

# Yineleyen karın ağrısının ender bir nedeni: Porfiri

Müsemma KARABEL \*, Halil İbrahim AYDIN \*\*, İsmail KURT \*\*\*, Yavuz TOKGÖZ \*\*\*\*, Gökhan BAYSOY \*

## ÖZET

## SUMMARY

**Giriş ve Amaç:** Akut aralıklı porfiri (AAP), biyosentezindeki kalıtsal bozukluklar sonucunda gelişen porfiri tiplerinden birisidir. Yaşamı tehdit eden karınla ilgili ve nöropsikiyatrik belirtiler ön plandadır. Bu makalede şiddetli karın ağrısıyla başvurup, takibinde AAP tanısı alan prepubertal bir olgu sunulmuştur.

**Olgu:** On iki yaşında kız hasta, şiddeti giderek artan karın ağrısı, kabızlık ve bulantı nedeniyle başvurdu. Dört yıldır düzensiz aralıklarla olan karın ağrıları sırasında idrar renginin kırmızılaştığını belirten hastanın eşzamanlı olarak el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma yakınması vardı. Subfebril ateşi, özellikle kollarda daha belirgin kas gücünde azalması ve ses kısıklığı olan olguya yapılan testler sonucunda AAP tanısı konuldu. Hemim arjinatate solüsyonu, %10 dekstrozu mayi ve propranolol başlandı. Özgül tedaviyle 3 günde ses kısıklığı ve karın ağrısı geriledi, kas güçsüzlüğü azaldı.

**Tartışma:** Bu makalede yineleyen karın ağrısıyla başvurup AAP tanısı alan olgu üzerinden, tek başına açıklanamayan kronik yineleyen karın ağrısı, kabızlık, vel veya nöropsikiyatrik özelliklerin eşlik ettiği karın ağrısı olan hastalarda akut porfiri tanısının her zaman düşünülmesi gerektiği ve tedavide ilk basamağın klinik şüphe olduğu hatırlatılmak istenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, akut aralıklı porfiri, karın ağrısı

## A rare cause of recurrent abdominal pain: Porphyria

**Introduction and Aim:** Acute intermittent porphyria (AIP) is among porphyrias which develop by genetic deficiency of heme biosynthesis. Life-threatening abdominal and neuropsychiatric manifestations are predominantly encountered. Here we have described a prepubertal case which presented first with severe abdominal pain and then diagnosed as AIP during her follow-up.

**Case:** A 12-year-old girl, presented to the emergency department with accelerating abdominal pain, constipation and nausea. In her medical history, during the severe abdominal pain attacks she also had simultaneous arm and leg numbness, and tingling and her urine was red for four years. Physical examination was normal except for subfebrile fever, decreased muscle strength, especially in upper limbs, and hoarseness. The patient was diagnosed with AIP and heme arginate, dextrose 10 % in water infusion and propranolol were administered. With specific treatment hoarseness, abdominal pain and muscle strength were improved within three days.

**Conclusion:** We concluded that, in patients with solely recurrent abdominal pain, constipation, and/or abdominal pain accompanied with neuropsychiatric features, acute porphyria should be suspected and the first step of the treatment is a high level of clinical suspicion.

**Key words:** Child, acute intermittent porphyria, abdominal pain

Porfiriler, biyosentezindeki kalıtsal bozukluklar sonucunda porfirin ve öncüllerinin artmasıyla sonuçlanan, farklı alt tipleri olan hastalıklardır. Akut aralıklı (intermitant) porfiri (AAP) en sık olan porfiri tiplerinden birisidir ve porfobilinojen deaminaz eksikliğinden kaynaklanır. Yaşamı tehdit eden karınla ilgili ve nöropsikiyatrik belirtiler ön plandadır. Hastaların % 80'i yaşamları boyunca biyokimyasal ve klinik olarak normal yaşam sürmektedir (1). Akut aralıklı porfirinin Avrupa'daki yaygınlığının

1/75.000 olduğu tahmin edilmektedir (2). Tipik AAP atakları özellikle akut karın ağrısıyla birlikte kusma, kas güçsüzlüğü ve periferik nöropatiyle ortaya çıkan nörolojik bulgular, sempatik aktivite artışı (taşikardi, hipertansiyon) ve psikolojik belirtilerle ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda ender olarak solunum yetmezliği görülebilmektedir (3). Tedavi edilmediği takdirde, bu belirtiler birkaç gün içinde koma ve ölümle sonuçlanabilir (4).

**Geliş tarihi:** 02.01.2014

**Kabul tarihi:** 14.03.2014

\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Turgut Özal Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\*\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

\*\*\*\* T.C. Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi

**e-mail:** musemma.alagoz@gmail.com

Hastalık genellikle puberte sonrası dönemde ve kadınlarda gözlenir, puberte öncesi dönemde enderdir<sup>(5)</sup>. Bu makalede acil servise şiddetli karın ağrısıyla başvuran ve takibinde AAP tanısı alan 12 yaşında bir kız hasta sunulmuştur.

## OLGU

On iki yaşında kız hasta, 10 gün önce gelişen üst solunum yolu infeksiyonu sonrasında başlayıp şiddeti giderek artan karın ağrısı, kabızlık ve bulantı nedeniyle başvurduğu yerel sağlık merkezinden tetkik ve tedavi amacıyla hastanemize sevk edildi.

Öyküsünde son 4 yıldır düzensiz aralıklarla karın ağrısı olduğu, bu nedenle çok sayıda ağrı kesici ilaç verildiği öğrenildi. Karın ağrısı sırasında idrar renginin kırmızılaştığını belirten hastanın eşzamanlı olarak el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma yakınması vardı. El ve ayaklardaki uyuşma için yapılan EMG’de nöropati saptandığı öğrenildi. Hastada menstrüasyonun henüz başlamadığı öğrenildi. Anne ve baba üçüncü dereceden akrabaydı. Babada aralıklı olarak karın ağrısı yakınması olmakla beraber, tetkik edilmemişti. Hastanın 1 kardeşi işitme engelli olup, diğer 5 kardeşinde bilinen sağlık sorunu yoktu.

Fizik muayenesinde; ateş 37.1°C (aksiller), nabız 136/dk. ritmik, kan basıncı 120/90 mmHg bulundu. Bilinci açık, gözler çökük olup, orta derecede dehidrateydi. Özellikle kollarda daha belirgin kas gücünde azalma ve ses kısıklığı vardı. Karın muayenesinde tüm kadranslarda derin palpasyonla hassasiyet mevcuttu.

Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 11 gr/dl, lökosit sayısı 5870 k/uL (% 68 nötrofil, % 22 lenfosit, % 6 monosit ve % 4 çomak). Sodyum 128 mmol/L olup, kreatin kinaz: 1328 U/L (40-165 U/L), C-reaktif protein (++) , fibrinojen 176 mg/dl (200-400 mg/dl), sedimantasyon 28 mm/saat idi. Diğer biyokimyasal parametreler ile kanama ve pıhtılaşma testleri normaldi. İdrarı koyu renkte ve oldukça bulanıktı; idrar yoğunluğu 1023, keton 4+, protei-nüri negatifti. İdrarın mikroskopik incelemesinde

anormallik saptanmadı. Akciğer ve ayakta karın grafisi ve karın ultrasonografisi normaldi. Pnömoni, bağırsak tıkanıklığı, renal patoloji ve barsak duvar kalınlaşması gibi bulgular yoktu.

Klinik (öykü, kas gücü kaybı ve el-kollarda uyuşma, ses kısıklığı, taşikardi) ve laboratuvar (hiponatremi, kreatin kinaz yüksekliği) bulguları birlikte değerlendirildiğinde porfiriden şüphelenildi. Yirmi dört saatlik idrarda total porfirin 171 nmol/mmol kreatinin (<35), porfobilinojen 26,5 mmol/mmol kreatinin (<1,5), amino levülinik asit 38,6 mmol/mmol kreatinin (<3,8) idi. Plazma total porfirin 43 nmol/L (<10) iken, gaita total porfirin 55 nmol/gr kuru gaita (<200) idi. Bu bulgularla hastaya AAP tanısı konuldu. Hemin arjinate solüsyonu (“Normosang®”), 3 mg/kg/gün tek doz olarak 4 gün intravenöz infüzyon ile verildi. Kan şekeri kontrolüyle birlikte, % 10 dekstrozlu mayi, hiperkalorik diyet düzenlendi. Sempatik hiperaktiviteye karşı propranolol (2 mg/kg/gün) başlandı. Özgül tedaviyle 3 günde ses kısıklığı geriledi, kas güçsüzlüğü azaldı.

Bu ataktan sonra, her ay karın ağrısı olan hastanın atakları hemin arjinat tedavisiyle kontrol altına alınmasına karşın üçüncü atakta ilaç bulunamaması nedeniyle yine hastaneye yatırıldı. Genel durumu kötüydü, ilk ataktaki bulgulara ek olarak depresif belirtiler, solunum kaslarında güçsüzlük ve hipopne, karbondioksit retansiyonu, bacaklarda güç kaybı ve yürüyememe yakınmaları mevcuttu. Hastada bulbar ve periferik tutulum olduğu düşünüldü. Yoğun bakımda nazal CPAP tedavisi ve daha önceki yatışlarında uygulanan destek tedavisi başlandı. Kraniyal manyetik rezonans incelemede bilateral frontopariyetal, bilateral oksipital ve sağ insular kortekste hiperintens sinyal değişiklikleri şeklinde non spesifik gliotik odaklar izlendi. Destek tedavisi ve hemin arjinate uygulamasını takiben klinik bulgular önceki ataklara nazaran daha yavaş geriledi. Hasta taburcu olduktan sonraki 8 ayda hiç atak geçirmedi. Son kontrolünde genel durumu iyi olan olgunun kollarda kas gücü 4/5, bacaklarda 3/5 olup, desteksiz yürüyebiliyordu ve iki taraflı düşük ayağı mevcuttu.

## TARTIŞMA

Porfiriler, biyosentezindeki kalıtsal bozukluklar sonucu porfirin ve öncüllerinin aşırı artmasıyla sonuçlanan, 8 ayrı tipi olan hastalıklardır <sup>(2)</sup>. Enzim eksikliği bulunan bireylerin yalnızca küçük bir kısmında klinik bulgular ortaya çıkmaktadır <sup>(1)</sup>. Ataklar kalori alımının azalması, ilaçlar (barbitürat, kalsiyum kanal engelleyicileri, antibiyotikler, antifungal ilaçlar ve hormonlar), alkol, sigara, infeksiyon, menstrüasyon, cerrahi ya da psikolojik bozukluk gibi çevresel faktörler tarafından tetiklenebilir <sup>(5)</sup>.

Akut aralıklı porfiride en sık başvuru yakınması şiddetli karın ağrısı olup (sıklık % 85-95), diğer belirtiler bulantı, kusma, ishal ya da kabızlık olarak tanımlanabilir. Periferik nöropati (sıklık % 42-68) en sık görülen nörolojik yakınma olup, kas güçsüzlüğü ve yaygın parestezi şeklinde kendini gösterir. Diğer nörolojik belirtiler akut flask paralizi, epileptik nöbetler, enderen status epileptikus ve nöropsikiyatrik belirtilerdir <sup>(6,7)</sup>. Şiddetli karın ağrısı ve bulantının ön planda olduğu atakla başvuran hastamızda uzun süredir devam eden yaygın kas güçsüzlüğü ve ellerde daha belirgin nöropatik yakınmalar porfiri açısından uyarıcıydı.

Akut atak sırasında görülen hipertansiyon ve taşikardi otonom nöropatinin sonucu olabilir. Hipertansif ensefalopati kliniğiyle başvurup, takibinde AAP tanısı alan 7 yaşındaki erkek hastanın kan basıncı yüksekliği anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüyle kontrol altına alınabilmiştir <sup>(8)</sup>. Olgumuzda gözlenen taşikardi ve kan basıncı yüksekliği atak kontrol altına alındığında belirgin olarak geriledi. Bu durum hem ağrıya ikincil sempatik aktivite artışının propranolol ile ortadan kaldırılmasına ve hem arginat infüzyonu sonrasında nörotoksik metabolitlerin uzaklaşmasına ikincil olabilir.

Kas güçsüzlüğünün en korkulan komplikasyonu diyafram güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliğidir (sıklık % 9-20). Uzun süren ataklar, kraniyal sinir tutulumuna ikincil kardiyopulmoner bozukluk ile bulbar kraniyal sinirler ve solunum kaslarını tutan

aksonal nöropatiye de neden olabilir <sup>(9,10)</sup>. Hastamızın ikinci uzamış atığında ortaya çıkan solunum yetersizliği ve karbondioksit retansiyonunun diyafram ve solunum kaslarının güçsüzlüğüne bağlı olarak ortaya çıktığı düşünüldü. Özgül tedavinin gecikmesinin atak süresini uzattığı ve hastalığın daha ağır bulgularının ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülebilir.

Akut aralıklı porfiride merkezi sinir sisteminin tutulumu daha enderdir. Nörolojik belirtileri açıklamak için sinir dokusunda nörotoksik özellikleri sergileyen aminolaevulik asit ve porfobilinojen birikimi öne sürülmüş olmakla beraber, merkezi sinir sistemi etkilenmesinin nedeni henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir <sup>(11,12)</sup>. Akut aralıklı porfiri atağının tanısı ve tedavisinde gecikme, ölümcül olabileceği gibi uzun dönemde kalıcı bozukluklarla sonuçlanabilir <sup>(13-15)</sup>. Son atığında davranışsal değişiklikleri olan hastamızda ilerleyici ses kısıklığı ve yürüme bozukluğu gibi bulguların uzamış atakla ilişkili olabileceği, düşük ayak gibi bir sekel bırakabileceği ve kısmen düzelebileceği (ses kısıklığının ve yürümenin düzelmesi gibi) düşünülmüştür.

Hiponatremi çoğu zaman, uygunsuz anti-diüretik hormon salınımından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, artan gastrointestinal veya renal kayıplardan da kaynaklanabilir. Hipomagnezemi gibi diğer elektrolit dengesizlikleri ve hiperkalsemi de porfiri atakları sırasında gözlenebilmektedir. Hastamızın ilk başvurusunda var olan hiponatremi tanı açısından yol gösterici faktörlerden birisi olmuştur. Bu açıdan şiddetli karın ağrısına eşlik eden hiponatremi varlığında porfiri akla gelmelidir.

Koyu veya kırmızı renkli idrar AAP'nin erken belirtilerinden birisidir. Ayırıcı tanıda renal ve ürolojik problemlerin dışlanması, ilaç kullanımının sorgulanması gerekmektedir. Olgumuzda ayrıntılı değerlendirmeler yapılırken, karın ağrısına eşlik eden koyu renkli idrar ve bunu açıklayacak nefrolojik bir sorun saptanmaması da porfiri açısından yönlendirici olmuştur. Karın ağrısı olan çocuklarda idrar renginin sorulması da önemlidir.

Etkin bir tedavi için erken tanı ve AAP'den şüphelenmek önemlidir. Açıklanamayan kronik yineleyen karın ağrısı veya nöropsikiyatrik özellikleriyle birlikte karın ağrısı olan hastalarda aile öyküsü olmasa bile akut porfiri tanısı her zaman düşünülmelidir. Tanı idrarda porfobilinojen ve aminolevulinik asit atılımı ölçülerek konulur. Üriner porfobilinojen testi çok duyarlıdır <sup>(14,16)</sup>.

Akut porfiriler tedaviye çok iyi yanıt verirler, bu nedenle akut porfiri olup olmadığı hızlı bir şekilde belirlenmelidir. Akut porfirilerin tanısında yalnızca akut porfirilerde artan ve suda çözünebildikleri için hemen hemen tamamiyle idrarla atılan ALA ve porfobilinojenin (PBG) idrarda düzeylerinin ölçümü ilk basamaktır ve çok güvenilirdir. Akut karın ağrısı, nöropati gibi porfiriye benzeyen klinik bulgularla gelen bir hastada akut atak sırasında idrarda ALA, PBG normal veya normalin 2 katından az artmışsa ve total porfirin düzeyleri normal bulunursa mevcut bulguların nedeninin akut porfiriler olmadığı kesinlikle söylenebilir.

Akut porfirilerde asemptomatik dönemde biyokimyasal anormalliklerin çok hafif olabilmesi veya normal bulunabilmesi nedeniyle tanı koydurucu örneklerin hastanın semptomatik olduğu dönemde alınması önerilmektedir. Akut porfiri düşünülen bir hastada ALA ve PBG ilk spot idrar örneğinde çalışılmalıdır, 24 saatlik idrar örneği toplamaya çalışmak tanısal gecikmeye yol açabilmektedir. Özellikle Herediter koproporfiri ve variegate porfride idrarda ALA ve PBG artışı, akut intermitan porfiriye göre daha az belirgindir ve daha hızlı bir şekilde kaybolur. Bu nedenle özellikle herediter koproporfiri ve variegate porfirilerde 24 saatlik idrar toplamak için geçirilecek birkaç gün içerisinde ALA ve PBG düzeyleri düşebilir. Bunun yanında herediter koproporfiri ve variegate porfride idrar total porfirinleri, ALA ve porfobilinojenden daha uzun süre yüksek kalabilmesi nedeniyle, akut porfirilerin değerlendirilmesinde idrar total porfirinlerinin değerlendirilmesi gerekebilir. Total idrar porfirinlerinde nonspesifik artışların sık olduğu da akılda tutulmalıdır.

Akut aralıklı porfiri tedavisi porfirinojenik ilaçlardan uzak durma, yüksek karbonhidratlı besin desteği, hematin infüzyonu ile atağın sonlandırılması ve semptomların tedavisinden oluşmaktadır. Yeni atakların ve böylece komplikasyonların önlenmesi, AAP'nın erken tanısı ve tedavisi kadar önemlidir. Tedavide kesin görüş, bulbar tutulumu olan, ilerleyici nöropati varlığında ve özellikle de şiddetli atakları olan hastalarda eksojen hem verilmesidir. Tedavide hem arjinat (Normosang®), 4 gün süre ile 3 mg/kg/gün intravenöz yolla verilir. Flebit riskini azaltmak için 30 dk. içinde yavaş infüzyonla ve büyük bir damar içine verilmelidir <sup>(17)</sup>. Hem arjinat ile 1-2 gün içinde klinik iyileşme, bir iki hafta içinde de klinik iyileşmeyi takiben biyokimyasal iyileşme görülür. Ancak tedavi gecikmiş ve atak uzamışsa başarı azalabilmektedir <sup>(13,14)</sup>.

Bu makalede yineleyen karın ağrısıyla başvurup AAP tanısı alan olgu üzerinden, tek başına açıklanamayan kronik yineleyen karın ağrısı, kabızlık, hiponatremi ve/veya nöropsikiyatrik özelliklerin eşlik ettiği karın ağrısı olan hastalarda aile öyküsü olmasa bile akut porfiri tanısının her zaman düşünülmesi gerektiği ve tedavide ilk basamağın klinik şüphe olduğu anımsatılmak istenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142(6):439-50. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010>
2. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010;375:924-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61925-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61925-5)
3. Kumar S, Sharma N, Modi M, Sharma A, Mahi S, Varma S. Spectrum of emergency department presentation in patients of acute intermittent porphyria: experience from a North Indian tertiary care center. *Neurol India* 2010;58(1):95-8. <http://dx.doi.org/10.4103/0028-3886.60410>
4. Meneguetti MG, Gil Cezar AT, Casarini KA, et al. Acute intermittent porphyria associated with respiratory failure: A multidisciplinary approach. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:283-690.
5. Foran SE, Abel G. Guide to porphyrias. A historical and clinical perspective. *Am J Clin Pathol* 2003;119 Suppl:S86-93.
6. Zaatreh M. Levetiracetam in porphyric status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(5):243-44. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnf.0000185828.80561.ad>
7. Wessels T, Blaes F, Röttger C, Hügens M, Hüge S, Jauss M. Cortical amaurosis and status epilepticus with acute porph-

- yria. *Nervenarzt* 2005;76(8):992-5, 997-8.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00115-004-1871-8>
8. Özer I. Akut intermitan porfiri ve hipertansiyon: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:128-31.
  9. Asselbergs FW, Kremer Hovinga TK, Bouwsma C, van Ingen J. Acute intermittent porphyria as a cause of respiratory failure: Case report. *Am J Crit Care* 2009;180:178-179.
  10. Windebank AJ, Bonkovsky HL. Porphyric neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW et al, editors. *Peripheral neuropathy*. WB Saunders: Philadelphia; 1993. p. 1161-8.
  11. Pierach CA, Edwards PS. Neurotoxicity of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen. *Exp Neurol* 1978;62:810-814.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(78\)90287-X](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(78)90287-X)
  12. Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: Pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998;18:43-52.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1007139>
  13. Kauppinen R. Phorphyrias. *Lancet* 2005;365:241-52.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17744-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17744-7)
  14. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142:439-50.  
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010>
  15. Gürses C, Durukan A, Sencer S, Akça Ş, Baykan B, Gök-yiğit A. A severe neurological sequela in acute intermittent porphyria: presentation of a case from encephalopathy to quadriparesis. *Br J Radiol* 2008;81:135-40.  
<http://dx.doi.org/10.1259/bjr/39757649>
  16. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *Br Med J* 2000;320:1647-51.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.320.7250.1647>
  17. Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(2):235-49.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2004.10.006>