

EPILEPSI SVÅRBEHANDLAD VID PORFYRIATTACK

Behandlingen av epileptiska anfall hos patienter med akut intermittent porfyri är svår eftersom nästan alla antiepileptiska läkemedel kan förvärra en porfyriattack. Akut bör patienten behandlas på intensivvårdsavdelning, med glukos och eventuellt magnesiumsulfat. För långtidsbehandling föreslås det nya medlet gabapentin.

Porfyrier är ärftliga sjukdomar [1] som beror på en partiell störning i hemmetabolismen (Figur 1).

Den vanligaste porfyrisjukdomen i Sverige är akut intermittent porfyri. Prevalensen av akut intermittent porfyri i Sverige beräknas till 1:10 000. I Norrland är den dock 1:900, mycket beroende på den höga prevalensen i Arjeplog, >2 procent. Mer än 5 000 personer i Sverige beräknas vara bärare av anlaget till någon av porfyrisjukdomarna.

Vid akut intermittent porfyri är det tredje enzymet i hemsyntesen, porfobilinogendeaminas (PBGD) defekt. Genen för PBGD är lokaliserad till elfte kromosomens långa arm. Mer än hundra olika mutationer för akut intermittent porfyri är idag kända [2].

Neurologiska och psykiatriska symtom

Akuta attacker av akut intermittent porfyri ger neurologiska och psykiatriska symtom [3]. Påverkan på det autonoma nervsystemet ger obstipation, kräkningar, hypertoni och takykardi. Perifera nervsystemet kan drabbas av

neuropatier i form av smärta, parestesier och pareser. Centrala nervsystemet kan drabbas och ge psykoser eller depressioner, afasi, apraxi, medvetandestörning och epileptiska anfall [4].

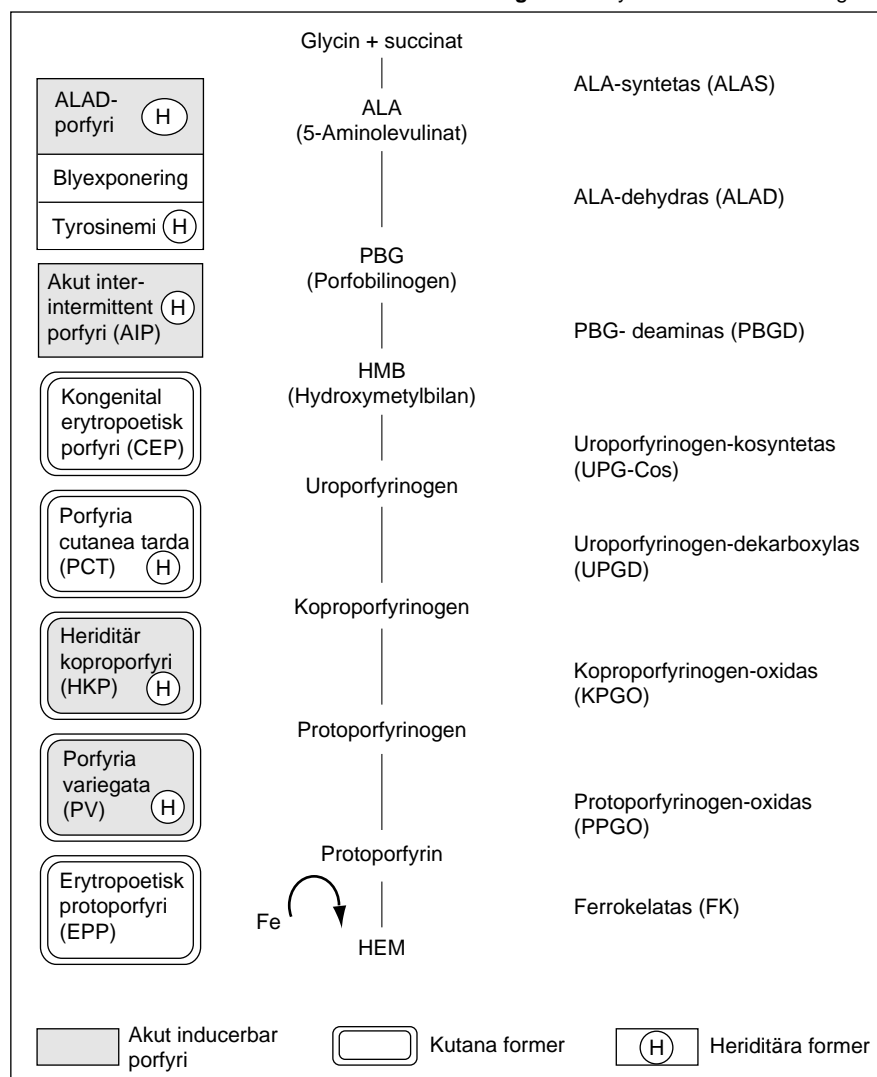
De vanligaste utlösande orsakerna till en akut attack av akut intermittent porfyri är alkohol, läkemedel, infektioner, reducerat kaloriintag och, hos kvinnor, hormonomställning exempelvis premenstruellt, vid graviditet och i puerperiet. Akuta attacker är ovanliga före puberteten och många anlagsbärare är utan symtom hela livet [5].

Anlaget för akut intermittent porfyri är autosomalt dominant men kvinnor

drabbas oftare av akuta attacker än män (3:2). Då dessa attacker ofta är relaterade till menstruationcykeln och då sjukdomssymptom sällan debuterar före puberteten anses hormonella faktorer spela en viktig roll för patofysiologin.

Patogenesen till de neurologiska symtomen vid akut attack av akut intermittent porfyri är inte känd. De hypoteser som diskuteras är brist på hem i nervvävnad eller en specifik farmakologisk effekt av aminolevulinsyra (ALA) [6]. Vid akuta attacker utsöndras ALA i urinen i ökad mängd. ALA i sig anses ej vara neurotoxisk men har visat sig kunna

Figur 1. Porfyrimetaboliska störningar.



Författare

E INGEMAR BYLESJÖ
FV-läkare

LARS FORSGREN
docent; båda neurologkliniken
Norrlands Universitetssjukhus,
Umeå

KURT BOMAN
docent medicinska kliniken, Skellefteå lasarett.

na generera fria radikaler. Thunell och medarbetare har nyligen funnit intracellulära förändringar som kan tyda på en ökad påverkan av fria radikaler. En annan föreslagen patofysiologisk mekanism är multifokal ischemi genom vasospasm [7]. Denna teori får stöd av de reversibla förändringar som noterats vid undersökningar med magnetisk resonanstomografi, MRT, av hjärnan under och efter akuta attacker.

Utredning av sjukdom och anlag för akut intermittert porfyri görs genom att undersöka utsöndring av ALA och porfobilinogen (PBG) i urinen, aktiviteten av PBGD i erytrocyter samt, när så är möjligt, med hjälp av gendiagnostik.

Ett akut skov av akut intermittert porfyri av mildare art kan behandlas med kolhydrater oralt. Hyponatremi sekundärt till störd frisättning av antidiuretiskt hormon (SIADH) kan också uppstå och kan vanligen kontrolleras med ett vätskeintag <700 ml/dygn. För att kunna ge tillräckliga mängder kolhydrater under minskat vätskeintag kan det vara nödvändigt att använda högre koncentrationer av kolhydrater och administrera dessa via en central venkater.

Vid svåra skov av akut intermittert porfyri rekommenderas snar behandling med hematin (Normosang), eventuellt tillsammans med intravenösa kolhydrater. Glukos anses påverka det hastighetsbegränsande enzymet i hemsyntesen, ALA-syntetas, men påverkan på tryptofanmetabolismen och glukoneogenesen anses också ha betydelse.

Epileptiska anfall vid akuta attacker

Epileptiska anfall vid akuta attacker av akut intermittert porfyri anses »inte ovanligt». Tidigare studier och fallrapporter har angett att mellan 10 och 20 procent av anlagsbärarna har epileptiska anfall vid akuta attacker.

Vi studerade 268 patienter med akut intermittert porfyri och fann att tio patienter hade haft epileptiska anfall (3,7 procent). Sex patienter hade haft tonisk-kloniska kramper och fyra patienter partiella anfall med sekundär generalisering.

Hyponatremi fanns hos tre patienter, medan natriumkoncentrationen var normal hos fem patienter. Elektrolyter var ej kontrollerade hos två patienter. Hos sex av patienterna hade anfallen uppträtt under en akut attack av akut intermittert porfyri [8].

Patofysiologin vid kramper utlösta av akut intermittert porfyri är inte känd. I tidigare studier noterades elektrolytstörningar i form av låga serumvärden av Na, K och Mg i samband med anfällen. Elektrolytstörningarna har därför diskuterats som utlösande orsak till

krampanfallen. Något säkert sådant samband kunde vi inte finna hos flera av fallen i vår studie. Ett flertal patienter hade också elektrolytstörning i samband med attacker av akut intermittert porfyri utan epileptiska kramper.

En annan orsak till epileptiska anfall kan vara påverkan av ALA på GABA (gammaaminosmörsyra)-mekanismer. Ytterligare en orsak kan vara förändringar i aminosyrakoncentrationen i centrala nervsystemet (CNS). Under akuta attacker av akut intermittert porfyri har förhöjda nivåer av malat, laktat, pyruvat, oxalacetat och aspartat noterats. Aspartat är känd som en excitatorisk aminosyra i centrala nervsystemet (CNS) och höga koncentrationer aspartat och glutamat har noterats i hjärnan under epileptiska anfall.

Antiepileptika kan förvärra tillståndet

Behandling av epileptiska anfall vid akut intermittert porfyri är svår då alla äldre antiepileptiska läkemedel, förutom natriumbromid kan inducera och/eller förvärra en akut attack.

Det finns en internationell organisation i Kapstaden som sammanställer information om ogynnsamma effekter av läkemedel vid porfyri: Committee On Reports of Porphyrogenic Drugs (CORP). I Sverige ger Apoteksbolaget i samarbete med Riksföreningen mot porfyrisjukdomar (RMP) ut en lista som är baserad på dessa rapporter. Man bör observera att listor från olika länder kan skilja sig åt när det gäller vissa läkemedel, det läkemedel som anges som säkert på en lista kan anges som osäkert på en annan.

Föreslagna behandlingsrekommendationer är baserade på tillgänglig litteratur och klinisk erfarenhet. Läkemedel till patienter med akut intermittert porfyri, speciellt vid ett akut skov måste ges med återhållsamhet och negativa effekter kan uppstå även med så kallade säkra läkemedel varför noggrann klinisk kontroll och kontroll av porfyri-markörer som U-PBG och ALA skall göras. Vid ogynnsam effekt av insatt behandling måste denna avbrytas och annan behandling övervägas.

Läkemedel som används vid akut behandling av epileptiska anfall kan inducera akut intermittert porfyri och förvärra tillståndet. Benzodiazepiner varierar i sin porfyriogena potential. Diazepam anses kunna utlösa porfyriattacker liksom klordiazepoxid, flunitrazepam och nitrazepam [9] men det finns även rapporter att diazepam är ett säkert läkemedel vid porfyriattack [10]. Midazolam och lorazepam har använts utan problem vid anesthesiinduktion hos patienter med porfyria variegata (PV). Lorazepam är inte, efter vad vi känner till,

FAKTARUTA

Behandling vid akut intermittert porfyri med epileptiskt anfall

1. Patienten behandlas på intensivvårdsavdelning.
2. Korrigera eventuella elektrolytstörningar samt ge glukos (100 mg/ml) intravenöst.
3. Överväg behandling med magnesiumsulfat ($MgSO_4$) intravenöst enligt beredning och dosering enligt nedan:

Doseringsschema

1. Intravenös injektion:

- a. En ampull Addex magnesium på 10 ml (= 10 mmol Mg^{2+}) späds med 10 ml sterilt vatten i 20 ml spruta.
- b. Ge 20 ml av den spädda lösningen, 10 mmol Mg^{2+} långsamt, intravenöst under 5–15 min. Var beredd på apné!

2. Intravenös infusion:

- a. 50 ml Addex magnesium (= 50 mmol Mg^{2+}) sätts till 500 ml NaCl.
- b. Infusion sätts omedelbart efter den intravenösa injektionen med en dropptakt på 36 ml/timme (12 droppar/minut) vilket motsvarar ca 3,5 mmol Mg^{2+} /timme.

Effekten av magnesiumsulfat vid olika serumnivåer visas i Tabell I.

Vid magnesiumbehandling gäller följande **försiktighetsåtgärder:**

- a. Kontrollera patellarreflexen innan behandlingen startas. Patellarreflexen är ej längre utlösbar vid toxiska magnesiumkoncentrationer enligt Tabell I. Även EKG (A-V tid) och serumkreatinin kontrolleras. Sätt KAD (kvarliggande kateter).
- b. Om patellarreflexen bortfaller får ytterligare $MgSO_4$ ej ges! Kontrollera patellarreflexen regelbundet!
- c. Respirationen skall vara mer frekvent än 12 andetag/min.
- d. $MgSO_4$ utsöndras via njurarna. Underskrider urinvolymen 100 ml/4 timmar avbrytes $MgSO_4$ -tillförseln.
- e. Som antidot ges 10 ml calciumglukonat (Calcium-Sandoz) långsamt, intravenöst vilket motverkar effekten av $MgSO_4$.

3. Respiratorbehandling vid fortsatta kramper:

- a. Pre-oxygenering.
- b. Fentanyl (Leptanal) 2 mikrogram/kg.
- c. Propofol (Diprivan) 2 mg/kg.
- d. Suxameton 1mg/kg.
- e. Intubation.
- f. Respiratorbehandling inleds.
- e. Fortsätt sedering med propofol 150–200 mg/timme och opiat vid behov.

Tabell I. Effekt av MgSO₄.

	mmol/liter
Fysiologisk nivå (0,80–1,00)	1
	2
Terapeutisk nivå	3
Patellarreflexen bortfaller	4
	5
	6
Andningsstillestånd	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
Hjärtstillestånd	14
	15

testad i injektionsform på patienter med akut intermittert porfyri.

Klometiazol (Heminevrin) uppges i en översikt vara säker att använda men utan angiven referens. I Apoteksbolagets lista klassificeras klometiazol som möjligen säker.

Behandling med magnesiumsulfat-infusion vid akuta attacker av akut intermittert porfyri med epileptiska anfall har rapporterats och anses säker [11]. Behandlingen finns dock inte dokumenterad i kontrollerade försök, då sådana knappast går att utföra på patienter med akut intermittert porfyri och epileptiska anfall.

Även det anestetiska läkemedlet propofol (Diprivan) har med god effekt använts vid status epilepticus [12] och anses säkert till troligen säkert för patienter med akut intermittert porfyri [9]. Dock föreslås noggrann kontroll av U-PBG och ALA under och efter behandling.

Observera att hypertension är vanlig vid attacker av akut intermittert porfyri. Hos patienter med akut intermittert porfyri som får epileptiska anfall bör hypertensiv encefalopati övervägas.

Vid en akut attack av akut intermittert porfyri med epileptiskt anfall föreslås behandlingsschema enligt Faktaruta (modiferat enligt Möller) [13]. Vid fortsatta kramper överväg fortsatt behandling med propofol (Diprivan) och respirator.

Om möjligt görs kontinuerlig EEG-övervakning och kontroll av PBG och ALA i urinen. Observera att sammanlagd mängd infusionsvätskor kan behöva modifieras hos äldre patienter med hjärtinsufficiens etc.

Alla anti-epileptiska läkemedel som sedan länge använts vid profylaktisk behandling kan förvärra eller utlösa en akut attack av akut intermittert porfyri. Natriumbromid används vid epileptiska anfall hos patienter med akut intermittert porfyri. I Sverige kan natriumbro-

mid beredas efter beställning hos apotekens produktionsenheter. Nackdelen med bromidbehandling är en brant dos-responskurva som innebär en liten skillnad mellan terapeutisk och toxisk koncentration. Bromidbehandlingen är svårstyrd med en halveringstid på 12 dygn [14]. Läkemedlet utsöndras i huvudsak via urinen. Rekommenderad dos är 1 g 3 gånger dagligen med successiv upptrappning till 6 g. Angiven terapeutisk koncentration är 10–20 milliekvivalenter/l [14]. Toxiska koncentrationer >15 milliekvivalenter/l. Biverkningar uppträder från CNS i form av minnesstörningar, trötthet, irritabilitet, konfusion, letargi och koma. Hudbesvär uppträder i form av dermatit. Inga allvarliga biverkningar rapporterades hos 60 patienter med terapieresistenta tonisk-kloniska kramper som behandlades med natriumbromid.

Nya medel föreslås för långtidsbehandling

Av de nyare anti-epileptiska läkemedlen kan möjligen gabapentin (Neurontin) och vigabatrin (Sabrillex), som ej inducerar cytokrom P-450-systemet, användas. Gabapentin har rapporterats ha god effekt på epileptiska anfall men har endast prövats av två patienter med akut intermittert porfyri [15].

Om man måste långtidsbehandla en patient som har akut intermittert porfyri och upprepade epileptiska kramper föreslås med tanke på den bristande erfarenhet som finns av natriumbromid och de allvarliga biverkningarna i första hand, trots mycket begränsad erfarenhet, insättande av gabapentin med patienten initialt inlagd på sjukhus och med noggrann kontroll av symtom på akut intermittert porfyri samt daglig kontroll av utsöndringen av ALA och PBG i urinen.

Gabapentindosen bör hållas så låg som möjligt så länge begränsad erfarenhet finns av läkemedlet vid akut intermittert porfyri. Behandling av patienter med akut intermittert porfyri och epileptiska anfall bör göras i samråd med specialist i neurologi.

Referenser

1. Kappas A, Sassa S, Andersson KE. The porphyrias. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrikson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds. The Metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill 1989: 1305-65.
2. Deybach JC, Puy H. Porphobilinogen deaminase gene structure and molecular defects. J Bioenerg Biomembr 1995; 2: 197-205.
3. Jennekens FGI. Peripheral neuropathy in metabolic disorders. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Matthews WB, eds. Handbook of clinical neurology vol 7 (51): Neuropathies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1987: 367-411.

4. Evans OB, Bock HE, Parker C, Hansson RR. Inborn errors of metabolism of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991: 1293-4.
5. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. Medicine 1992; 71: 1-13.
6. Laiwah ACY, Moore MR, Goldberg A. Pathogenesis of acute porphyria. Q J Med 1987; 241: 377-92.
7. Berg M. Acute porphyria: clinical and pathological observations. Arch Intern Med 1945; 76: 335-40.
9. Harrison GG, Meissner PN, Hift RJ. Anaesthesia for the porphyric patient. Anaesthesia 1993; 48: 417-21.
10. Moore MR. International review of drugs in acute porphyrias - 1980. Int J Biochem 1980; 12: 1089-97.
11. Sadeh M, Blatt I, Martonovits G, Kami A, Goldhammer Y. Treatment of porphyric convulsions with magnesium sulfate. Epilepsia 1991; 32: 712-5.
12. McBurney JW, Teiken PJ, Moon MR. Propofol for treating status epilepticus. J Epilepsy 1994; 7: 21-2.
13. Möller B. Magnesiumterapi vid preeklampsi-eklampsi. Läkartidningen 1983; 80: 4803-6.
14. Ramsay RE, Slater JD. Bromides. In: Wylie E, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 955-8.
15. Zacharian SB, Tatum WO IV. Gabapentin in treatment of seizures in acute intermittert porphyria (akut intermittert porfyri). Neurology 1995; 45 (suppl 4): A 250.

En fullständig litteraturreferering kan erhållas från E Ingemar Bylesjö, Neurologikliniken, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 UMEÅ.