

Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek w przebiegu ostrej porfirii przerywanej – opis przypadku

Acute intermittent porphyria with acute tubulointerstitial nephritis – a case report

Dorota Brodowska-Kania, Hanna Sadownik, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii CSK MON WIM w Warszawie;
kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Rozpoznanie ostrej cewkowo-śródmiąższowej niewydolności nerek w przebiegu ostrej porfirii przerywanej jest rzadkością. Prezentujemy przypadek 29-letniej pacjentki, która zgłosiła się z powodu utrzymującego się silnego bólu okolicy podbrzusza, częstomoczu i dysurii, bez gorączki. Początkowo leczona była z powodu zakażenia układu moczowego (ZUM). Ból okolicy podbrzusza nasilał się, pojawiły się parestezje kończyn górnych i dolnych z przeczulicą skóry, narastające bóle i osłabienie mięśni aż do niedowładu wiotkiego czterokończynowego. Wystąpiły tężyczka i napad drgawkowy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększone wykładniki stanu zapalnego, cechy ostrej niewydolności nerek oraz zaburzenia elektrolitowe: hiponatremię, hipokaliemię i hipokalcemię. W posiewach moczu i krwi stwierdzono wzrost bakterii *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+). Włączono meropenem. Ocena dobowego wydalania sodu, potasu oraz wapnia wskazywała na nerkową utratę jonów. Z powodu czerwono-brunatnego zabarwienia moczu wysunięto podejrzenie ostrej porfirii przerywanej. Wykonano oznaczenie stężenia wydalanego z moczem kwasu delta-aminolewulinowego oraz stężenie i widmo fluorescencji porfiryn całkowitych we krwi. Rozpoznano ostrą porfirię przerywaną z ostrym cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek.

Słowa kluczowe: porfirię ostrą przerywaną, ostra niewydolność nerek, ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, hipoosmolalność

Abstract. Diagnosis of tubulointerstitial nephritis in the course of acute intermittent porphyria is rare. The paper presents a case of a 29-year-old female. Initially she presented with acute pain in the hypogastric region, polyuria and dysuria, no fever. She was initially treated for urinary tract infection. The pain intensified and was accompanied by paraesthesia of upper and lower extremities with hyperesthesia, through increasing pain and muscle weakness to quadriplegia. Tetany and epileptic seizure occurred. Laboratory results revealed elevated inflammatory markers, signs of kidney failure, severe electrolyte imbalance: hyponatremia, hypokalaemia and hypocalcaemia. Blood and urine culture revealed growth of *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+), which was treated with meropenem. Analysis of daily urine output suggested loss of sodium, potassium and calcium ions to be of renal origin. Because of red-brown urine colour, acute intermittent porphyria (AIP) was considered. Level of delta aminolevulinic acid in urine and fluorescence spectre of plasma porphyrin were assessed and patient was diagnosed with acute intermittent porphyria with acute tubulointerstitial nephritis.

Key words: acute intermittent porphyria, acute kidney failure, acute tubulointerstitial nephritis, hyponatremia, hypokalemia, hypocalcemia, hypoosmolality

Nadesłano: 18.05.2016. Przyjęto do druku: 5.12.2016
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2017; 95 (1): 91–94
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

dr n. med. Dorota Brodowska-Kania
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 01-141 Warszawa,
tel. +48 261 816 811
e-mail: dbrodowska-kania@wim.mil.pl

Wstęp

Ostra porfiria przerywana, dziedziczona autosomalnie dominująco, spowodowana jest zmniejszeniem lub brakiem aktywności enzymu katalizującego drugi etap biosyntezy hemu – deaminazy porfobilinogenu (PBGD) [1]. Prowadzi to do nagromadzenia w ustroju nadmiaru porfiry i ich prekursorów, działających toksycznie na organizm [1,2]. W przypadku ostrej porfirii przerywanej, jednego z typu porfirii wątrobowej, szczególnie narażony na uszkodzenia jest układ nerwowy [3,4]. Klinicznie pacjenci demonstrują objawy neurologiczne i brzuszne; sporadycznie występuje ostra cewkowo-śródmiąższowa niewydolność nerek [2,4]. W ostatnich latach próbowano zbadać wpływ kumulacji prekursorów porfiry na funkcje nerek – wydaje się, że zależność ta nie jest tak znacząca jak zależność odwrotna, gdzie choroby nerek, zwłaszcza przewlekłe, sprzyjają częstszym atakom porfirii oraz większym stężeniom porfobilinogenu (*porfobilinogen* – PBG) i kwasu delta-aminolewulinowego (*aminolewulinic acid* – ALA) gromadzonym w organizmie [5].

Opis przypadku

29-letnia kobieta pozostaje pod opieką Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego oraz Poradni Nefrologicznej (WIM) od 36 miesięcy. Powodem pierwszorazowego zgłoszenia się do szpitala były: utrzymujący się od 5 dni silny ból podbrzusza, częstomocz i dysuria. Chora nie gorączkowała. Trzy dni przed przyjęciem do kliniki z powodu podobnych objawów konsultowana była na SOR. Nie stwierdzono niewydolności nerek, rozpoznano zakażenie układu moczowego, włączono cyprofloksacyne. Dotychczas pacjentka nie leczyła się z powodu chorób przewlekłych. Wywiad rodzinny również nie był obciążający – ojciec leczył się jedynie na nadciśnienie tętnicze, matka zdrowa. Pacjentka w wieku 18 lat urodziła zdrową córkę.

W badaniach dodatkowych wykonanych w dniu przyjęcia stwierdzono zwiększone wykładniki stanu zapalnego z leukocytozą krwi obwodowej (*white blood cell* [WBC] $12,0 \times 10^9/l$), ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* [CRP] 13,2 mg/l, norma: $<0,5$ mg/dl). Ponadto stwierdzono cechy ostrej niewydolności nerek ze stężeniem kreatyniny 3,4 mg/dl, a mocznika 84,0 mg/dl, oraz zaburzenia elektrolitowe z hiponatremią (Na 130 mmol/l) i hipokaliemią (K 2,8 mmol/l). W badaniu ogólnym moczu występowało: nieprawidłowe czerwone zabarwienie moczu (bez erytrocyturii), mały ciężar właściwy moczu 1,010 g/l, z leukocyturią 100 komórek/ μl i ketonurią 50 mg/dl. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono zwiększoną echogeniczność kory nerek oraz cechy stłuszczenia

wątroby. Po zabezpieczeniu posiewu krwi i moczu włączono empiryczną antybiotykoterapię cyprofloksacyną i ceftriaksonem.

W trakcie hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM, mimo antybiotykoterapii i odpowiedniej suplementacji elektrolitów, stan chorej systematycznie się pogarszał. Równocześnie wzrastały morfologiczne wskaźniki zapalenia (największe podczas hospitalizacji wartości WBC: $32 \times 10^9/l$, neutrofile: $24,72 \times 10^3/\mu l$, płytki krwi [PLT]: $591 \times 10^9/l$). W kontrolnym badaniu ogólnym moczu: przejrzystość próbki niezupełna, erytrocyturia. W osadzie moczu stwierdzono pojedyncze drobnoziarniste wałeczki, liczne bakterie i nabłonki płaskie w polu widzenia (wpw), leukocyty 4–6 wpw, erytrocyty częściowo wyługowane i wyługowane 4–6 wpw. W kolejnym posiewie moczu stwierdzono wzrost bakterii *Klebsiella pneumoniae* (ESBL +). Ten sam drobnoustrój wyhodowano w zabezpieczonym w trakcie hospitalizacji posiewie krwi. Włączono celowane leczenie meropenemem. Kontrolne posiewy moczu były jałowe, ale w badaniu ogólnym moczu nadal utrzymywała się erytrocyturia 10/ μl , a w osadzie moczu liczne nabłonki płaskie, leukocyty 7–9 wpw i wałeczki szklistoziarniste.

Mimo celowanego leczenia obraz kliniczny był niepokojący. Nasilały się dolegliwości bólowe podbrzusza, wzdęcie brzucha, duszność, zawroty głowy. Doszło do zatrzymania moczu. Pojawiły się parestezje kończyn górnych i dolnych z przeczulicą skóry, narastające bóle i osłabienie mięśni aż do niedowładu wiotkiego cztero-kończynowego. Chora prezentowała objawową tężyczkę z napadem drgawek. W trybie pilnym wykonano tomografię komputerową głowy, w której nie stwierdzono odchyłań. Zapis encefaloelektrograficzny mieścił się w granicach normy.

Pogłębiały się zaburzenia elektrolitowe – wystąpiły: ostra głęboka hiponatremia (Na 103 mmol/l), hipokaliemia (K 3,2 mmol/l) oraz głęboka hipokalcemia (stężenie wapnia zjonizowanego Ca^{2+} 0,64 mmol/l). W dobowej zbiorce moczu stężenie Na wynosiło 105 mml/l (74 mmol/24 h), K 31,5 mmol/l (22 mmol/24 h), Ca 10,4 mg/dl (73 mg/24 h). Wyniki wskazywały na nerkową przyczynę utraty jonów – rozpoznano ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek.

Ze względu na nieustępujące mimo leczenia objawy kliniczne, czerwone zabarwienie moczu mimo braku nieprawidłowości w osadzie moczu, utrzymujące się zaburzenia elektrolitowe mimo odpowiedniej suplementacji, utrzymującą się leukocytozę mimo antybiotykoterapii i braku innych cech zapalenia (stężenia CRP oraz prokalcytoniny w granicach normy), trudną kontrolę ciśnienia tętniczego, małą osmolalność surowicy (169 mOsm/kg mc. [N 280–310 mOsm/kg mc.]) i moczu (1,015 g/l [N 1,016–1,022 g/l]), brak odchyłań w badaniach hormonalnych (stężenia kortyzolu, prolaktyny,

hormonu tyreotropowego, tyroksyny, trijodotyroniny), negatywny wywiad w kierunku choroby alkoholowej oraz negatywne badania w kierunku chorób autoimmunologicznych, przeciwciał przeciwjądrowych (*anti-nuclear antibodies* – ANA), przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (*double strain DNA antibodies* – dsDNA), przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) wysunięto podejrzenie ostrej porfirii przerywanej jako podstawowej choroby pacjentki.

W celu weryfikacji trafności rozpoznania oznaczono stężenie wydalanego z moczem kwasu delta-aminolewulinowego (34 mg/l [N 0–8 mg/l]) oraz stężenie i widmo fluorescencji porfiryn całkowitych we krwi (5,2 µg/dl [N <2 µg/dl] metodą wysokorozdzielczej chromatografii cieczowej (*high-performance liquid chromatography* – HPLC). Badania wykonano w laboratorium w Berlinie. Wartości badane były zwiększone względem normy. Ostatecznie rozpoznano ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek w przebiegu ostrej przerywanej porfirii oraz urosepse *Klebsiella pneumoniae* (ESBL +). Zastosowane leczenie objawowe glukozą, konwersja podawanych leków dopuszczonych do stosowania u chorych na porfirię oraz celowana antybiotykoterapia doprowadziły do poprawy stanu ogólnego pacjentki. Parametry zapalne, nerkowe, enzymy wątrobowe, stężenia elektrolitów i badania ogólne moczu uległy normalizacji. Rozpoczęto intensywną rehabilitację. Rozpoznanie choroby ustalono w ciągu 28 dni od pierwszego zgłoszenia się chorej do kliniki. Pacjentkę przekazano pod dalszą opiekę i pogłębienie diagnostyki do Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. Aktualnie chora pozostaje po stałą ambulatoryjną opieką Poradni Nefrologicznej z powodu występowania epizodów zaostrzeń niewydolności nerek, co związane jest z rzutami choroby podstawowej.

Omówienie

Ostra porfiria przerywana jest najczęstszą dziedziczną postacią porfirii – występuje z częstością 1–2/100 000 osób w Europie, z wyjątkiem Szwecji, gdzie ze względu na „efekt założyciela” jest częstsza (1/10 000 osób) [6,7].

Pierwsze objawy choroby występują dość późno, bo między 15. a 45. rokiem życia. Jednak nawet 80–90% chorych, ze względu na zmienną penetrację zmutowanego genu odpowiedzialnego za chorobę, nie musi prezentować żadnych objawów [8,9]. Dotyczy to zwłaszcza mężczyzn, w mniejszym stopniu narażonych na czynniki porfiryngenne, takie jak zaburzenia hormonalne stymulujące napady porfirii [10,11]. Także w przedstawionym przypadku przyczyną ujawnienia się choroby mogły być zaburzenia hormonalne spowodowane odstawieniem doustnej antykoncepcji, a efekt dodatkowo

wzmocniony został przez zakażenie układu moczowego i początkowo zastosowaną antybiotykoterapię (ciprofloksacynę i ceftriakson). Objawy nie tylko pojawiły się typowo dla ostrej postaci choroby – nagle, ale też były dla niej charakterystyczne. Dominował ból brzucha, wystąpiły nudności i wymioty, osłabienie, bóle mięśniowe, tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego, drgawki, niedowład kończyn oraz zaburzenia adaptacyjne natury psychiatrycznej. Mimo tego, wydawałoby się specyficznie, obrazu klinicznego [12] nie są to objawy patognomiczne dla tej jednostki chorobowej. Ponadto pojawiły się one w różnym nasileniu oraz w różnych odstępach czasowych w przebiegu choroby, co znacznie utrudniło rozpoczęcie wczesnej celowanej diagnostyki i ustalenie trafnego rozpoznania. Te zaś są konieczne, by zwiększyć efektywność leczenia [13]. W przedstawionym przypadku rozpoznanie było opóźnione również ze względu na gwałtownie pogarszający się stan chorej – w pierwszej kolejności skupiono się na wyleczeniu postępującego zakażenia układu moczowego i wyrównaniu skrajnych zaburzeń elektrolitowych, zwłaszcza głębokiej hiponatremii, bardzo trudnej do opanowania bez zidentyfikowania jej przyczyny [14]. Dodatkowo mylące były nieprawidłowe wskaźniki wątrobowe, a zwłaszcza GGTP, wymuszające poszerzenie diagnostyki różnicowej również o chorobę alkoholową. Do końca niewyjaśnione pozostało zwiększenie aktywności kinazy keratynowej – prawdopodobnie wynikało ono z ogólnego wyczerpania organizmu w ostrej fazie choroby oraz, być może, towarzyszących temu zaburzeń elektrolitowych sprzyjających rabdomiolizie i w konsekwencji ostremu uszkodzeniu cewek nerkowych.

W literaturze analizowane są różne teorie dotyczące związku porfirii z ostrym cewkowo-śródmiąższowym uszkodzeniem nerek [15]. Dominuje jednak pogląd, że najważniejszym czynnikiem wpływającym na tę zależność jest nadciśnienie stymulowane w napadzie porfirii w mechanizmie wazospazmu [4,16]. Tak też mogło być w przedstawionym przypadku. Innym elementem wpływającym na występujące zaburzenia elektrolitowe jest neurologiczne uszkodzenie czynności podwzgórze i nieadekwatne wydzielanie wazopresyny. Hiponatremię mogą nasilać wymioty i inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe [19].

W diagnostyce porfirii najistotniejszy jest czas, a także wzięcie pod uwagę tej rzadkiej choroby w diagnostyce różnicowej wraz z innymi jednostkami będącymi przyczynami „ostrego brzucha”: infekcjami dróg moczowych, chorobami neurologicznymi i psychiatrycznymi, autoimmunologicznymi, endokrynologicznymi, ginekologicznymi, chorobą alkoholową oraz innymi rodzajami porfirii. Ważne jest zatem dokładne zbadanie podmiotowe pacjenta w celu zidentyfikowania ewentualnych czynników porfiryngennych (zakażeń, leków, endo-/egzogennych steroidowych, hormonów płciowych, alkoholu,

diety ubogokalorycznej czy niedawno przebytej operacji), badanie przedmiotowe oraz celowana diagnostyka. Powinna ona obejmować konsultację chirurgiczną, badanie elektrokardiograficzne (tachyarytmie), badanie radiologiczne – przeglądowe jamy brzusznej (widoczne poziomy płynu) oraz badania laboratoryjne: krwi (hiponatremia, hipomagnezemia, leukocytoza, widmo porfiryn w osoczu), moczu (czerwone zabarwienie moczu i zwiększenie stężenia PBG oraz ALA w trakcie napadu), enzymatyczne (zmniejszenie aktywności deaminazy PBG w erytrocytach, leukocytach bądź fibroblastach skóry w okresie międzynapadowym), gdzie dwa ostatnie badania stanowią niezbędne kryteria do rozpoznania porfirii [13,17,18]. Najistotniejsze dla lekarza praktyka jest zwrócenie uwagi na występowanie swoistego objawu – ciemnobrunatnego zabarwienia moczu, pojawiającego się pod wpływem światła słonecznego. Prosty test pozwala na wyeliminowanie podejrzenia porfirii oraz skłania do wykonywania bardziej czułych i swoistych testów potwierdzających. Podobne problemy zostały przedstawione w pracy z 1998 roku, opublikowanej w „Polskim Merkuriuszu Lekarskim”, pochodzącej z ośrodka macierzystego [20]. Ze względu na dużą zmienność objawów w okresie międzynapadowym należy zawsze jednoznacznie potwierdzić rozpoznanie badaniami genetycznymi wykrywającymi specyficzne mutacje [18]. Niestety nie wszystkie oznaczenia można wykonać w każdym laboratorium przyszpitalnym, dlatego w celu dalszej szczegółowej diagnostyki i leczenia, jak to było również w opisanym przypadku, należy kierować chorych do ośrodków referencyjnych. W Warszawie takim ośrodkiem jest Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Podsumowanie

Ostra cewkowo-śródmiażdżowa niewydolność nerek nie jest najczęstszą formą manifestacji klinicznej ostrej porfirii przerywanej. Zapewne dlatego również porfirią często nie jest brana pod uwagę w różnicowaniu w przypadku rozpoznania ostrej cewkowo-śródmiażdżowej niewydolności nerek. Jest to jednak istotne, ponieważ rokowanie w tej chorobie jest tym lepsze, im szybciej rozpocznie się diagnostykę w tym kierunku, im wcześniej ustali się rozpoznanie i włączy odpowiednie leczenie, tak jak w przedstawionym przypadku. Objawem, który powinien budzić niepokój lekarza, jest czerwono-brunatna barwa moczu narażonego na działanie promieniowania słonecznego.

Badanie oznaczenia kwasu delta-aminolewulinowego oraz porfiryn wykonano w Centralnym Laboratorium w Berlinie za pośrednictwem Laboratorium Synevo Polska.

Piśmiennictwo

1. Grandchamp B. Acute intermittent porphyria. *Semin Liv Dis*, 1998; 18 (1): 17–24
2. Marsden JT, Chowdhury P, Wang J, et al. Acute intermittent porphyria and chronic renal failure. *Clin Nephrol*, 2008; 69 (5): 339–346
3. Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: Pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liv Dis*, 1998; 18 (1): 43–52
4. Laiwah AA, Mactier R, McColl KE, et al. Early-onset chronic renal failure as a complication of acute intermittent porphyria. *Q J Med*, 1983; 52 (205): 92–98
5. Unzu C, Sampedro A, Sardh E, et al. Renal failure affects the enzymatic activities of the three first steps in hepatic heme biosynthesis in the acute intermittent porphyria mouse. *PLoS One*, 2012; 7 (3): e32978
6. Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis*, 2013; 36 (5): 849–857
7. Floderus Y, Shoolingin-Jordan PM, Harper P. Acute intermittent porphyria in Sweden. Molecular, functional and clinical consequences of some new mutations found in the porphobilinogen deaminase gene. *Clin Genet*, 2002; 62 (4): 288–297
8. Bissell MD, Wang B. Acute hepatic porphyria. *J Clin Trans Hepat*, 2015; 3 (1): 17–26
9. With TK. Hereditary hepatic porphyrias. Gene Penetration, Drug Sensitivity and Subdivision in the Light of Systematic Family Studies. *Acta Med Scand*, 1969; 186 (1–6): 117–124
10. Whatley SD, Badminton MN. Acute intermittent porphyria. *GeneReviews*® University of Washington, Seattle 1993–2015; Initial Posting: September 27, 2005; Last Update: February 7, 2013
11. Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005; 19 (2): 235–249
12. Kuo HC, Huang CC, Chu CC, et al. Neurological complications of acute intermittent porphyria. *Eur Neurol*, 2011; 66: 247–252
13. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*, 2010; 375: 924–937
14. Gross P. Treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int*, 2001; 60 (6): 2417–2427
15. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med*, 1994; 236: 169–175
16. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med*, 2000; 248 (4): 319–325
17. Hindmarsh JT, Oliveras L, Greenway DC. Biochemical differentiation of the porphyrias. *Clin Biochem*, 1999; 32: 609–619
18. Kauppinen R, Fraunberd M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem*, 2002; 48 (11): 1891–1900
19. Wilson J, deRoij F. Gastrointestinal neurologic and psychiatric of acute porphyria. *Ethifarma Nederland BV, Assen* 1995
20. Żelichowski G, Sosnowska A, Tymowicz J, et al. Ostra porfirią przerywana: problemu diagnostyki klinicznej i laboratoryjnej. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 1998; 5 (29): 295–297