

Otillfredsställande smärtbehandling vid attack av akut intermittent porfyri

Vasodilatation alternativ om smärtorna är förenliga med intestinal angina

■ Akut intermittent porfyri (AIP) är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom som orsakas av en 50-procentigt nedsatt funktion av det tredje enzymet i hemsyntesen – porfobilinogen-deaminas, PBGD.

Den högsta prevalensen av akut intermittent porfyri finns i vårt land, och det beror på de fyra nordliga landstingen där det finns 468 patienter med DNA-verifierad akut intermittent porfyri på en miljon invånare (Norrbotten har 60 procent av patienterna, Västerbotten 33 procent, Västernorrland och Jämtland 7 procent).

Manifest akut intermittent porfyri föreligger när patienten haft minst en attack, och latent akut intermittent porfyri hos patienter som aldrig haft någon attack.

Det första, vanligaste och svåraste symtomet vid attack av akut intermittent porfyri är magsmärtorna, som är intensiva och i regel varar en vecka. De hör till de svåraste smärtor vi känner till. Peritonitretning finns inte. Orsaken till magsmärtorna är okänd, den har rönt anmärkningsvärt föga intresse och kallas i litteraturen allmänt för autonom störning utan något kliniskt underlag för detta.

Förutom magsmärtorna föreligger vid svåra attacker ibland påtagliga elektrolytrubbningar, som är potentiellt allvarliga (hyponatremi och hypomagnesemi) och kan ge neurologiska skador eller risk för hjärtstillestånd.

Olämpliga läkemedel har länge dominerat som utlösande orsak till attack, men kunskapen om den risken är numera god i övre Norrland. Den dominerande orsaken numera är stress av olika slag. Attacker i anslutning till menstruationer är vanliga och ofta svåra. De kan ofta förhindras eller lindras med anovulationsbehandling med gonadotropinagonist eller p-piller. P-piller är vanligt hos fertila kvinnor med akut intermittent porfyri, men risker finns för att de kan utlösa attacker.

Nedan beskrivna patient kan visa på en möjlig orsak för magsmärtorna. En mer utförlig beskrivning finns i *Journal of Internal Medicine* [1].

Fallbeskrivning

Fallet rör en kvinna som hade sin första attack av akut intermittent porfyri vid 19 års ålder. Diagnos ställdes med hjälp av Ery-PBGD, U-ALA (delta-aminolevulinsyra), U-PBG (porfobilinogen) och DNA-analys [1]. Bortsett från attacker var hon frisk.

Vid 26 års ålder blev menstruationerna oregelbundna. At-

SAMMANFATTAT

Det första, vanligaste och svåraste symtomet vid attack av akut intermittent porfyri är magsmärtorna, som är intensiva och i regel varar en vecka. De hör till de svåraste smärtor vi känner till. Peritonitretning föreligger inte. Orsaken till magsmärtorna är okänd, och den har rönt anmärkningsvärt föga intresse.

Vid svåra attacker förekommer ibland påtagliga elektrolytrubbningar som är potentiellt allvarliga (hyponatremi och hypomagnesemi) och kan ge neurologiska skador eller risk för hjärtstillestånd.

I samband med svår attack kan skador i olika delar av kroppen förenliga med ischemi inträffa.

Den nuvarande behandlingen av svåra magsmärtor vid attack är otillfredsställande. Vasodilatation skulle kunna vara en bättre åtgärd.

tackerna blev svårare; smärtbehandling med morfin hade föga effekt. Inte heller glukos eller hem hade någon effekt (dessa medel påverkar den patologiska hemsyntesen genom att hämma regleringsenzymet ALA-syntas). Efter 50 attacker remitterades hon till Umeå för ställningstagande till behandling med gonadotropinagonisten buserelin. U-ALA var 512 $\mu\text{mol/l}$ (normalvärde <45) och U-PBG 584 $\mu\text{mol/l}$ (normalvärde <11). S-magnesium var lätt nedsänkt (0,66 mmol/l, normalvärde =0,70–1,00) vilket behandlades.

Polycystiskt ovarialsyndrom diagnostiserades kliniskt på grund av oregelbundna menstruationer de senaste åren, hirsutism och akne. Diagnosen fastställdes genom ultraljud (polycystiska ovarier), ökning av S-androstenedian och en abnorm LH/FSH-kvot (luteiniserande hormon/follikelstimulerande hormon). Buserelin hade god effekt. Attackerna fortsatte, men med mindre smärtor och kvinnan kunde gå tillbaka till sitt arbete.

Vid 31 års ålder togs hon in på sjukhuset i hemorten med svåra buksmärtor. Emellertid så svarade magsmärtorna inte

II Fakta 1

Några ämnen som kan orsaka intestinal vasospasm

Förhöjda värden av ALA och PBG [9]

Katekolaminer [10]

Vasopressin och angiotensin [11]

Intraluminala pankreasproteaser [12]

Histamin [13]

som vanligt på behandlingen och laboratorieprov visade låga värden för S-natrium, S-kalium och S-albumin. På åttonde dagen tillstötte en uttalad laktacidosis, trots god syrsättning och god perifer värme. Samma dag återupplivades kvinnan två gånger från hjärtstillestånd, men vid ett nytt sådant dagen därpå kunde hon inte återupplivas.

Obduktionen visade en svart, nekrotisk, 20 cm lång del av ileum och cystiska ovarier bilateralt, men i övrigt inga påtagliga förändringar. Inga tecken på demyelinisering påvisades i perifera nerver eller i hjärnan.

Samband med polycystiskt ovarialsyndrom?

Intestinala infarkter är vanligen orsakade av ateroskleros med trombos eller embolism hos äldre patienter. Denna patient var ung och det fanns inga tecken på vare sig ateroskleros eller embolism vid obduktionen.

Hennes akut intermitterent porfyri var svår, troligen beroende på den störda hormonbalansen på grund av hennes polycystiska ovarialsyndrom. Denna sjukdom har tidigare beskrivits vara associerad till diabetes, lipidstörningar och andra kardiovaskulära riskfaktorer. Emellertid, i en nationell långtidsuppföljning av 786 kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom fanns ingen påtaglig ökning av sådana faktorer. En möjlig förklaring är att kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom kan vara skyddade från vaskulära sjukdomar på grund av ökad östrogenproduktion under anovulatoriska perioder. Dessutom hade ingen av dessa kvinnor intestinala gangrän [2]. Det talar emot att polycystiskt ovarialsyndrom kan vara en riskfaktor för intestinala gangrän.

Vasospasm

Orsaken till gangrän hos denna patient kan ha varit vasospasm, vilket har diskuterats i litteraturen sedan mer än 70 år. Det finns många rapporter om attacker av akut intermitterent porfyri med kardiella, cerebrala och oftalmologiska skador. Jag har själv sett vasospasm, blödningar i ögonbottnar och övergående synnedgång (som mest uttalad var visus 0,1 bilateralt) på patient med svår attack. Hypotesen om vasospasm vid cerebrala skador är baserad på morfologi (obduktion, magnettomografi) och förenlig med ischemiska hjärnskador [3-7].

Dessa skador utvecklas snabbt, ofta samtidigt i olika organ vilket ytterligare talar för en vaskulär mekanism.

Nyligen publicerades en fallrapport om en 28-årig man som i en attack av akut intermitterent porfyri utvecklade ett tarmgangrän och avled [8]. Något ytterligare fall känner jag inte till, och har inte heller hittat något sådant på Medline.

En av orsakerna till vasospasm kan vara att under attack av akut intermitterent porfyri sker en höjning av katekolaminconcentrationen med upp till tio gånger [9]. En annan hypotes har varit att de förhöjda värdena av ALA och PBG vid attack orsakar vasospasm [10], men underlaget är fortfarande oklart. Flera experimentella studier av intresse har visat tänkbara orsaker till intestinal vasospasm. Ökning av vaso-

pressin och angiotensin beskrivs som en möjlig orsak [11], intraluminala pankreasproteaser är viktiga för den snabba utvecklingen av skador på grund av mukosal reperfusion [12] eller ökad histaminutsöndring [13]. Förmodligen kan bakgrunden vara multifaktoriell.

Mätning av dessa markörer vid attack av akut intermitterent porfyri har aldrig gjorts, men bör göras.

Otillräcklig smärtbehandling

Behandlingen av svåra magsmärtor under attack är, enligt min mening, för närvarande otillfredsställande. Den nuvarande behandlingen är morfin och andra analgetika som ofta är utan effekt. Infusioner med glukos eller hemarginat är en logisk och ofta effektiv behandling, men förbättringen kommer inte förrän efter 2-6 dagar [14, 15]. Med andra ord, vi behöver bättre smärtstillande medel för attacken, vilket primärt innebär forskning för smärtmekanismen under attack av akut intermitterent porfyri.

Med tanke på de beskrivna patienterna (den här beskrivna och den i referens 8) kanske även kirurg ska konsulteras vid svåra attacker av akut intermitterent porfyri.

Möjlig behandling

Vi behöver mer erfarenheter om intestinal angina, med hjälp av noninvasiva och invasiva metoder, för att kunna studera funktionen av den arteriella och viscerala cirkulationen under attacker av akut intermitterent porfyri.

Om orsaken till magsmärtorna är vasospasm så är det logiskt med kärlvidgande behandling. En möjlig sådan vore nitroglycerininfusioner, som har klara fördelar: Metoden finns redan i kliniskt bruk, på kardiologavdelningar och intensivvårdsavdelningar, för patienter med koronarinsufficiens där behandlingen ges under kontinuerlig blodtrycks kontroll, och motsvarande behandling är förmodligen tämligen ofarlig på de patienter som oftast har sina attacker av akut intermitterent porfyri i yngre år och i regel är hjärtfriska.

Referenser

1. Lithner F. Could attacks of abdominal pain in cases of acute intermitterent porphyria be due to intestinal angina? *J Intern Med* 2000; 247: 407-9.
2. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581-6.
3. DeFrancisco M, Saavino PJ, Schatz NJ. Optic atrophy in acute intermitterent porphyria. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 221-4.
4. Jaffe NS. Acute porphyria associated with retinal haemorrhages and bilateral oculomotor nerve palsy. *Am J Ophthalmol* 1950; 33: 470-2.
5. Kupferschmidt H, Bont A, Schnorf H, Landis T, Walter E, Peter J et al. Transient cortical blindness and bioccipital brain lesion in two patients with acute intermitterent porphyria. *Ann Intern Med* 1995; 123: 598-600.
6. King PH, Bragdon AC. MRI reveals multiple reversible cerebral lesions in an attack of acute intermitterent porphyria. *Neurology* 1991; 41: 1300-2.
7. Lai CW, Hung TP, Lin WS. Blindness of cerebral origin in acute intermitterent porphyria. Report of a case and postmortem examination. *Arch Neurol* 1977; 34: 310-2.
8. Budhoo MR, Mitchell S, Roberts I, Eddlestone J, MacLennan I. Sickle cell trait and acute intermitterent porphyria. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 130-1.
9. Schley G, Bock KD, Hocevar D, Merguet P, Rausch-Stroomann JG, Schröder E. Hochdruck und Tachykardie bei der akuten intermitterenden Porphyrie. *Klinische Wochenschrift* 1970; 48: 36-42.
10. Laiwah AA, Mactier R, McColl KE, Moore MR, Goldberg A. Early-onset chronic renal failure as a complication of acute intermitterent porphyria. *QJM* 1983; 52: 92-8.
11. McNeill JR, Stark RD, Greenway CV. Intestinal vasoconstriction

- after hemorrhage: roles of vasopressin and angiotensin. *Am J Physiol* 1970; 219: 1342-7.
12. Montgomery A, Borgström A, Haglund U. Pancreatic proteases and intestinal mucosal injury after ischemia and reperfusion in the pig. *Gastroenterology* 1992; 102: 216-22.
13. Boros M, Kaszaki J, Nagy S. Oxygen free radical-induced histamine release during intestinal ischemia and reperfusion. *Eur Surg Res* 1989; 21: 297-304.
14. Doss M, Verspohl F. The »glucose effect« in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria. *Klinische Wochenschrift* 1981; 59: 727-35.
15. Mustajoki P, Tenhunen R, Pierach C, Volin L. Heme in the treatment of porphyrias and hematological disorders. *Semin Hematol* 1989; 26: 1-9.

SUMMARY

Unsatisfactory pain treatment in attacks of acute intermittent porphyria; vasodilation an alternative if the pains are shown to be the pains of intestinal angina

Folke Lithner

Läkartidningen 2001; 98: 942-4

Abdominal pain is by far the most serious symptom in attacks of acute intermittent porphyria (AIP). Its cause is unknown. This case suggests visceral ischemia as a possible cause of the abdominal pain. A 31-year-old woman with recurrent bouts died during an attack; the autopsy revealed a 20 cm necrotic gangrene in the ileum. A protracted intestinal vasospasm could have been the immediate cause of death. The question as to whether intestinal angina could be the cause of abdominal pain in acute intermittent porphyria is discussed.

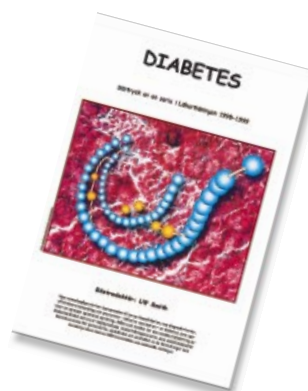
Correspondence: Folke Lithner, Dept of Family Medicine, University of Umeå, SE-901 85 Umeå, Sweden (folke.lithner@medicin.umu.se)

Särtryck

Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker