни данни за действителната им честота. Вън от съмнение е обаче, че протичането с клинични изяви на всичките 7 типа порфирии взети заедно не надхвърля честота от 1:1000. Въпреки това порфириите имат значимост за общественото здравеопазване. Тя се обуславя от следното:

- Практиката системно доказва, че те се срещат по-често, отколкото лекуващите лекари ги очакват.
- Мнозинството от болните са в трудоспособна възраст.
- Поради недостатъчното им познаване от клиницистите, нерядко се допускат диагностични грешки, които водят до терапевтични неблагоприятия. Не липсват случаи, когато в резултат на неправилно поведение се достига до трайно инвалидизиране или смъртен изход, при които клиницистите дори не са предполагали наличие на порфирия.
- При най-често срещаните порфирии нерядко се развива първичен рак на черния дроб, което би могло да се предотврати чрез ранна диагностика и лечение на порфирията.
- При много болестни състояния диференциалната диагноза налага изключване на възможна порфирия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И НАЙ-ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПОРФИРИИТЕ

Порфириите са хетерогенна група веществообменни заболявания. В основата на всяка от седемте порфирии стои вроден или придобит дефицит на точно определен ензим от биосинтезата на хема. В резултат на създадения метаболитен блок се натрупват междинни продукти на обмяната, които обуславят твърде богата симптоматика. Многообразието на клиничните изяви при порфириите ги характеризира като мултидисциплинарна област (вж. диагностичните критерии при порфириите в последващото изложение). Всички порфирии обаче, в по-голяма или по-малка степен, имат гастроентерологични аспекти. При мнозинството болни гастроентерологичните симптоми са водещи, а най-разпространената порфирия - porphyria cutanea tarda - протича с прогресиращо хронично чернодробно увреждане. Неслучайно звената специализирани в диагностиката и лечението на порфириите често се намират в гастроентерологични клиники. Поради това, въпреки мултидисциплинарния характер на порфириите, уместно е консенсусът относно диагностиката, лечението и дълготрайното проследяване на болните от тези заболявания да бъде предложен именно от гастроентерологична клиника със звено, специализирано в съответната област.

Порфириите се разделят на чернодробни и еритропоетични в зависимост от това дали ензимният блок, т.е. абнормното образуване на междинни метаболити, е в черния дроб или костния мозък.

Чернодробни порфирии са следните:

- Остра интермитираща порфирия
- Porphyria variegata
- Вродена копропорфирия
- Плумбопорфирия
- Porphyria cutanea tarda

Еритропоетични порфирии са следните:

- Еритропоетична протопорфирия
- Вродена еритропоетична порфирия (болест на Günther)

С изключение на някои форми на porphyria cutanea tarda, всички порфирии са генетични заболявания. Вродената еритропоетична порфирия и вероятно изключително рядката плумбопорфирия се предават автозомно-рецесивно, а останалите автозомно-доминантно.

Съществена особеност в патогенезата на вродените порфирии е, че при мнозинството генни носители ензимният дефект сам по себе си не е достатъчен за клиничната изява на болестта. Необходимо е въздействие на допълнителни екзогенни причини (лекарства, алкохол, слънчево облъчване и др.) или ендогенни фактори (хормонални колебания, бременност), за да премине заболяването от латентно в проявено. Това прави патогенезата на порфириите особено сложна, тъй като те се оказват не само генетични, а многофакторни заболявания.

Докато между някои от порфириите има значително клинично сходство, биохимичните промени при отделните нозологични единици имат до много голяма степен специфичен характер. Поради това,

специализираните лабораторни изследвания са придобили решаваща роля при поставяне на точната диагноза. Значението на профилираните звена е особено съществено, тъй като чрез тях се откриват своевременно и латентните носители измежду кръвните роднини на болните като се изследва ензимът, който е дефицитен при установената порфирия.

Поради това, че порфириите представляват сравнително обособен дял от медицинското познание, при повечето случаи профилираните звена провеждат и лечението, и дълготрайното наблюдение на болните.

ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН

АЛГОРИТЪМ ПРИ ПОРФИРИИ, ПРОТИЧАЩИ С ОСТЪР ПРИСТЪП

С порфиричен пристъп протичат генетично предаваните заболявания остра интермитираща порфирия, porphyria variegata, вродената копропорфирия и изключително рядката плумбопорфирия. Пристъпите, с изключение на тези при плумбопорфирия, се развиват по правило след пубертета.

I. Анамнестични критерии за диагнозата.

1. Оплаквания, оформящи гастроентерологичен синдром: коремни болки с разнообразна характеристика (дифузни или локализирани, постоянни или коликообразни, ирадиращи или неирадиращи в определени посоки), гадене, повръщане, запек, субилеус.

2. Оплаквания, оформящи неврологичен синдром: болки в мускулатурата на крайниците, гърба, гръдния кош и кръста; мускулна слабост, десцендентно развиващи се парези и парализи на крайниците; сетивни нарушения; гърчове и епилептиформени припадъци; задух от развиваща се парализа на дихателната мускулатура; прояви от страна на засегнати черепно-мозъчни нерви (дисфагия, дизартрия, афония, временна слепота).

3. Оплаквания, оформящи психичен синдром: депресия, безпокойство, тревожност; частична или пълна дезориентираност (вкл. делир и аменция).

4. Други оплаквания: отпадналост, дизурични смущения, сърцебиене, в редки случаи диария.

5. Червена урина.

6. Данни за предшестващо въздействие на следните отключващи развитието на пристъпа фактори:

• Порфириногенни лекарства: всички барбитурати; "опасни" антибиотици (Doxicyclin, цефалоспорици, макролиди, Tubocin, Cycloserin, Nizoral, Ketoconazol, Griseofulvin, и др.); всички сулфонамиди; антиконвулсанти; пиразолонови препарати; естрогени и прогестagens, вкл. орални контрацептиви; Butasolon, Diclofenac, Piroxicam; Verapamil, Nifedipin, Diltiazem, Rethizid, Chlofazolin; Furanthril, Spironolacton; антидепресанти и транквилизатори; Cerucal, Spasmalgon, No-Spa; ерготамини препарати; Dimenhydrinat, Clemastin, Synpramin; Mercaptopurin, Methotrexat, Myleran, Tamoxifen и др.

- Връзка на пристъпа с менструалния цикъл; бременност.
- Гладуване, недохранване, остра физическа преумора.
- Скоро прекарана или налична инфекция.
- Алкохол.

II. Физикална находка.

1. Болезненост при палпация на корема с възможна лека ригидност, но без дефанс.

2. Изразена в различна степен (в зависимост от давността на промените и индивидуалния болен) периферна (вяла) или централна невропатия.

3. Тахикардия и хипертензия.

4. В някои случаи субфебрилност.

5. При започваща парализа на дихателната мускулатура отслабват гласът и експириумът.

Пълното развитие на клиничната картина отнема 2 - 4 седмици.

III. Общи лабораторни изследвания.

Не се установяват специфични промени в кръвта, освен хипонатриемия при някои болни (с припадъци, гърчове или тежки повръщания). Рядко има лека левкоцитоза. При изследване на урината често се установява фалшиво повишение на уробилиногена, което се дължи на увеличен порфобилиноген.

IV. Специализирани лабораторни изследвания.

1. Извършва се скринингово изследване на урината за повишен порфобилиноген. Предпочита се пробата на Hoesch, която практически е с абсолютна диагностична чувствителност и диагностична специфичност. Положителната проба е сигурно указание за развитието на порфиричен пристъп. При отрицателна проба се отхвърля острият порфиричен пристъп и диагностичните усилия се насочват другаде (изключение прави крайно рядката плумбопорфирия, чиито особености ще се представят по-нататък). Техническото изпълнение на пробата на Hoesch е изключително лесно: Към 1-2 мл реактив на Ehrlich (2% парадиметил-аминобензалдехид в 6 М солна киселина) се добавят 1-2 капки (не повече!) урина. При положителна проба, т.е. при неколккратно или

по-високо покачване на порфобилиногена веднага се появява от бледорозово до малиненочервено оцветяване. Желателно е пробата на Hoesch да може да бъде извършена в лабораторията на всяка МБАЛ. В противен случай болния се насочва незабавно към лечебно заведение със съответната възможност.

2. При положителна проба на Hoesch се започва веднага лечение и се извършва количествено определяне на δ -аминолевулиновата киселина, порфобилиногена, уропорфирина и копропорфирина в 24-часова урина. Определянето на последните се извършва само в специализирано звено, където трябва да бъде изпратена проба. При пристъп порфобилиногенът се повишава десетки пъти над горната референтна граница ($10\mu\text{mol}/24\text{h}$). Повишението на δ -аминолевулиновата киселина е по-умерено. Уропорфиринът също е увеличен, като обикновено превишава копропорфирина. Последният обаче е по-висок от уропорфирина при вродена копропорфирия.

3. В специализираното звено се уточнява типът на порфирията довела до остър пристъп чрез флуоресцентно изследване на специфичен за дадена нозологична единица порфирин-белтъчен комплекс в нативна кръвна плазма разреждана с фосфатно-буферен физиологичен разтвор. При възбуждане 398 nm плазмата флуоресцира максимално на 626 nm при porphyria variegata и на 618 nm при вродена копропорфирия. При остра интермитираща порфирия или липсва флуоресцентен максимум, или той (твърде нисък) е също на 618 nm. Във втория случай диференциалната диагноза между острата интермитираща порфирия и вродената копропорфирия се основава на това, че при последната копропорфиринът в урината е силно повишен.

V. Диагноза и диференциална диагноза на острия порфиричен пристъп.

Основните диагностични критерии са следните: 1. Очертаването на трите клинични синдрома - гастроинтестинален (с коремни болки като най-чест симптом), неврологичен и психичен. 2. Червената урина. 3. Положителната проба на Hoesch. 4. Специфичните промени при количественото изследване на урината.

Диференциалната диагноза между порфириите, водещи до остър пристъп (без плумбопорфирията) беше описана в IV.3.

VI. Лечение на острия порфиричен пристъп.

Медикаментозното овладяване на пристъпа би могло да се извърши във всяко вътрешно или неврологично отделение на всяка МБАЛ, но само при условие, че лекуващите лекари имат необходимата квалификация за това. В противен случай болният веднага се насочва към специализирано звено - гастроентерологична клиника със съответното звено. При оформени парези и парализи болния се насочва към неврологична клиника. В такъв случай се осъществява необходимият контрол от страна на специализираното звено.

Незабавно се преустановява въздействието на всички екзогенни фактори, отключващи пристъпа(вж. I.6.).

1. Патогенетично лечение. Състои се в масивни интравенозни вливания на глюкоза, която подтиква биосинтезата на порфирините. Поставя се абокат. Вливат се от 200 до 400g глюкоза дневно. Предпочита се 10% глюкоза (4 до 8 банки по 500ml). При хипонатриемия се използва 20% глюкоза. Лечението продължава до постигането на клинична ремисия, като дозата се намалява постепенно. Постигането на биохимична ремисия не е задължителна цел. При липса на гадене и повръщане се назначава максимален прием на олигозахариди през устата (конфитюр, мармалад, сиропи, мед и др.). Ако лечението на пристъпа не е било проведено в специализирана клиника, болният се насочва към такава за окончателно уточняване на диагнозата.

Алтернативен (и по-нов) терапевтичен патогенетичен подход е интравенозното прилагане на хематин, който ефективно подтиква биосинтезата на порфирините. Предпочитан препарат е Normosang, който представлява хем-аргинат (Orphan Europe). Поради изключително високата му цена (около 2000 евро за 4-дневен курс) и добрия ефект от глюкозното лечение, в България засега не се внася Normosang

2. Симптоматично лечение.

Дозата на прилаганите лекарства се съобразява с тежестта на симптомите.

- За болките. Парентерално - Fentanyl, Lydol. При липса на повръщане - Aspirin, Paracetamol и Codein.
- Антиеметично и невролептично - Chlorazin.
- За тахикардията и хипертензията - β -блокери.
- При гърчове и епилептиформени припадъци - бромиди или магнезиев сулфат венозно.
- При започваща парализа на дихателната мускулатура - превеждане в ОАРИЛ и незабавно поставяне

на командно дишане.

- При парези и парализи на крайниците - активна физикална рехабилитация.
- При запек - Laxena, очистителни клизми.
- При субилеус - Neostigmin.
- При хипонатриемия - интравенозно прилагане на натриев хлорид (10%)
- При инфекция - пеницилинови антибиотици, аминогликозиди, Metronidazol.

Приложеното лечение, ако не е започнало с голямо закъснение, довежда до ремисия. Парези и парализи с по-голяма давност могат да останат и след преминаване на пристъпа, причинявайки трайна инвалидност. При късно лечение на парализата на дихателната мускулатура завършекът може да бъде фатален.

VII. Поведение след преодоляване на пристъпа.

Най-честото заболяване, водещо до пристъп е острата интермитираща порфирия, която се дължи на вродено ниска активност на ензима порфобилиноген-деаминаза. При установени лабораторни данни за това

заболяване (вж. IV.) при болния и неговите кръвни роднини след пристъпа се извършва изследване на този ензим в еритроцитите. Понижената активност на ензима у роднините свидетелства за латентно носителство на заболяването и риск от развитие на пристъп при въздействие на отключващите фактори. На всички болни и латентни носители се връчва брошура, в която подробно и на достъпен език са описани причините, водещи до пристъп, като изчерпателно са систематизирани “забранените” и “разрешените” лекарства. Представени са данни за хигиенно-диетичния режим, който трябва да бъде спазван (високовъглеродна диета при достатъчен прием на белтъци, витамини и влакнини; избягване на физическа преумора и инфекции). Брошурата, освен че ползва болния и латентните носители, се представя от тях на лекаря при развитие на друго заболяване, за да бъдат предписани само “безопасни” лекарства. Своевременното установяване на латентно носителство и спазването на указанията в брошурата са от изключителна важност за предотвратяване на острите пристъпи, а при развитието им - за ранното и бързо постигане на ремисия чрез подходящо лечение. Брошурата съдържа необходимата информация не само за болния, но и за лекуващите го лекари извън специализираното звено, включително личния лекар.

При установяване на porphyria variegata (вж. IV), в основата на която стои унаследен дефект на ензима протопорфириноген-оксидаза, при роднините на болния се търси специфичната флуоресценция на кръвната плазма на 626nm. При 50% от възрастните латентни носители се установява такава флуоресценция, т.е. доказването ѝ е белег на латентно носителство, но отсъствието ѝ не може да отхвърли такова носителство. Последното може да се установи в 100% чрез изследване на дефицитния ензим в лимфоцитите. На болните с porphyria variegata и латентните ѝ носители, както и на болните с вродена копропорфирия (тя е много рядко заболяване, дължащо се на вроден дефект на копропорфириноген-оксидазата, която се определя в лимфоцитите), също се връчва споменатата брошура за предпазване от остър пристъп. Определяне на дефицитните ензими при porphyria variegata и вродена копропорфирия все още не се извършва у нас.

VIII. Особенности на протичането на пристъпа при плумбопорфирия.

Заболяването е изключително рядко. Досега са описани само 4 случая в литературата. В България не е установявано. Пристъпът при 3 от тези 4 случая се е развил преди пубертета.

Биохимичните му особености са следните: силно понижена активност на ензима дехидратаза на d-аминолевулиновата киселина в еритроцитите (вроденото генерализирано понижение на ензима е първопричината за заболяването); Силно повишение на δ-аминолевулиновата киселина в урината, превишаващо многократно това на порфобилиногена(пробата на Hoesch може и да не се позитивира); Повишение на копропорфирина в урината; Повишение на протопорфирина в еритроцитите. Тъй като изброените промени се срещат и при оловна интоксикация, необходимо е тя да бъде отхвърлена чрез изследване на оловото в кръвта.

Терапевтичното поведение не се различава от описаното при другите порфирии, протичащи с пристъп. Фамилната диагностика (откриването на латентни носители измежду роднините на болния) се осъществява чрез изследване активността на дехидратазата на δ-аминолевулиновата киселина в еритроцитите.

Специализираното звено трябва да уведоми личния лекар на болния за точната диагноза чрез медицинско направление или епикриза. След навлизане в ремисия болния се наблюдава клинически от личния лекар, а по негова преценка - и от специализираното звено, което, ако е необходимо, извършва съответни изследвания и предприема лечебни мероприятия.

ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ PORPHYRIA CUTANEA TARDA

Клиничната картина при porphyria cutanea tarda (PCT),която е най-честата порфирия в човешката патология, се владее от два основни синдрома - дерматологичен (ерозивно-булозна фотосенсибилизация) и хронично чернодробно увреждане. Обикновено PCT се развива след 30-годишна възраст (най-често през петото и шестото десетилетие). Много по-честа е у мъже. В основата ѝ стои придобит или вроден дефект на ензима уропорфириноген декарбоксилаза в черния дроб.

I. Анамнестични и клинични критерии за диагнозата.

1. Кожните симптоми по правило предхождат чернодробните. Болните се оплакват от много лесна кожна ранимост по откритите части на тялото - гърба на китките, дланите и пръстите, лицето, врата и ушите. На същите места се явяват разнокалибрени мехури (от просено зърно до були с големина 3-4 см), които нямат възпалителен вал и се пълни с бистра течност. В някои случаи тя има хеморагичен характер. Мехурите обикновено се разкъсват спонтанно. Разкъсаните мехури и получените от лесната ранимост ерозии бавно се покриват с кафеникави крусти, след отпадането на които остават хиперпигментирани (морави) цикатрикси. Последните бавно се депигментират и стават белезникави. Кожата по откритите части на тялото е по-тъмно пигментирана. Често по зигоматичните области и параорбитално се появява хипертрихоза. Комедоните и милиум-подобните кисти по откритите части са честа находка. При по-голяма давност на промените кожата придобива склеродермоиден характер. Гореписаните проблеми са по-изразени през сезоните с по-усилено слънчево облъчване, а през зимата намаляват.
2. Оплакванията от страна на черния дроб зависят от степента на изразеност на хроничното му

увреждане. В редица случаи те са минимални (слабо изразена тежест в дясното подребрие) или дори липсват. Понякога, при изследване по друг повод, се откриват влошени чернодробни лабораторни показатели. При напреднало увреждане са налице оплаквания както при оформена чернодробна цироза.

3. При мнозинството случаи се установява продължителна и системна употреба на алкохолни напитки. Често е налице хронична инфекция с хепатит С вирус. В някои случаи има предшестващо лечение с желязни препарати и/или кръвопреливания. Употребата на естрогени (вкл. орални контрацептиви) също може да бъде отключващ фактор. При някои случаи има данни за фамилност, но и при тях споменатите екзогенни фактори често играят пускова роля. Нерядко болните са забелязали, че урината им е червена.

4. Диабетът и язвената болест често придружават РСТ.

II. Физикална находка при прегледа и данни от инструменталните и общи лабораторни изследвания.

1. По откритите части на тялото се установяват споменатите вече кожни промени, като едновременно са налице различни техни фази - пресни мехури, ерозии, крусти, хипер- и депигментирани цикатрикси, хиперпигментация и хипертрихоза (зигоматично и параорбитално). Нерядко са налице комедони и милиум-подобни кисти. Прави впечатление контрастът между тъмния цвят на лицето и по-светлата кожа на торса.

2. Почти винаги е налице различно изразена хепатомегалия. Чернодробното увреждане бива в различни фази - от лека стеатоза, през стadiите на хроничен хепатит, до напреднала цироза. На тях съответстват и промените установени при физикалното и инструменталните изследвания. Ехографските изменения са дифузни, но трябва да се има предвид, че при нелекувана РСТ много често се развива първичен рак на черния дроб, т.е. трябва да се търсят и огнищни промени. При облъчване на чернодробен биоптат с UV-светлина се наблюдава червена флуоресценция в отделни мозаечно разположени участъци, която се дължи на отложени порфирины. Хистологично се установява повишено отлагане на желязо в хепатоцитите и Купферовите клетки. Сидерозата е от по-лека степен в сравнение с идиопатичната хемохроматоза, но е по-изразена, отколкото при другите хронични чернодробни заболявания и играе важна патогенетична роля. Светлинномикроскопски се установяват (предимно перипортално) възпалителни и некротични промени, стеатоза и фиброзни изменения. Нерядко архитектониката е променена циротично.

Хемоглобинът и еритроцитите са с горногранични стойности. Серумното желязо често е леко повишено. Насищането на трансферина е с леко или умерено повишени стойности (над 45%), но не достига срещаните при идиопатичната хемохроматоза 90 - 100%. Феритинът в серума при някои от болните е повишен дву- или трикратно.

Чернодробните ензими в серума (АСАТ, АЛАТ и ГГТ) са разностепенно увеличени. При декомпенсирана цироза показателите за белтъкосинтезната функция на черния дроб клонят към намаление. Въпреки повишената ГГТ, липсват данни за изразена холестаза. Уробилиногенът в урината нерядко е повишен. Липсват явления на остър порфиричен пристъп.

III. Данни от порфириновата обмяна. Те могат да се получат само в специализирано звено, което предполага насочването на болния към него при съответно съмнение.

Предварително се извършва надеждно скринингово изследване на единична порция урина. При наличие на РСТ резултатът от него винаги е положителен, а при отсъствие - отрицателен, което отхвърля диагнозата РСТ, намираща се в активна фаза. При положителна скринингова проба се преминава към изследването на порфирините в 24-часова урина, изследване на уропорфирин в кръвна плазма, порфирин-белтъчен комплекс и порфирины в еритроцитите.

При изследване на 24-часова урина се установява силно покачване (десетки или стотици пъти) на уропорфирина при леко до умерено повишение на копропорфирина. δ -Аминолевулиновата киселина и порфобилиногенът в урината не се променят. Уропорфиринът в кръвната плазма (референтна граница до 1,4nmol/24h) също се повишава десетки или стотици пъти. Порфирините в еритроцитите са нормални. Порфирин-белтъчният комплекс в разреждана кръвна плазма дава силно изразена флуоресценция на 618nm. Еритроцитната активност на ензима уропорфириноген-декарбоксилаза е намалена само при случаите с фамилна РСТ и латентните й носители измежду роднините.

Липсва корелация между нарушението в порфириновата обмяна и тежестта на чернодробното увреждане.

IV. Диагноза и диференциална диагноза.

Диагнозата се поставя въз основа на описаната полиморфна дерматологична картина, характерните за РСТ промени в порфириновата обмяна и клиничните и параклинични изследвания от страна на черния дроб.

Наложителна е диференциалната диагноза със следните булозни порфирии:

- Porphyrria variegata. Кожната симптоматика при нея е практически същата както при РСТ, но порфирин-белтъчният комплекс флуоресцира не на 618nm, а на 626nm. В извънпристъпен период копропорфиринът често е по-висок от уропорфирина.
- Вродена копропорфирия. Има сходна с РСТ кожна симптоматика и порфирин-белтъчният комплекс също е на 618nm, но водеща при нея е копропорфиринурията, а не уропорфиринурията. Освен това, тя винаги протича с остри пристъпи.
- Вродена еритропоетична порфирия (болест на Günther). Също се характеризира с повишение на

уропорфирина (дори в по-голяма степен от PCT) и порфирин-белтъчният комплекс е на 618nm. Порфирините в еритроцитите обаче не са нормални, както при PCT, а са много силно повишени. Започва в най-ранно детство и кожните промени не са ерозивно-булозни, а булозно-улцерозни и булозно-некротични, като водят до тежки обезобразявания, каквито не се наблюдават при PCT. Хемолитичните прояви (каквито липсват при PCT) са много чести, а понякога фатални. Те водят до изразена спленомегалия, каквато няма при PCT.

При непорфиричните булозни дерматози (болест на Dühring, epidermolysis bullosa, erythema exsudativum multiforme, hydroa aestivale, pemphigus vulgaris) не се откриват описаните при PCT отклонения в обмяната на порфирините. Същото се отнася и за другите заболявания, които протичат с хиперпигментация и хипертрихоза. Понякога при пелагра или пелагроид се срещат нехарактерни промени в порфириновата обмяна, но там лесната кожна ранимост, мехурите и хипертрихозата не са типични.

V. Лечение на PCT.

Първата терапевтична намеса трябва да бъде възможното отстраняване на основните пускови фактори - алкохолна консумация, употреба на естрогени и железни препарати. Изследват се маркерите на хепатитните вирусни инфекции. Установяването на хепатит С доизяснява етиологията. Целесъобразността на провеждането на антивирусна терапия трябва да бъде обсъдена конкретно при всеки болен. Чернодробното увреждане се лекува съобразно неговата изразеност. Приложение намират различни хепатопротектори.

Временно трябва да се избягва слънчевото облъчване и работата водеща до травми (вкл. микротравми) на ръцете. В слънчеви дни е уместно носенето на шапка с широка периферия и дори тънки ръкавици.

За специфично лечение на порфириновата обмяна при новооткритите случаи с успех се прилагат два алтернативни патогенетични метода: А. Масивни кръвопускания и Б. Ниски дози хлороквин. Уропорфиринът в плазмата използваме като основен критерий за мониториране на лечението.

А. Масивни кръвопускания. Благоприятният им ефект се свързва с намаляване на хепатосидерозата. Извършват се по следната схема: по едно кръвопускане от 500ml седмично в 4 поредни седмици, последвани от по едно кръвопускане от 500ml на всеки 4 седмици. Кръвопусканията се преустановяват при спадане на уропорфирина в плазмата под 10nmol/l. Успоредно с това се понижава и първоначално високата уропорфиринова екскреция в урината. Подобриенето в обмяната на порфирините се съпътства от изразено подобриение на дерматологичния синдром, достигащо до практическо оздравяване. Значително се подобряват и чернодробните лабораторни показатели. Ремисия се постига при всички болни лекувани с кръвопускания. Количеството пусната кръв варира между 2 и 6L при различните болни (средно 3,5L, т.е. 7 кръвопускания, чието извършване отнема около 3 1/2 месеца).

Кръвопусканията се извършват при минимална стойност на систоличното артериално налягане от 14,6 kPa (= 110mm живак). Те не се прилагат при изразена сърдечна или дихателна недостатъчност, нестабилна стенокардия, декомпенсиран диабет, бъбречна недостатъчност и други застрашаващи живота състояния. Грипът и други интеркурентни заболявания представляват временни противопоказания. Кръвопусканията се извършват и при порфирици с хетерозиготна β -таласемия.

Кръвопусканията се понасят учудващо добре от болните. В края на лечението хемоглобинът и еритроцитите спадат съответно с не повече от 20g/l и 0,5 - 1 x 10¹²/l. Кръвопусканията обикновено се извършват амбулаторно, но при по-възрастни болни или наличие на съпътстващи хронични заболявания е уместно първите 4 кръвопускания да се направят в клинична обстановка. Необходимо е след кръвопускане болният да остане в лежачо положение около 15 - 20 мин.

Б. Ниски дози хлороквин. Между хлороквина и отложените в черния дроб порфирини се образуват водно разтворими комплекси, които лесно попадат в плазмата и усилено се отделят с урината. Така черният дроб се отбременява от порфирините и се постига ремисия. Лечението се провежда задължително с много ниски дози - само 2 дни в седмицата по 0,125 или 0,250g орално при еднократен дневен прием. По-големите дози могат да доведат до развитие на остра централобуларна хепатонекроза при някои болни с PCT. Най-често се прилага хлороквин-дифосфат (препарати Resochin и Delagil). Лечението се провежда амбулаторно. При новооткрити случаи то отнема по-дълго време от лечението с кръвопускания (между 5 и 15 месеца). При мнозинството се получава клинична и биохимична ремисия. Неголяма част от болните не отговарят на хлороквиновото лечение.

При новооткрити случаи с PCT предпочитаното лечение е това с кръвопускания, поради получаването на по-бърз положителен ефект с него. При по-тежко засегната порфиринова обмяна (плазмен уропорфирин > 200nmol/l) го комбинираме с ниски дози хлороквин, което ускорява постигането на ремисия.

Кръвопусканията (но не и придружаващият ги биохимичен контрол) биха могли да се извършват от личния лекар на болния. Всички болни са нетрудоспособни през първия месец от лечението, за което се издава болничен лист. Временната нетрудоспособност при физическите работници и работещите на открито се продължава до постигане на дерматологична ремисия.

VI. Поведение при постигане на ремисия.

Далечните резултати от лечението на PCT зависят от това дали продължава въздействието на факторите, отключващи развитието на клиничните явления (алкохол, носителство на хепатит С вирусна инфекция, фамилност). Много от лицата, при които е получена ремисия, получават рецидив след различни срокове. Поради

това, след постигната ремисия, болните се привикват веднъж годишно на контролно изследване в специализираното звено. Проверява се нивото на уропорфирина в плазмата. При започващ рецидив то се покачва преди да се явят дерматологичните изменения и преди да се влошат чернодробните лабораторни показатели. При тези ранни субклинични (или “биохимични”) рецидиви се прилага неколкomesечно амбулаторно лечение с ниски дози хлороквин, след което болният отново навлиза в биохимична ремисия. Само при лица, които не отговарят на хлороквиновото лечение се прилагат кръвопускания. Ежегодното контролно изследване е важен фактор за предотвратяване на клиничните рецидиви и по-нататъшното развитие на чернодробното увреждане.

При порфириците с хепатит С, които са подходящи за интерфероново лечение, е желателно предварително да се постигне ремисия на РСТ чрез кръвопускания, т.е. да се отстрани хепатосидерозата. При лицата с оформена цироза е необходим редовен ехографски контрол с оглед своевременно установяване на първичен чернодробен рак.

VII. Информация за болния.

На болните се съобщава, че страдат от сравнително рядко веществообменно заболяване, което обаче подлежи на успешно лечение. Набляга се на необходимостта от спиране употребата на алкохолни напитки. Изтъква се важната роля на годишното контролно изследване за предотвратяване на клиничните рецидиви.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ PORPHYRIA VARIEGATA ИЗЯВЕНА С КОЖНА СИМПТОМАТИКА

Освен с остър пристъп, porphyria variegata може да се изрази и с ерозивно-булозна фотосенсибилизация, причинена от отложените в кожата порфирины и въздействието на слънчевите лъчи. При много от болните никога не се развива остър пристъп, а единственият синдром е кожният. Той е напълно сходен с този при РСТ.

Точната диагноза се поставя от специализираното звено въз основа на повишената екскреция на порфирины с урината (често, но не задължително, копропорфиринът е по-висок от уропорфирина) и строго специфичния за заболяването порфирин-белтъчен комплекс в нативна кръвна плазма с изявен флуоресцентен максимум на 626nm. В изпражненията силно се увеличава протопорфиринът и по-малко копропорфиринът. За разлика от РСТ, хронично чернодробно увреждане не се развива.

Ефикасно лечение на фотосенсибилизацията не съществува. Необходимо е предпазване от действието на слънчевите лъчи и от травми (вкл. микротравми) по ръцете. Възможностите на фамилната диагностика са описани в алгоритъма при порфирии, протичащи с остър пристъп. (т.VII).

Необходимо е болните от porphyria variegata с изявена кожна симптоматика да бъдат професионално ориентирани към работа на закрито, избягваща микротравми по ръцете. При липса на такава възможност (напр. при нисък образователен ценз) те са трайно нетрудоспособни.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ВРОДЕНА КОПРОПОРФИРИЯ С КОЖНА СИМПТОМАТИКА

Вродената копропорфирия, която е доста рядко заболяване, се изразява главно с невровисцерални симптоми, но при около 30% от случаите допълнително се наблюдава и фотосенсибилизация, която се изразява главно в хиперпигментация и хипертрихоза по откритите части на тялото.

Подобно на РСТ, порфирин-белтъчният комплекс в плазмата има флуоресцентен максимум на 618nm, но копропорфиринът в урината изразено преобладава над уропорфирина. При остър порфиричен пристъп се повишават в урината δ -аминолевулиновата киселина и особено порфобилиногенът. Изследванията се извършват в специализираното звено.

Кожните промени не подлежат на ефективно лечение. Необходимо е предпазване от действието на слънчевите лъчи и микротравми по ръцете. Необходима е съответна професионална ориентация. При невъзможност за такава болните са трайно нетрудоспособни.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕРИТРОПОЕТИЧНА ПРОТОПОРФИРИЯ

Еритропоетичната протопорфирия е генетично заболяване, дължащо се на унаследен частичен дефицит на ензима ферохелатаза.

I. Клинични критерии за диагнозата.

Заболяването се характеризира с еритемно-едематозна фотосенсибилизация, проявяваща се още в детска възраст. След краткотрайно излагане на слънце се явява болезнено и оточно зачервяване по откритите части на тялото. То преминава известно време след прекратяване на облъчването, но след поредица от подобни епизоди релефът на кожата постепенно загрубява. Тя лихенифицира, придобива восъчноподобен цвят и наподобява портокалова кора. Тези промени са най-изявени по носа и бузите. Около устните се образуват радиални рагади и набръчквания, но никога не се достига до обезобразявания. Често се установяват данни за фамилност, но не

при всичките носители има клинични изяви.

II. Физикална находка при прегледа.

След излагане на слънце по лицето, врата, ушите и гърба на дланите и пръстите се наблюдава болезнен едематозен еритем. Дори и да не е имало скорошно облъчване, налице е трайно загрубване на релефа на кожата по откритите части с описания по-горе характер. Обикновено не се установяват ерозии, мехури и лесна ранимост.

III. Общи лабораторни изследвания. При повечето от болните не се установяват промени. При някои от тях има лека микроцитна хипохромна анемия, а при други - слаби, неспецифични промени в чернодробните лабораторни показатели. Липсват данни за хемолiza.

IV. Специализирани лабораторни изследвания. Извършват се в съответното звено.

Протопорфиринът в еритроцитите е увеличен десетки пъти над горната референтна граница. Профири-белтъчният комплекс в кръвната плазма има флуоресцентен максимум на 632nm при възбуждане 408nm. Липсват промени при изследване на порфирините в урината, тъй като протопорфиринът не преминава през бъбречния филтър. При роднините-латентни носители не се установява повишение на протопорфирина.

V. Протичане на еритропоетичната протопорфирия.

При повечето болни заболяването има доброкачествен ход, особено ако се избягва слънчевото облъчване. Сравнително честа е холелитиазата, като конкрементите съдържат и протопорфирин (флуоресцират червено на UV-светлина). При около 5-10% от болните, без ясно установима причина, се развива тежко дифузно чернодробно увреждане с интрахепатална холестаза, което в повечето случаи напредва бързо и завършва фатално. Отлагат се изключително големи количества протопорфирин в черния дроб и жлъчните пътища. Копропорфиринът в урината може да се увеличи.

VI. Диагноза.

Поставя се от специализираното звено въз основа на еритемно-едематозната фотосенсибилизация, съчетана със строго специфичните промени в порфириновата обмяна. Последните изключват необходимостта от диференциална диагноза с други фотодерматози. При развитие на тежко дифузно чернодробно увреждане и холестаза с неясна етиология, анамнестичните данни за такъв тип фотосенсибилизация и характерните кожни промени са основание за изследване на порфириновата обмяна, чрез което ще се постави диагнозата.

VII. Лечение.

Избягването на слънчевата светлина е основен фактор за предотвратяване на фотодерматозата. Това налага освобождаването от военна служба и подходяща професионална ориентация (работа на закрито). Ползата от оралното приемане на β -каротин (той се отлага в кожата, където абсорбира светлината и свързва свободните радикали) е дискуссионна. Поради твърде малкия брой болни от еритропоетична протопорфирия в България и съмнителния ефект на β -каротина, в страната няма внос на такива препарати.

Засага у нас не съществува надеждно лечение при развитие на остро дифузно холестатично увреждане. Прилага се симптоматична терапия.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ВРОДЕНА ЕРИТРОПОЕТИЧНА ПОРФИРИЯ

Вродената еритропоетична порфирия (БЕП, болест на Günther) е твърде рядко заболяване. В литературата са описани около 100 болни, а в България досега е установен само 1 случай. БЕП се дължи на частичен дефицит на ензима уропорфириноген III-косинтаза.

I. Клинична картина и данни от лабораторните изследвания.

БЕП е най-тежко протичащата от всички порфирии. Проявява се още в най-ранно детство (началната ѝ поява у възрастни е рядкост). Клиничната картина се владее от два синдрома: А. Дерматалогичен и Б. Хемолитичен.

А. Дерматалогичен синдром. Обуславя се от отложени в кожата порфирины (уропорфирин I, копропорфирин I), свърхобразувани в еритропоетичната тъкан, поради вродения ензимен дефект. Краткотрайното излагане на слънце води до тежка булочно-улцерозна и дори булочно-некротична фотосенсибилизация. Случайните микротравми и лесно разкъсващите се мехури по откритите части на тялото оставят дълбоки торпидни язви, които често загняват. При бавното си зарастване те образуват много груби обезобразяващи cicatrices, които са хиперпигментирани или депигментирани. Тежките деформации засягат най-често пръстите (особено крайните фаланги), носа, устните, бузите, клепачите и ушите. Могат да се увредят и роговиците, което да причини слепота. В дентина се отлагат порфирины, поради което зъбите са червенокафяви. Те флуоресцират червено на UV-светлина. Налице е изразена хипертрихоза. Поради отделящите се порфирины урината е тъмно червена. Пелените на новороденото също се оцветяват в червено от урината и мекониума.

Изследването на порфириновата обмяна, което се извършва в специализираното звено, установява следното: много високо отделяне на порфирины с урината при силно изразено преобладаване на уропорфирин I над уропорфирин III; δ -аминолевулиновата киселина и порфобилиногенът в урината не са променени; порфирините в еритроцитите са изключително високи; уропорфиринът в плазмата е силно повишен.

Б. Хемолитичен синдром. Хемолизата, дължаща се на големите количества уропорфирин I в еритроцитите, е разностепенно проявена у различните болни. Характеризира се с иктер, понижение на хемоглобина и броя на еритроцитите, анизоцитоза, пойкилоцитоза, полихромазия, ретикулцитоза, базофилна пунктуация, неконюгирана хипербилирубинемия и липса на хаптоглобин. При костно-мозъчна пункция се установява еритроидна хиперплазия. Развива се спленомегалия, която също допринася за анемията и може да доведе до левкопения и тромбоцитопения. Последната може да бъде причина за хеморагична диатеза. Тежко изявеният хемолитичен синдром понякога води до фатален изход.

При редките случаи с начална изява на ВЕП в по-късна възраст хемолитичните промени са леки или липсват. При ВЕП не се развиват остри порфирични пристъпи.

II. Диагноза.

Поставя се от специализираното звено въз основа на съчетанието между тежка булозна фотодерматоза и хемолитичен синдром, развиващи се от ранна детска възраст, и силно изявените промени на порфириновата обмяна.

III. Лечение.

Необходимо е изключително старателно избягване на слънчевата светлина. При загнояване на кожните лезии вътрешно и външно се прилагат антибиотици, за да се предотвратят обезобразяванията чрез по-бързо зарастване.

При по-тежки хемолитични явления се извършват кръвопреливания. Когато кръвопреливанията са чести, необходимо е успоредно да се прилага и Desferal, за да се избегне хепатосидерозата. При чести животозастрашаващи хемолитични прояви се препоръчва спленектомия, която има добър ефект. Мнозинството от болните са практически нетрудоспособни.