

# Неврологические проявления острых порфирий



Руина Екатерина Андреевна  
Кафедра неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ  
2016

# Порфирия определение

- **Порфи́рия** или порфириновая болезнь (греч Порφύριος — «багряный», «пурпурный») — наследственное нарушение пигментного обмена с повышенным содержанием порфиринов в крови и тканях и усиленным их выделением с мочой и калом.

# Первое описание

- Первый случай порфирии описан Гиппократом
- У молодой женщины из греческого острова Тасос отмечались сильнейшие боли, заставлявшие ее кричать, тяжелые парезами и выделение мочи красного цвета



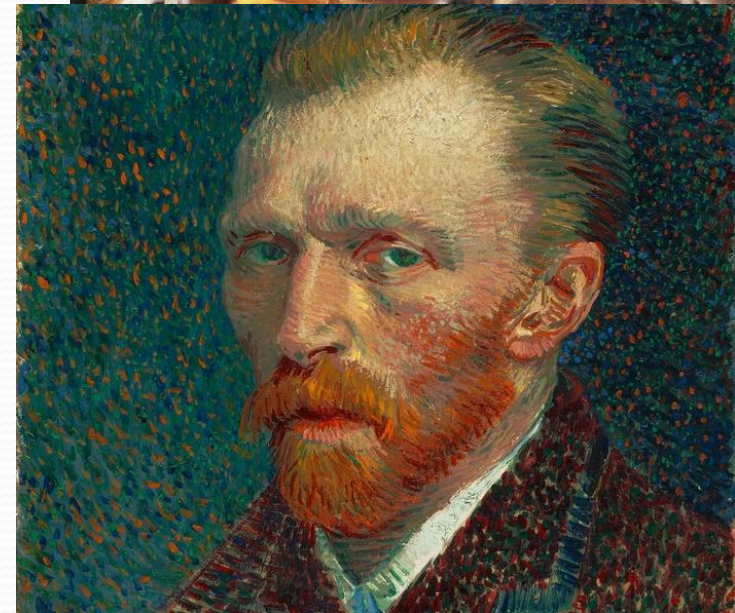
# История

- В средние века встречалось часто в Швеции и Швейцарии, миф о вампирах
- Из книги Марка Фалкирка:.. "порфирия", симптомами которой являются упадок сил, побледнение кожи и светобоязнь. Затем кожа истончается и начинает гнить, покрываться язвами и рубцами, слизистая десен и внутренней части губ лопаются, начинает кровоточить и обнажает корни зубов. Многие века больных этой болезнью принимали за вампиров и оборотней, пытали и казнили.



# История

- “Пурпурная тайна: гены, безумие и королевские дома Европы”
- ОПП страдал король Англии Георг III 1738-1820 (дед королевы Виктории), причина его безумия
- Заболевание перестало встречаться только после царствования королевы Виктории (1819-1901)
- Винсент Ван Гог



# Эпидемиология острых порфирий

- Острые порфирии не являются эндемичными заболеваниями и с приблизительно одинаковой частотой встречаются во всех регионах земного шара. Чаще болеют женщины фертильного возраста
  - Поздняя кожная порфирия: 15-20 : 100000 (приведена для сравнения)
  - Острая перемежающаяся порфирия: 5-10 : 100000
  - Наследственная копропорфирия: 3-5 : 100000
  - Вариетатная порфирия: 2-3 : 100000

# Эпидемиология порфирий

1. *Климатические условия – тропические широты (формы с фотодерматозом);*
2. *Этнические, культурные традиции (избыточное потребление алкоголя, близкородственные браки);*
3. *Географические изоляты (в труднодоступных населенных пунктах)*

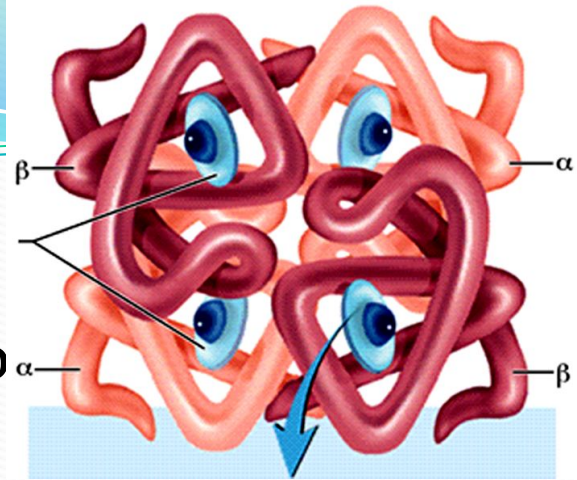
Эффекты основателя: высокая частота ОППна севере Швеции и нескольких мутаций ВП среди белого населения ЮАР.

1955-1959 4000 человек в Турции употребление гексахлорбензола, фунгицид проростки пшеницы

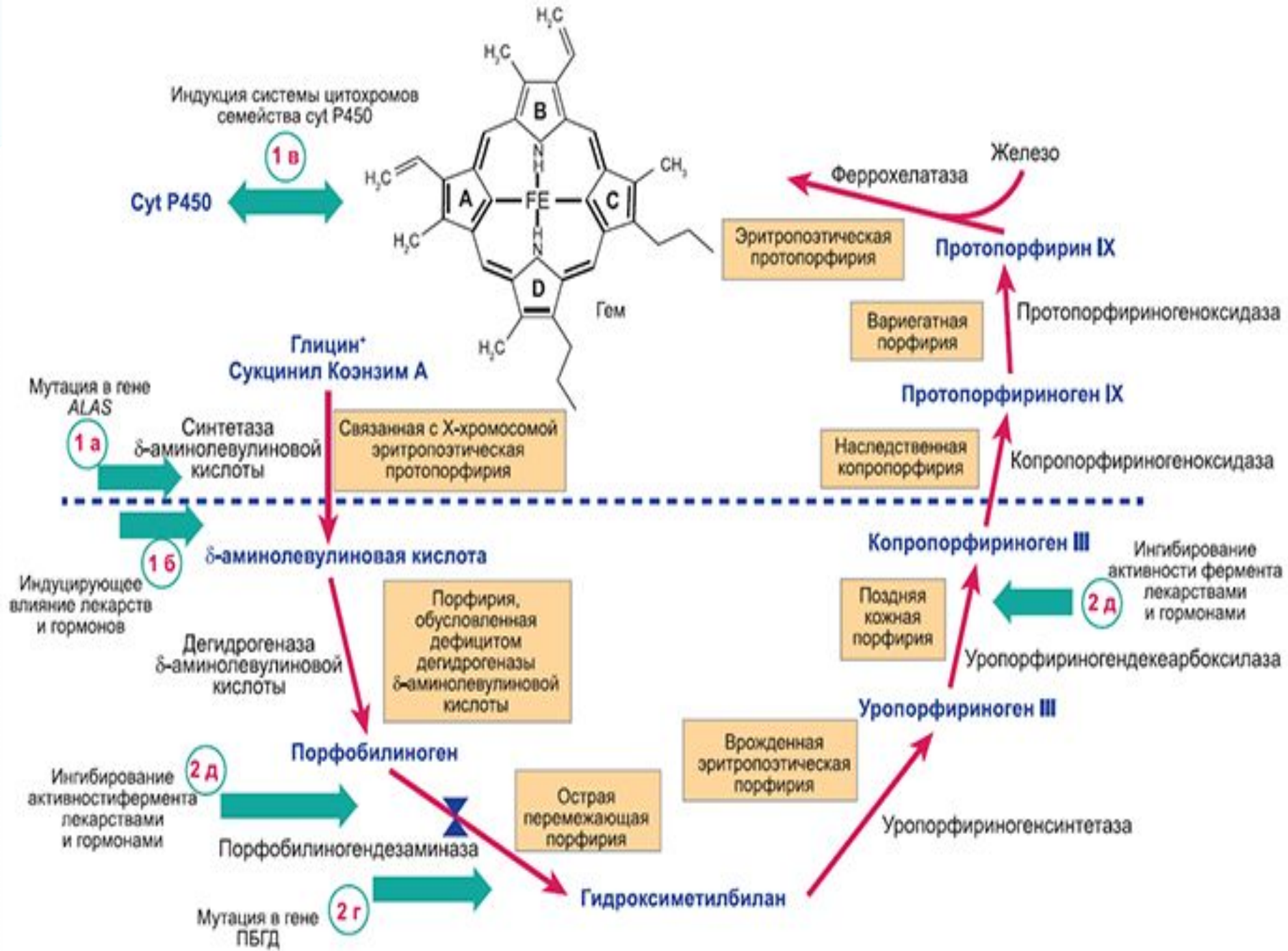


# Этиология и патогенез

- Нарушения в цикле биосинтеза гема – комплексного соединения двухвалентно железа с порфирином.
- Генетически обусл. снижение или отсутствие активности определённого фермента в цепи биосинтеза гема; избыточное накопление продуктов порфиринового обмена перед ступенью, где находится дефектный энзим.
- При токсических концентрациях проявляется клиника болезни. Гены ферментов расположены на разных хромосомах и не имеют групповой сцепленности.
- Снижение активности фермента до 50% от нормы не имеет проявлений.



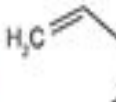




Индукция системы цитохромов семейства *cyt* P450

Cyt P450

1в



Гем

Мутация в гене *ALAS*

1а

Синтетаза δ-аминолевулиновой кислоты

δ-аминолевулиновая кислота

Связанная с X-хромосомой эритропоэтическая протопорфирия

Индукция влиянием лекарств и гормонов

1б

Дегидрогеназа δ-аминолевулиновой кислоты

Порфирия, обусловленная дефицитом дегидрогеназы δ-аминолевулиновой кислоты

Ингибирование активности фермента лекарствами и гормонами

2д

Порфобилиногендезаминаза

Порфобилиноген

Острая перемежающаяся порфирия

Врожденная эритропоэтическая порфирия

Мутация в гене ПБГД

2г

Гидроксиметилбилан

Уропорфириноген III

Копропорфириноген III

Поздняя кожная порфирия

Ингибирование активности фермента лекарствами и гормонами

2д

Уропорфириногендекаребоксилаза

Наследственная копропорфирия

Копропорфириногеноксидаза

Протопорфириноген IX

Вариегатная порфирия

Протопорфириногеноксидаза

Протопорфирин IX

Эритропоэтическая протопорфирия

Феррохелатаза

Железо

# Формы порфирии

Место синтеза гемоглобина, в которых проявляются «ошибки» метаболизма.

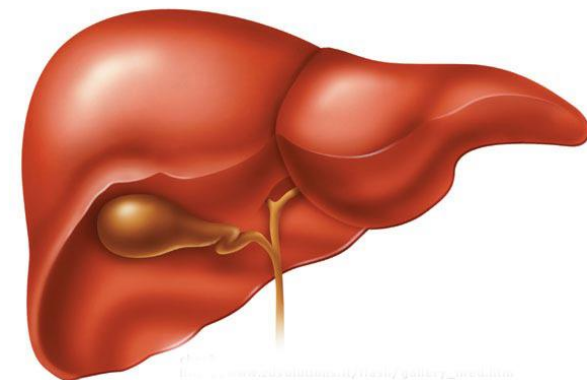
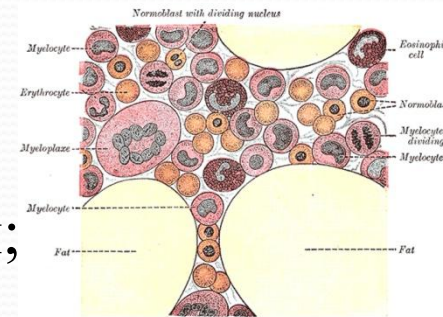
- Первичное нарушение в печени (печеночная порфирия ) или в костном мозге (эритропоэтическая порфирия )

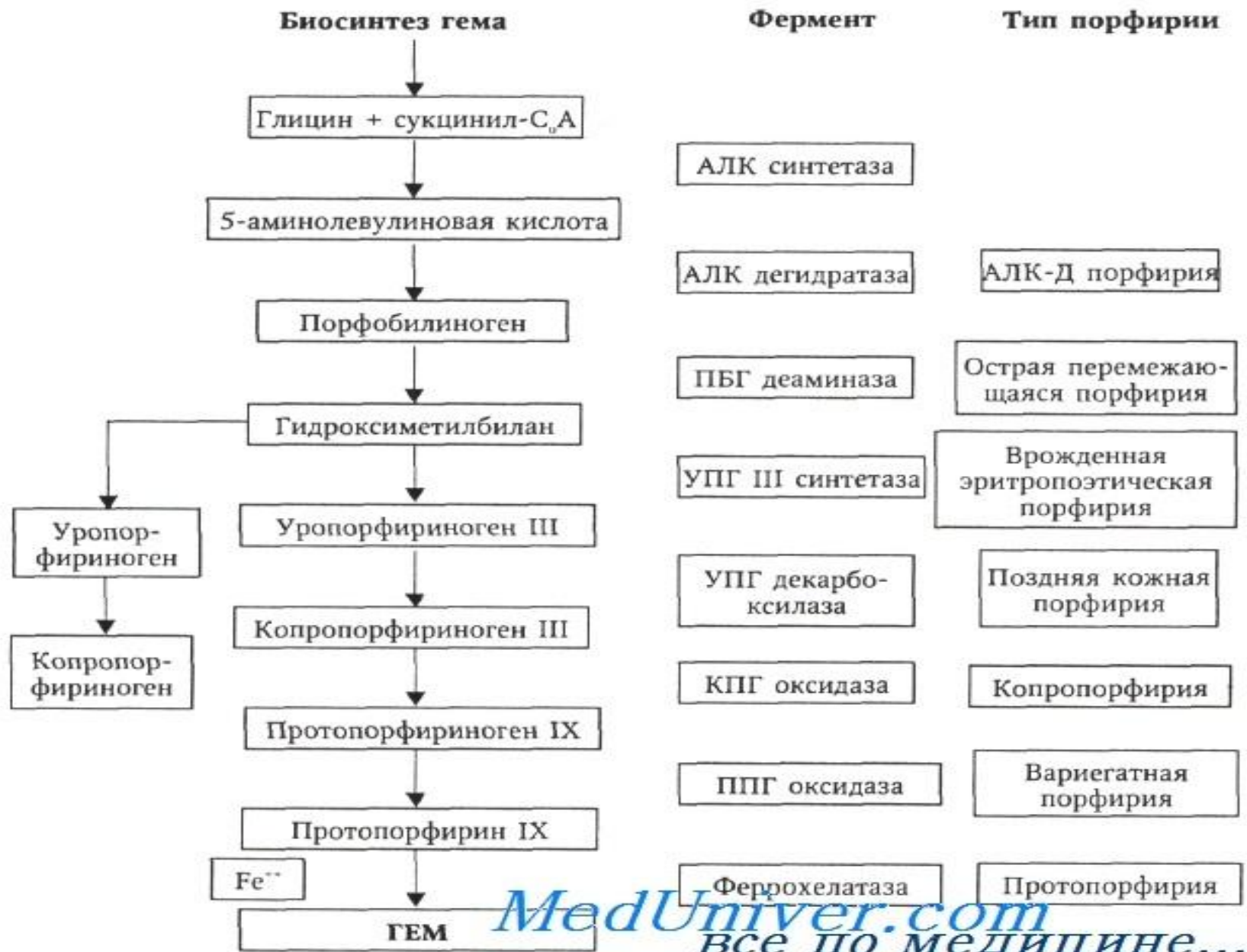
- **Эритропоэтические порфирии:**

эритропоэтическая уропорфирия,  
эритропоэтическая протопорфирия  
эритропоэтическая копропорфирия;

- **Печёночные порфирии—**

острая перемежающаяся порфирия,  
копропротопорфирия,  
вариегатная порфирия,  
урокопорфирия (поздняя кожная порфири





Тип порфирии	Тип ауто-сомного наследования	Дефектный фермент/локализация гена (хромосома)	Активность фермента, % *		Экскретируемый порфиринопредшественник	Путь экскреции	Основной тканевой источник
			гетерозиготы	гомозиготы			
АЛК-Д	рецессивный	АЛК дегидратаза/9	<41	<1-7,5	АЛК, копропорфирин	моча	печень
Острая перемежающаяся	доминантный	ПБГ деаминаза/11	50	1-17	ПБГ, АЛК	моча	печень
Врожденная эритропоэтическая	рецессивный	УПГ III синтетаза/10	50	<2-20	уропорфирин I	моча	костный мозг
Поздняя кожная	доминантный	УПГ декарбоксилаза/1	50	3-27	уропорфирин I + III, 7-СООН порфирин	моча	печень
Копропорфирия	доминантный	КПГ оксидаза/3	50	2-10	копропорфирин, ПБГ, АЛК	кал, моча	печень
Вариегатная	доминантный	ППГ оксидаза/1	50	0-20	протопорфирин, ПБГ, АЛК	кал, моча	печень
Протопорфирия	не установлен	феррохелатаза/18	20-50	<10	протопорфирин	кал	костный мозг

MedUniver.com  
Все по медицине.

# Наследование порфирий

- Аутосомно - доминантный тип, кроме врожденной эритропоэтической порфирии (болезнь Гюнтера), наследуемой аутосомно – рецессивно
- У 125 больных ОПП обнаружено 77 различных мутаций в гене ПБГД: 27 миссенс-мутаций, 8 нонсенс-мутаций, 12 микроделеций, 1 микроинсерция, 29 мутаций сплайсинга, из них 47 являются новыми и ранее в мировой популяции не встречались. Такие данные говорят о гетерогенности ОПП в России.
- Наиболее распространенными оказались 5 мутаций: 53delT, Arg173Trp, Gly111Arg, Arg149Term и Cys247Arg

# Неврологические расстройства встречаются при 4 формах порфирии

- 1. ОПП (повышение ПБГ и АЛК)
- 2. Вариегатная порфирия увеличения копропротопорфиринов в кале в десятки и сотни раз
- 3. Копропорфирия увеличение экскреции только копропорфирина с калом

Для 2 и 3 характерны кожные изменения

- 4. Плюмбопорфирия, связанное с дефицитом АЛК-дегидратазы – резкое увеличение экскреции АЛК при нормальном ПБГ (имитирует отравление свинцом)

	Эритропоэтические порфирии		Печеночные порфирии		
	Эритропоэтическая уропорфирия	Эритропоэтическая протопорфирия	Поздняя кожная порфирия	Вариетатная порфирия	Острая перемежающаяся порфирия
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный (семейная форма)	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Клиническая картина					
Фотосенсибилизация	Да	Да	Да	Да	Нет
Сыпь	Да	Да	Да	Да	Нет
Приступы боли в животе	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Неврологические и психические расстройства	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Лабораторные показатели					
Эритроциты					
Уропорфирин	+++	Н	Н	Н	Н
Копропорфирин	++	+	Н	Н	Н
Протопорфирин	(+)	+++	Н	Н	Н
Моча					
Порфобилиноген	Н	Н	Н	(+++)	(+++)
Уропорфирин	+++	Н	+++	(+++)	(+++)
Кал					
Протопорфирин	+	+++	Н	+++	Н

Уровень: Н — норма; + — слегка выше нормы; ++ — повышен; +++ — резко повышен; (+) — повышен у некоторых больных; (+++) — повышен во время обострения.

# Клиническая картина порфирий

Клиника	Эритропоэтическая	Поздняя кожная	Вариантная (↑копро-, протопорфин в кале)	ОПП (↑АЛК, ПБГ)	Копропорфирия (↑копропорфин в кале)	Плюмбопорфирия (↑АЛК, ПБГ норма)
---------	-------------------	----------------	--	-----------------	-------------------------------------	----------------------------------

Фотосенсибилизация	Да	Да	Да	Нет	Да	Нет
Сыпь	Да	Да	Да	Нет	Да	Нет
Боли в животе	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да
Неврологические и психические расстройства	Нет	Нет	Да (тяжелые)	Да (тяжелые)	Да	Да



Вид порфирии	Тип наследования	Дефектный фермент	Экскретируемый порфирин-предшественник	Путь экскреции
ОПП	Доминантный	ПБГ-дезаминаза	ПБГ, АЛК	моча
Вариегатная П	Доминантный	ППГ-оксидаза	Протопорфирин, ПБГ, АЛК	Кал, моча
Копропорфирия	Доминантный	КПГ-оксидаза	Копропорфирин, ПБГ, АЛК	Кал, моча
АЛК-дегидратазы (плюмбопорфирия)	Рецессивный	АЛК-дегидратаза	АЛК, копропорфирин	моча

# Порфириногенные факторы

При ОП реализовать генетическое носительство и спровоцировать клиническую манифестацию заболевания

1. Алкоголь
2. Лекарственные препараты (НПВС, барбитураты, цефалоспорины, сульфаниламиды и др.)
4. Менструальный цикл, беременность (у женщин)
5. Инсоляция
6. Бактериальные и вирусные инфекции (особенно CMV)
7. Гипогликемия



# Список препаратов, запрещенных при порфирии

**Анальгетики и НСВП:** амидопирин, анальгин, антипирин фенацетин бутадиион мефенаминовая к-та\* ортофен пироксикам пентазоцин

**Антигистаминные** дименгидрилат пипольфен тавегил

**Антидепрессанты** амитриптилин\* кломипрамин\* имипрамин мапротилин тразодон

**Транквилизаторы** альпразолам мепробамат нитразепам оксазепам\* флуразепам хлордиазепоксид  
**нейролептики** сульпирид тиоридазин

**АЭС** барбитураты дифенин карбамазепин гексамедин этосуксимид вальпроевая к-та\*

**Гипотензивные** клофелин метилдофа гидралазин каптоприл антагонисты кальция

**Диуретики** спиронолактон фуросемид\*

**Др.кардиологические** амиодарон коразол кордиамин

**Гастроэнтерологические** препараты алюминия метоклопрамин циметидин

**Антихолинэргические** скополамин

**Применяемые в пульмонологии** теофиллин бимегрид **эндокринологические**

Эстрогены прогестерон оральные контрацептивы андрогены бутамин хлопропамид

**Антибактериальные** альбуцид грамицидин доксициклин изониазид\* левомецетин налидиксовая танитрофураны\* рифампицин сульфаниламиды трихопол цефалоспорины\* эритромицин

**Противогрибковые** кетоконазол гризеофульвин

**Противомалярийные** хлорхин

**наркотические и миоплегические** барбитураты фторотан пропанидин хлороформ

**Местноанестетические** лидокаин

**Цитостатические** метотрексат циклофосфамид

**Другие** антигельминтные баклофен бетагистин кокаин никотинамид оксибутират натрия препараты спорыньи соединения ртути циннаризин этанол

# Абдоминальный синдром

- Необыкновенно сильные боли в животе, обусловленные парезом ЖКТ (80% больных с ОП) после воздействия порфириногенных факторов, часто первый симптом
- Локализация: нижняя часть живота слева
- Часто тошнота и рвота, запоры, редко сопровождается лихорадкой, лейкоциозом, перитонеальными знаками
- В патогенезе пареза ЖКТ - спазм м. сосудов, нарушение моторики пет. кишечника
- Проводимые операции значительно ухудшают прогноз (премедикация тиопента



# Поражение кожи

- *Повышенная светочувствительность кожных покровов связана с фотохимическими реакциями, спровоцированными порфиринами.*
- Избыток порфиринов в коже подвергается активному воздействию спектра солнечного излучения с длинами волн 400 – 410 нм, что приводит к образованию реактивных частиц, повреждающих клетки базальной мембраны.
- Чаще буллезный фотодерматит



# Нейрогуморальные нарушения

- Синдром неадекватной секреции АДГ – следствие избыточного накопления продуктов порфиринового обмена в гипофизе.
- Избыточная секреция АДГ  $\uparrow$  4.0 нг/л - снижение сывороточного натрия. При гипонатриемии ниже 120 ммоль/л появление общемозговой симптоматики.
- При дальнейшей прогрессии гипонатриемии - мозговая кома с риском летального исхода.

# Особенности осложнений при крайне тяжелом и фульминантном течении заболевания

*Острая дыхательная недостаточность.*

\*Парез дыхательной мускулатуры.

\*Обструкция дыхательных путей.

\*Альвеолярная недостаточность.

# Особенности осложнений при крайне тяжелом и фульминантном течении заболевания

## *Бульбарный синдром*

- носовой оттенок голоса – ринолалия, дизартрия, дисфагия, а также свисание мягкого нёба и отсутствие его подвижности при фонации



# Инфекционные осложнения

Через 1-2 месяца, в результате повышенного катаболизма мышечных белков происходит потеря массы тела на 6-15 кг, появляются нарушения функции тазовых органов, ослабление экскурсии грудной клетки и выраженный парез ЖКТ.

- Инфекции дыхательных путей.
- Инфекции мочевыделительной системы.
- Инфекции челюстно-лицевых пазух.
- Инфекции желудочно-кишечного тракта.
- Инфекции центральных венозных катетеров (ЦВК).

# *Хроническая почечная недостаточность*

- Цитотоксическое и вазоспастическое воздействие на нефрон избытка порфиринов и их предшественников.
- Транзиторная артериальная гипертензия с очень высокими цифрами артериального давления во время приступов ОП, сопровождающаяся патологическим вовлечением почечных артерий с последующим формированием артериоло-нефросклероза.
- Нефротоксичность продуктов катаболизма тканей (миоглобин и др.) вследствие полинейропатии, возникающей при тяжёлых атаках ОП

# Поражение нервной системы при порфириях. Патогенез.

1. *Периферическая ПНП*. Предшественники порфиринов, особенно ДАЛК нейротоксический эффект и приводят к аксональной сегментарной демиелинизации нервных стволов с нарушениями их проводимости
2. *Вовлечение вегетативной НС - следствие поражения абдоминальных вегетативных сплетений* ; спазм сосудов брыжейки и нарушением моторики кишечника.

Ослабление активности n. vagus приводит к преимущественному влиянию на ССС симпатического отдела – тахикардия до 160 в минуту!

Десятикратное увеличением экскреции катехоламинов и нарушение функции баро-рецепторов артериальных сосудов.

3. *Нарушение функции ЦНС – следствие токсического воздействия предшественников порфиринов на нейроны головного мозга и развития длительного спазма артериол.*

# Особенности полиневропатии при ОП

- Чаще развивается через 2 недели от начала приступа
- Парезы всегда симметричные и вовлекают в равной степени все конечности.
- В первую очередь поражаются проксимальные, а затем дистальные отделы конечностей.
- Болевая полиневропатия
- Парезы всегда имеют характер вялых.
- Парезы быстро прогрессируют без специфической терапии, направленной на подавление синтеза порфиринов.

# Осложнения тяжелой ПНП при порфирии

*Тромбоз венозного сосудистого русла вследствие замедления кровотока в паретичных конечностях, наряду с применением лекарственных препаратов, способствующих гиперкоагуляции (контрацептивы, препараты гема).*

*Образование кожно-мышечных дефектов (пролежней) с последующим их инфицированием в местах повышенного контакта кожных покровов с твёрдой поверхностью из-за нарушения микроциркуляции.*

*Формирование тугоподвижности связочного аппарата конечностей с анкилозированием преимущественно мелких суставов.*

*Развитие эритроцитопении и анемии (усугубляемой нарушенным биосинтезом гема),*

*Быстрая потеря мышечной массы, вызванная преобладанием в обмене веществ процессов катаболизма.*

# Психические нарушения

Структурное сходство АЛК и ПБГ с ГАМК и глутаматом – роль ложных медиаторов в коре мозга, лимбической системе, гипоталамусе

Депрессия, спутанное сознание, психомоторное возбуждение, галлюцинации, эпилептические припадки, коматозные состояния.

Ошибочный диагноз истерии



# Клинические варианты течения

1. Классическое, ступенчатое 85%
2. Атипичное 10% быстро прогрессирующее
3. Моносимптомное, пр. поведенческие нарушения.

# Менструало-ассоциированное течение ОП

- 45% от всех пациентов с ОП (безусловно, наиболее ярко представленных больными с ОПП) и имеет течение, провоцируемое циклической функцией яичников.
- Как правило, для течения ОП с таким и индуцирующим фактором характерны повторные эпизоды обострений.
- Повторные атаки, определяют плохой прогноз заболевания с формированием отсроченных осложнений и даже хронизацию болезни.

Крайне важная роль овариосупрессивной терапии в комплексном лечении ОП.



# Менструало-ассоциированное течение порфирии

- Если менструальные циклы часто (три и более раз в год) провоцируют атаки ОП, репродуктивную функцию необходимо подавлять, для чего используют оральные контрацептивы – Ригевидон, Овидон; ГнРГ- Золадекс, синарел; андрогены – сустанон, андриол; Овариоэктомия.



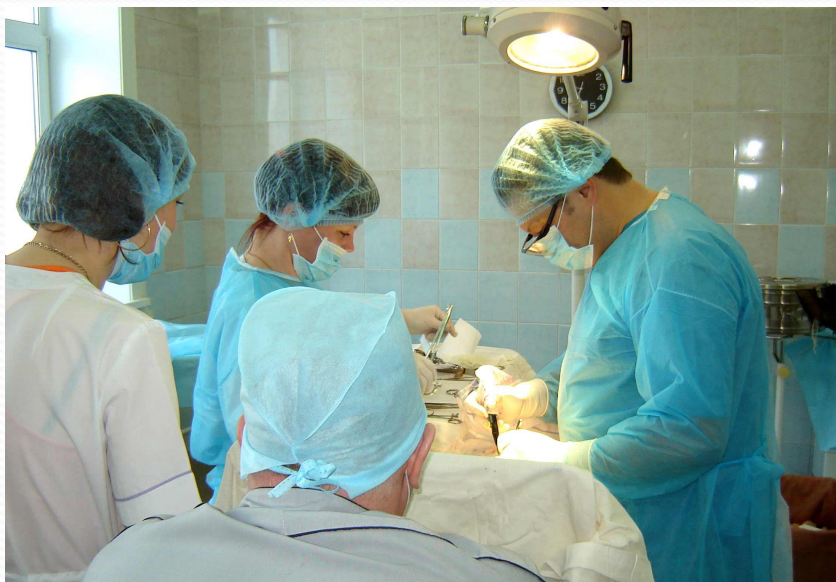
# Симптомы и синдромы приступа ОП

- Тахикардия (30-80%)
- боли в животе (90%)
- запоры
- тошнота/рвота
- артериальная гипертензия (40-80%)
- боли в ногах, руках, пояснице, грудной клетке
- снижение кожной чувствительности
- красный или бурый цвет мочи (90%)
- тетрапарез/тетраплегия (40-90%)
- гипонатриемия
- поведенческие расстройства
- галлюцинации
- парез VII пары черепно-мозговых нервов
- дисфония, дисфагия, дизартрия (бульбарные нарушения)
- парадоксальное дыхание (при вдохе живот впадает из-за паралича диафрагмы)
- остановка дыхания
- эритема, волдыри на открытых участках кожи.



# Больные ОПП попадают из

- Хирургические стационары – острый живот
- Психиатрические стационары – острый психоз
- Нефрологические стационары – красная моча
- Родильный дом



## Диагностика. Подоконниковая проба

- Окисление ПБГ в порфобилин в мочевом пузыре или вне организма, (свежевыделенная моча м.б. N окраски).
- Окрашивание мочи ускоряется под действием солнечного света,
- Окраска варьирует от розового до насыщенно красного или краснокоричневого цвета (цвет "бургундского вина").
- Отсутствие изменения окраски мочи не исключает диагноз порфирии.



# Диагностика

- 1. Качественный тест с реактивом Эрлиха (р-р диметиламинобензальдегида в соляной кислоте) – окрашивание свежей мочи в красный цвет

**Пауль Эрлих**

( 1854-1915 г.)

немецкий

бактериолог

и химиотерапевт

занимался

изучением иммунитета

у животных и человека



<b>АЛК моча</b>	<b>1,5-7,5 мг/сут</b>	<b>11,2-57,2 мкмоль/сут</b>
ПБГ моча	Менее 1 мг/сут	Менее 4,4 мкмоль/сут
Копропорфирин моча	50-160 мкг/сут	0,075-0,24 мкмоль/сут
Уропорфирин моча	10-30 мкг/сут	0,012-0,037 мкмоль/сут
Копропорфирин кал	0-500 мкг/сут	0-0,75 мкмоль/сут
Протопорфирин (кал)	0-600 мкг/сут	0-1,08 мкмоль/сут

# Алгоритмы лечения острых приступов

- При констатации приступа необходимо начинать патогенетическое лечение, предполагающее использование следующих методов:
  1. заместительная терапия аргинатом гема;
  2. углеводная нагрузка;
  3. элиминация порфириновых метаболитов серией плазмаферезов (ПА) иногда гемодиализацией.
- Методом выбора, безусловно, служит заместительная терапия аргинатом гема

# Лечение ОПП

1. Аргината гема (Нормосанг\*)

3 мг/кг в/в капельно 1 раз в День. -7 дней подряд.

2. Обеспечение избыточного поступления в организм углеводов (200-600гр сухого вещ-ва глюкозы). 40%-1000мл в/в капельно в сутки,

ежедневно или 2000 мл 15% глюкозы через инфузомат, 2-4 недели.

Снижение скорости образования АЛК т.к глюкоза – ингибитор фермента АЛК-синтетазы. Не вводить инсулин





# Лечение ОПШ

Плазмаферез 6-10 сеансов.

4. Рибоксин 2<sup>0</sup>-10мл в разведении на 100-200 мл  
0.9% раствора NaCl, в/в

капельно 1-2 раза в сутки, ежедневно 2-4 недели.  
(категория D)

Благодарю за внимание!

