

Stomatološki pristup bolesniku s porfirijom

Berislav Perić¹
Niko Krakar²

¹Klinički zavod za oralnu kirurgiju Kliničke bolnice "Dubrava", Zagreb
²Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić", Sisak

Sažetak

Porfirije su skupina nasljednih bolesti uzrokovanih defektnim enzimima na biosintetskom putu hema. Ovisno o defektu pojedinog enzima razlikujemo i razne vrste porfirija. Posljedica defekta enzima jest stvaranje abnormalnih količina prekursora hema (porfirina) koji se nakupljaju u tkivima i izlučuju mokraćom i stolicom. Klinički znaci gotovo potpuno proizlaze iz učinka tih spojeva na živčani sustav i kožu. Mnogi lijekovi, kao lokalni anestetici (lidokain), antibiotici (klindamicin, eritromicin, metronidazol) i dr. spadaju u precipitirajuće čimbenike i mogu uzrokovati akutne napade. Pacijentima s porfirijom sa sigurnošću se mogu dati bupivakain, amoksicilin, klavulanska kiselina, acetilsalicilna kiselina, paracetamol (1,2).

Zato je stomatologu važno imati određene smjernice u slučaju liječenja pacijenta s nekim akutnim oblikom porfirije.

Ključne riječi: porfirija, lijekovi.

Acta Stomat Croat
2005; 307-310

PREGLEDNI RAD
Primljeno: 5. svibnja 2004.

Adresa za dopisivanje:

Berislav Perić
E-mail:
berislav.peric@zg.htnet.hr

Uvod

Nazivak porfirija obuhvaća skupinu bolesti nekarakteristične simptomatologije kojima je zajednička prekomjerna ekskrecija jednoga ili više porfina, porfirogena i/ili porfinskih prekursora u urinu i u stolici (1).

Čestoća porfirije kreće se između 1 na 10 000 i 1: 50 000 (1). Četiri egzogena čimbenika - lijekovi, steroidi, gladovanje i infekcija - mogu potaknuti prijelaz iz latentnog oblika bolesti u akutan (3). Zbog toga je stomatologu važno poznavati lijekove koji bi mogli uzrokovati napad porfirije, i one koje možemo nesmetano upotrijebiti.

Patofiziologija

Porfirije su skupina bolesti uzrokovanih defektnim enzimima na biosintetskom putu hema (4).

Hem, pigment koji sadrži željezo, neproteinski je djelatni sastojak hemoproteina koji postoji u svim tkivima. Hem se najviše stvara u koštanoj srži, gdje se ugrađuje u hemoglobin, te u jetrima, gdje se ugrađuje u citokrome. Među njima je najvažniji citokrom P-450 koji najčešće sudjeluje u metabolizmu lijekova (5).

Biosinteza hema odvija se uz pomoć osam različitih enzima koji kataliziraju pojedine pomake. Ovisno o defektu pojedinog enzima razlikujemo i razne vrste porfirija. Zajedničko svim porfirijama jest porast razine sintetaze deltaaminolevulinske kiseline (ALA-sintetaze), prvog enzima na biosintetsko-

me putu hema (4). Hem koči daljnje stvaranje ALA-sintetaze (1). Neki lijekovi i hormoni potiču hepatocite na povećano stvaranje ALA sintetaze, hema i citokroma P-450 (3).

Posljedica defekta enzima jest stvaranje abnormalnih količina prekursora hema (porfirina). Oni se nakupljaju u tkivima, a izlučuju mokraćom i stolicom (4). Klinički znaci gotovo potpuno proizlaze iz učinka tih spojeva na živčani sustav i kožu.

Podjela porfirija

Porfirije se mogu podijeliti prema tkivu u kojemu se nagomilavaju porfirini na *eritropoetske*, u kojima se porfirini nagomilavaju u koštanoj srži, i na *hepatičke*, u kojima se porfirini nakupljaju u jetrima. U eritropoetske se ubrajaju: *kongenitalna eritropoetska porfirija*, *eritropoetska protoporfirija* i *X-vezana sideroblastična anemija*. U hepatičke spadaju: *akutna intermitentna porfirija*, *kasna kožna porfirija*, *hereditarna koproporfirija*, *varijegatna porfirija* i *porfirija defekta ALA dehidrataze*.

Treću skupinu čine hepatoeritropoetske porfirije koje su kombinacija eritropoetske i hepatičke porfirije (1, 6).

Češći oblici porfirija jesu:

- akutna intermitentna porfirija (AIP),
- kasna kožna porfirija,
- hereditarna koproporfirija i
- porfirija varijegata (južnoafrička genetička porfirija) (1, 4, 6).

Akutna intermitentna porfirija

Za stomatologe najvažnija a ujedno i najčešća porfirija jest akutna intermitentna porfirija (AIP).

AIP se ubraja u hepatičke porfirije. Prevalencija AIP-a u svijetu kreće se oko 1 na 1000-10 000, s većom učestalošću u skandinavskim zemljama i u Velikoj Britaniji (3, 6). Ona se manifestira nakon puberteta i češća je u žena. Lijekovi su najčešći precipitirajući čimbenik. Većina škodljivih lijekova kod akutnih porfirija inducira jetrenu ALA sintetazu i enzime citokroma P-450. Kao precipitirajući čimbenici navode se i druge bolesti, kirurški zahvati,

stres, menstrualni ciklus (druga polovica), trudnoća, psihološki problemi, uživanje alkohola.

Napadaji se razvijaju kroz nekoliko sati ili dana i traju od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Simptomi nastaju kao posljedica oštećenja visceralnih živaca. Najčešća je bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev ili opstipacija. Može biti zahvaćen i mokraćni mjehur, pa se javljaju retencija urina, inkontinencija, disurija i polakisurija. Obično se zapažaju i tahikardija, hipertenzija, znojenje i nemir, koji proizlaze iz oštećenja autonomnoga živčanog sustava ili visokih razina katekolamina u krvi. Česta je i motorna neuropatija. Mišićna slabost većinom počinje u ramenima i u rukama, no zna zahvatiti bilo koje neurone, uključujući i moždane živce. Može se razviti teška paraliza i respiratorna insuficijencija. Akutni napadi još nose znatan rizik od smrtnosti zbog respiratorne paralize u 10-25% pacijenata (6).

Akutni napadi zahtijevaju hospitalizaciju i infuzije glukoze i i.v. davanje hema koji mehanizmom povratne sprege suzbija sintezu enzima ALA sintetaze (3-5, 8, 9).

Kasna kožna porfirija (Porphiria cutanea tarda) najčešća je od svih porfirija, no karakterizirana je samo kožnim simptomima, fotosenzitivnošću te nastankom bula. Kao precipitirajući čimbenici navode se alkohol, željezo i estrogeni (6).

Hereditarna koproporfirija ubraja se u hepatičke porfirije. Akutne napadaje nije moguće razlikovati od onih u AIP-a, a provodi se i jednaka terapija.

Varijegatnu porfiriju karakteriziraju akutne epizode neuroloških i psihijatrijskih poremećaja, a uz njih postoji i osjetljivost kože na sunce, ali i na mehaničke podražaje. Liječi se jednako kao i AIP.

Lijekovi i porfirije

Stomatologu kojega posjeti bolesnik s nekom od akutnih oblika porfirija najvažnije je poznavati lijekove koji spadaju u precipitirajuće čimbenike. Publicirano je mnogo lista lijekova klasificiranih kao štetnih ili pak sigurnih za uporabu u oboljelih od AIP-a (7, 10-12). Navedene liste imaju mnogo nepodudarnosti. Razlog tomu je što su napravljene na temelju studija *in vitro*, eksperimentalnih studija na životinjama, prikaza slučaja te strukturalnih sličnosti s lijekovima koji su poznati kao štetni

za oboljele od AIP-a (npr. novi barbiturati ili sulfonamidi smatrali bi se štetnima) (3, 10). U prvome slučaju često je moguć lažno-pozitivni rezultat. Drugoj metodi je mana razlika u fiziološkim procesima ljudskog i životinjskog organizma, a treća se metoda temelji na anegdotalnim dokazima (3). Zato je, prema Moore-u, vjerojatno da su svi lijekovi koji su označeni 'sigurnima' za uporabu kod porfirija uistinu sigurni, a oni koji su označeni 'nesigurnima' to ne moraju biti, no potrebno ih je upotrebljavati s oprezom (10).

Neškodljivost *lokalnih anestetika* ostaje i dalje sporna tema s obzirom na eksperimentalne dokaze o porfirogenosti lokalnih anestetika ispitivanih na životinjama (lidokain) i staničnim kulturama (lidokain, mepivakain, bupivakain) (10, 12). Na primjer, Nor-

dman i sur. navode prilokain, lidokain, bupivakain i mepivakain kao 'opasne', a prokain kao 'siguran' (11). Moore navodi lidokain kao 'nesiguran', a bupivakain, prokain i prilokain kao 'sigurne' (10). Moore i McColl označavaju mepivakain kao 'nesiguran', a prilokain kao 'upitan', a bupivakain i prokain kao 'sigurne' (7). No unatoč tome klinička iskustva pokazuju da su se ta sredstva upotrebljavala u pacijenata s akutnim porfirijama bez opaženih nuspojava.

U Tablici 1 dan je širi popis lijekova, koji su od praktičnoga značenja za stomatologe i sigurnost njihove uporabe u pacijenata s akutnim oblicima porfirije (2).

Preporuka je da se za infiltracijsku i provodnu anesteziju rabi bupivakain (0,25-0,5%) s adrenalinom (1:200 000), a za topikalnu lidokain (gel 2%, spray 4-10%) (13).

Tablica 1. Kategorizacija lijekova

Table 1. Categorization of the drugs

Lokalni anestetici / Local anaesthetics		Antimikotici / Antifungals	
Bupivakain / Bupivacaine	U	Amfotericin / Amphotericin	USO
Lidokain / Lidocaine	U	Flukonazol / Fluconazole	USIO
Mepivakain / Mepivacaine	USO	Griseofulvin	I
Prokain / Procaine	U	Ketokonazol / Ketoconazole	I
Tetrakain / Tetracaine	U	Antivirusni lijekovi / Antivirals	
Analgetici i antireumatici / Analgesics and anti-inflammatories		Aciklovir / Aciclovir	U
		Antihistaminici / Antihistamines	
Aspirin	U	Epinefrin / Epinephrine	U
Ibuprofen	U	Kortikosteroidi / Corticosteroids	
Paracetamol	U	Deksametazon / Dexamethasone	U
Antibiotici / Antibiotics		Sedativi i hipnotici / Sedatives and hypnotics	
Amoksicilin / Amoxicillin	U	Diazepam	USO
Ampicilin / Ampicillin	U	Lorazepam	U
Benzilpenicilin / Benzylpenicillin	U	Oksazepam / Oxazepam	USO
Klavulanska kiselina / Clavulanic acid	U	Antikonvulzivi / Epilepsy	
Kloksacilin / Cloxacillin	U	Karbamazepin / Carbamazepine	I
Phenoxymethylpenicilin	U	Miorelaksansi / Central muscle relaxants	
Pivampicilin	USIO	Klorzoksazon / Chlorzoxazone	I
Cefaleksin / Cefalexin	USO	Ostalo / Miscellaneous	
Klindamicin / Clindamycin	I	Fluoridi	U
Eritromicin / Erythromycin	I	Glukoza	U
Tetraciklin / Tetracycline	USIO	Imunoglobulini	U
Metronidazol / Metronidazole	USIO	Vitamini	U

Legenda / Legend:

U - Upotrebljavati / Use

USO - Upotrebljavati s oprezom / Use with caution

USIO - Upotrebljavati s iznimnim oprezom / Use with extreme caution

I - Izbjegavati / Avoid

Penicilinski *antibiotici* mogu se rabiti (Penicilin G, Penicilin V, amoksicilin, klavulanska kiselina), za razliku od klindamicina, eritromicina, metronidazola (2). Unatoč tome opisan je i slučaj da se je klindamicin upotrebljavao kao 'siguran lijek' jer se i prije davao pacijentu bez posljedica u smislu induciranja AIP (5).

Od *analgetika* sigurna je uporaba acetilsalicilne kiseline, paracetamola i ibuprofena.

Kortikosteroidi koji se upotrebljavaju u liječenju nekih oralnih stanja, kao što su lihen, rekurentni aftozni stomatitis i pemfigus, mogu inducirati AIP (14).

Od ostalih terapijskih čimbenika treba spomenuti *etanol* koji se rabi kao vehikulum u otopinama za ispiranje usta, *karbamazepin* koji se rabi u terapiji neuralgija n. trigeminusa i *klorzoksazon*, mišićni relaksans središnjega djelovanja koji također mogu potaknuti AIP (2, 3).

Zaključak

Tretiranje pacijenata s akutnim formama porfirija izazov je za stomatologa. U skladu s tim dajemo opće smjernice da bi se nad takvim pacijentima mogla provesti sigurna i uspješna terapija.

1. U razgovoru s pacijentom informirati se o čestoti akutnih epizoda i kada je bio zadnji napadaj, koji su čimbenici koji ga iniciraju te postoje li prodromalni simptomi koji prethode akutnim epizodama. Na koji su se način do sada takvi napadi liječili i je li bila potrebna hospitalizacija?
2. Saznati koji liječnik primarno liječi bolest i s njim kratko raspraviti o planu stomatološke terapije. Potrebno je izložiti koje je anestetičke, analgetičke, antibiotičke i sedative moguće uključiti u terapiju te raspraviti o hitnom terapijskom protokolu u slučaju akutnoga napadaja.
3. Stomatolog treba obavijestiti pacijenta o štetnosti za oralno zdravlje jakih ugljikohidratnih dijeta, koje se prepisuju takvim pacijentima, te o potrebnim protumjerama kao što su pojačana higijena, ispiranje usta otopinom klorheksidina (koja ne sadrži etanol) i češći kontrolni pregledi (svakih 3-6 mjeseci).
4. S obzirom na sve anamnestičke podatke, stomatolog treba odlučiti hoće li uputiti pacijenta na liječenje u specijalističku ustanovu (5).

Literatura

1. VRHOVAC B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2003: 1326-31.
2. WEB:UCT:AC:ZA/DEPTS/PORPHYRIA. 2004.
3. BROOWN RS, HAYS GL, JEANSONNE MJ, LUSK SS. The management of a dental abscess in a patient with acute intermittent porphyria. A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 575-8.
4. BROWN GJ, WELBURY RR. The management of porphyria in dental practice. Br Dent J 2002; 193: 145-6.
5. MOORRE AW 3RD, COKE JM. Acute porphyric disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 90: 257-62.
6. HARRISON'S. Principi interne medicine. Split: Placebo, 1997.
7. MOORE MR, McCOLL KEL. Therapy of the acute porphyrias. Clin Biochem 1989; 22: 181-8.
8. ROSE L, KAYE D. Internal medicine for dentistry. 2 nd ed. St. Louis: CV Mosby 1990; 1102-6.
9. HRVATSKO DRUŠTVO FIZIOLOGA. Patofiziologija. Zagreb: Jumena 1990: 234-5.
10. MOORE MR. International review of drugs in acute porphyria. Int J Biochem 1980;1089-97.
11. NORDMANN Y, FOGIEL JM, DEYBACH JC. Porphyries hepaticues en odonto-stomatologie. Actual Odontostomatol 1988;183-9.
12. DISLER PB, MOORE MR. Drug therapy in acute porphyrias. Clin Dermatol 1985;112-24.
13. WWW.PORPHYRIA-EUROPE.COM
14. TSCHUDY DP, VALSAMIS M, MAGNUSSEN CR. Acute intermittent porphyria: clinical and selected research aspects. Ann Intern Med 1975; 83: 851-64.