

SPECIFIČNOSTI ANESTEZIJE KOD BOLESNIKA OBOLELIH OD AKUTNE INTERMITENTNE PORFIRIJE

Angelina Bogičević¹, Lidija Đorđević², Biljana Stošić¹, Dragana Đorđević¹, Nenad Savić¹
i Anica Pavlović¹

Akutna intermitentna porfirija je redak, autozomno dominantno nasledni metabolički poremećaj, u čijoj je osnovi poremećaj biosinteza hema. Uslovljena je nedostatkom enzima porfobilinogen deaminaze, što za posledicu ima nagomilavanje prekursora hema: porfobilinogena i δ-aminolevulinske kiseline. Sam nedostatak enzima nije dovoljan za pojavu bolesti, jer sem toga moraju biti prisutni i drugi, aktivirajući faktori. Najčešće se pominju određeni lekovi, hormoni, infekcija, povrede, gladovanje, alkohol i razni toksini.

Između ostalih, anestetici se pripisuje svojstvo okidača teških porfirijskih reakcija. Iako ne postoje čvrsti klinički dokazi, strah od pretpostavljenog uticaja ponavljanih ili produženih izlaganja anestetici kod bolesnika obolelih od porfirije još uvek postoji. Nasuprot tome, u ovom članku mi prikazujemo slučaj bezbedne ponovljene ekspozicije anestetici u vremenskom razmaku od petnaest meseci kod bolesnice sa dokazanom akutnom intermitentnom porfirijom. Obe hirurške procedure su izvedene u opštoj anesteziji, sa sličnom strategijom. Od anestetika su korišćeni: propofol, sevofluran, rokuronijum, midazolam i fentanil. *Acta Medica Medianae 2010;49(3):55-57.*

Ključne reči: porfirija, anestezija, komplikacije

Klinika za opštu hirurgiju, Odeljenje anestezije i reanimacije, Klinički centar, Niš¹
Klinika za opštu hirurgiju, Odeljenje za endokrinu hirurgiju, Klinički centar, Niš²

Kontakt: Angelina Bogičević;
Odeljenje anestezije i reanimacije, Hirurška klinika;
Klinički centar Niš,
Bulevar dr Zorana Đinđića 48, 18 000 Niš
E-mail: angelina.bogicevic@gmail.com

Uvod

Akutna intermitentna porfirija (AIP) je redak, autozomno dominantno nasledni metabolički poremećaj, u čijoj osnovi leži poremećena biosinteza hema. Uslovljen je nedostatkom enzima porfobilinogen deaminaze (PBGD), što za posledicu ima nagomilavanje hem prekursora: porfobilinogena (PBG) i delta aminolevulinske kiseline (δALA). Većina osoba, nosioca mutiranog gena nikad ne razvije simptome, odnosno sam nedostatak enzima nije dovoljan za pojavu AIP, već sem toga moraju biti prisutni i drugi, aktivirajući faktori. Najčešće su pominjani određeni lekovi, hormoni, infekcija, povrede, gladovanje, alkohol i razni toksini. U jednom broju slučajeva aktivirajući faktor ostaje nepoznat. Bolest se retko javlja pre puberteta, naročito kod žena, što se pripisuje hormonskom uticaju, tačnije povećanju koncentracije estrogena.

Simptomi se manifestuju u obliku napada koji mogu trajati od nekoliko sati do nekoliko dana. Najčešći simptom je bol u trbuhu, praćen mučninom i povraćanjem, bolovi u leđima i

ekstremitetima, mišićna slabost, osećaj lupanja srca praćen povišenjem krvnog pritiska. U lakšim slučajevima dejstvo na centralni nervni sistem se ogleda u vidu uznemirenosti, dok se u težim slučajevima viđaju psihički poremećaji u smislu konfuznog ili delirantnog ponašanja, poremećaji vida i konvulzije. Polineuropatija daje pretežno motorne simptome, sa asimetričnim, multiplim parezama i paralizama. Dijagnoza se često ne postavlja odmah po pojavi simptoma, jer je bolest retka a simptomi nalikuju onima koji se viđaju kod drugih, češćih stanja. Nalaz povišenih vrednosti PBG i δALA u tamno crveno prebojenoj mokraći ukazuje na AIP. Ako enzim PBGD nedostaje u eritrocitima, dijagnoza je potvrđena. Još precizniji pristup je DNA testiranje, što se najčešće koristi za otkrivanje latentnih nosioca bolesti. Neki autori sugerišu da bi ponovljeno izlaganje anestetici moglo biti štetno kod bolesnika sa AIP (1). Izuzev za propofol, ne postoje saopštenja koja potvrđuju bezbednu ponovljenu ekspoziciju kod ovih bolesnika. Na ovom mestu mi prikazujemo slučaj ponovljenog i produženog izlaganja anestetici kod bolesnice sa prethodno dokazanom dijagnozom AIP.

Prikaz bolesnika

Bolesnica stara 42 godine, prvobitno je primljena u Hiruršku kliniku, na Odeljenje za endokrinu hirurgiju, radi odstranjenja mamografski verifikovanog tumora desne dojke. Anamnestički, dobija se podatak da je bolesnica pre jedanaest godina, u sklopu trudnoće razvila iznenadnu

akutnu kvadriplegiju, kada je postavljena dijagnoza AIP. U momentu prijema, kod bolesnice je postojala bilateralna pareza peronealnog nerva, ali bez evidentnih simptoma i znakova akutnog napada porfirije. Petnaest meseci nakon tumorektomije, bolesnica biva ponovo operisana, kada je urađena bilateralna subkutana mastektomija sa primarnom rekonstrukcijom i ugradnjom silikonskih implantanata (CPG Medium Gel Breast Implant - Cohesive III a355 cc -Mentor®). Klinički, njeno opšte stanje je bilo zadovoljavajuće. U sklopu preoperativne pripreme oba puta smo ispitivali urin na prisustvo porfirina, i u oba slučaja Watson-Schwartz test je bio pozitivan.

Obe hirurške procedure su izvedene u opštoj anesteziji, sa sličnom strategijom (Tabela 1). Za premedikaciju korišćen je midazolam ($0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Radi lakšeg izvođenja endotrahealne intubacije i obezbeđenja adekvatne mišićne relaksacije, oba puta je dat rokuronijum-bromid ($0.6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Stepen neuromišićnog bloka je praćen objektivnim monitoringom (TOF Watch S - Organon Ireland LTD®). Pri prvoj hirurškoj intervenciji, anestezija je indukovana sa $150\mu\text{g}$ fentanila i 180mg propofola. Slično tome, na uvodu u anesteziju za drugu hiruršku intervenciju bolesnici je dato $200\mu\text{g}$ fentanila i 200mg propofola. U oba slučaja, za održavanje anestezije koristili smo inhalacioni anestetik sevofluran (end-ekspiratorna koncentracija od 1,3-2,8%) u 50% azot oksidulu, uz intermitentno dodavanje bolusa fentanila. Ukupno, u oba navrata bolesnica je primila 380mg propofola i bila izložena neprekidnom udisanju sevoflurana tokom 2,5 sata trajanja anestezije. Za postoperativnu analgeziju korišćen je ketorolak u dozi od 30mg na svakih šest sati. Da bi izbegli pojavu hipoglikemije u perioperativnom periodu, administrirali smo rastvore glukoze u pravilnim vremenskim intervalima. U oba slučaja, rani postoperativni, a i čitav perioperativni tok bio je uredan, te je bolesnica otpušтана kući po uobičajenoj proceduri.

Diskusija

Između ostalih lekova, anestetici se pripisuje svojstvo okidača teških porfirijskih reakcija. Iako ne postoje čvrsti klinički dokazi, strah da bi ponovljeno ili produženo izlaganje anestetici moglo da isprovocira akutni napad porfirije, još uvek postoji. Propofol se smatra bezbednim lekom, kako za uvod, tako i za održavanje anestezije u bolesnika sa AIP (1). Premda postoje saopštenja da kontinuirana infuzija ili ponavljane doze propofola mogu

dovesti do porasta nivoa porfirina, udružena pojava akutne porfirične krize do sada nije zabeležena. Ukupna doze propofola administrirane u prethodno pomenutom saopštenju iznosile su od $900\text{--}1300\text{mg}$ (2,3). Shaw i Mc Keith su u svom radu saopštili slučajeve bezbednog korišćenja propofola, kao jedinog indukcionog sredstva u tretmanu elektrokonvulzija. Naime, u sedam ponovljenih tretmana, za vremenski period od 23 dana, porast porfirina nije zabeležen (4). Bezbedno korišćenje propofola pri ponovljenim anestezijama saopštavaju i Mitterchiffhaller (1988) i Harison i Mc Auley (1992). Razmatrajući sva ova zapažanja, izvesna sumnja u pogledu sigurnosti administriranja propofola pri ponavljanim ili produženim izlaganjima u pacijenata sa AIP još uvek postoji (5,6). Kod naše pacijentkinje je administrirano ukupno 380mg propofola bez ikakvih neželjenih događaja.

Prvo objavljeno saopštenje u pogledu sigurnosti rokuronijuma u pacijenata sa AIP izdali su nedavno Hsieh i njegovi saradnici (7). Naša pacijentkinja je primila ukupno 160mg rokuronijum-bromida, pri čemu nisu zabeleženi ni klinički ni laboratorijski dokazi za njegovu porfirinogenost.

Moderni inhalacioni anestetici se generalno smatraju bezbednim anestetičkim sredstvima kod pacijenata obolelih od AIP. Sevofluran se smatra podjednako pogodnim i za uvod i za održavanje anestezije (7-9). Brza i relativno nepromenjena eliminacija ovog inhalacionog anestetika iz organizma, kao i minimalna indukcija citohroma p450, čini ga poželjnim anestetikom u datoj, vrlo specifičnoj indikaciji. Nasuprot ovome, istraživanja na životinjama su pokazala da pri aministriranju inhalacionih anestetika značajno pada aktivnost enzima PBG sintetaze, dok aktivnost ALA sintetaze raste (10). Naše iskustvo podržava mišljenje da ćelijske kulture i animalni modeli imaju tendenciju da preценjuju porfirinogenost inhalacionih anestetika (1). U slučaju naše pacijentkinje, ponovljena inhalacija sevoflurana u trajanju od 2,5 sata je prošla bez neželjenih događaja.

Midazolam, kao i svi opioidni analgetici koji su trenutno u upotrebi mogu biti bezbedno korišćeni u bolesnika sa AIP (1)

Izvestan stepen suzdržanosti u pogledu naših zaključaka zasigurno proizilazi iz činjenice da nije bilo moguće izvođenje kompletne laboratorijske dijagnostike prema propisanim dijagnostičkim standardima za porfiriju. Naime, jedini test za dokazivanje porfirije koji je moguće uraditi u našoj laboratoriji je semi kvantitativni Watson-Schwartz-ov test.

Tabela 1. Ukupna količina potrošenih anestetika

Anestetici	Prva anestezija	Druga anestezija
Midazolam (mg)	7	7
Fentanil (μg)	250	300
Rocuronium (mg)	60	100
Propofol (mg)	180	200
Sevofluran (et vol. %)	1.6 - 2.5	1.3 - 2.8
Ukupno trajanje anestezije (min)	52	98

Zaključak

Uprkos nedoumicama da li ili ne ponovno, proizvedeno izlaganje anestetima može biti štetno u slučaju akutne intermitentne porfirije, mi nalazimo da se u slučaju ponovljenih hirurških

intervencija određeni anestetici, kao što su propofol, midazolam, rocuronijum, sevofluran i fentanil mogu koristiti kod pacijenata obolelih od akutne intermitentne porfirije.

Literatura

1. James MFM, Hift RJ. Porphyrias. Br J Anaesth 2000; 85:143-53.
2. Meissner PN, Harrison GG, Hift RJ. Propofol as an i.v. anaesthetic induction agent in variegated porphyria. Br J Anaesth 1991;66(1):60-5.
3. Elcock D, Norris A. Elevated porphyrins following propofol anaesthesia in acute intermittent porphyria. Anaesthesia 1994;49(11):957-8.
4. Shaw IH, McKeith IG. Propofol and electroconvulsive therapy in a patient at a risk from acute intermitente porphyria. Br J Anaesth 1998;80(2):260-2.
5. Short CE, Bufalari A. Propofol anesthesia. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1999 May;29(3):747-78.
6. Mehta M, Rath GP, Padhy UP, Marda M, Mahajan C, Dash HH. Intensive care management of patients with acute intermittent porphyria: Clinical report of four cases and review of literature. Indian J Crit Care Med. 2010; 14(2):88-91.
7. Harrison JC, McAuley FT. Propofol for sedation in intensive care in a patient with an acute porphyric attack. Anaesthesia 1992;47(4):355-6.
8. Hsieh CH, Hung PC, Chien CT, Shih YR, Peng SK, Luk HN, et al. The use of rocuronium and sevoflurane in acute intermittent porphyria - a case report. Acta Anaesthesiol Taiwan 2006;44(3):169-71.
9. Evans PR, Graham S, Kumar CM. The use of sevoflurane in acute intermittent porphyria. Anaesthesia 2001;56(4):388-9.
10. Takahashi S, Shiraishi Y, Yokoyama J. A case report of rapid inhalation induction with sevoflurane in a patient with porphyria. Masui 2005;54(11):1292-4.
11. Buzaleh AM, Garcia-Bravo M, Navarro S, Moran-Jimenez MJ, Mendez M, Batlle A, et al. Volatile anaesthetics induce biochemical alterations in the heme pathway in a B-lymphocyte cell line established from hepatoerythropoietic porphyria patients (LBHEP) and in mice inoculated with LBHEP cells. Int J Biochem Cell Biol 2004;36(2):216-22.

ANESTHETIC MANAGEMENT FOR A PATIENT WITH ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA

Angelina Bogičević, Lidija Đorđević, Biljana Stošić, Dragana Đorđević, Nenad Savić and Anica Pavlović

Acute intermittent porphyria is a rare metabolic disorder resulting from a partial deficiency of porphobilinogen deaminase, enzyme in the heme biosynthetic pathway. Its inheritance is autosomal dominant. A deficiency of porphobilinogen deaminase is not sufficient by its self to produce acute intermittent porphyria, and other activating factors must also be present. These include some drugs, hormones, infection, injury and alcohol.

Besides others, anesthetics have been implicated in the triggering of a number of severe porphyric reactions. Although there is no clinical evidence, the fear of hypothesized porphyrinogenicity of repetitive anesthetics exposures still remains. Despite these doubts, we report here the case of uneventful repeated exposure to anesthetics in a patient suffering from acute intermittent porphyria, within a fifteen-month period. On both occasions, the patient was safely exposed to certain anesthetics included: propofol, sevoflurane, rocuronium, midazolam and fentanyl. *Acta Medica Medianae* 2010;49(3):55-57.

Key words: porphyria, anesthetics, complications