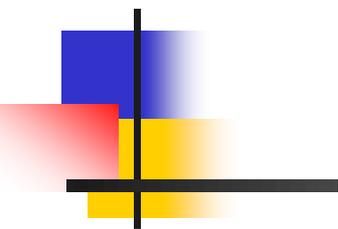


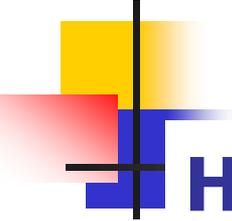
Научно-практической конференция РДО
«XVII Северо-Западная нефрологическая школа»



**Поздняя кожная порфирия у
пациента на гемодиализе.
Клинический случай**

Л.И. Аниконова, Г.Д. Шостка, Д.В. Павленко

7-9 июня 2018 Санкт-Петербург



Наиболее частые светочувствительные буллезные дерматозы у пациентов на гемодиализе:



- **Поздняя кожная порфирия (1,2-18%)**
- **Псевдопорфирия** (*первоначально описана как «буллезный дерматоз гемодиализа»*)

*DeWitt CA, et al. Dermatological Manifestations of Kidney Disease. NY, 2015
Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. J Am Acad Dermatol. 2001; 44(1)
Poh-Fitzpatrick MB, et al. ME. Arch Dermatol. 1980;116(2)*



Порфирии

- Порфирии - группа болезней, в основе которых лежит недостаточность 1 из 8 ферментов, последовательно включающихся в биосинтез гема

Phillips JD, Anderson KE. The Porphyrias. In: Kaushansky K. ed. Williams Hematology. 9th ed. N; 2017

Митохондрия

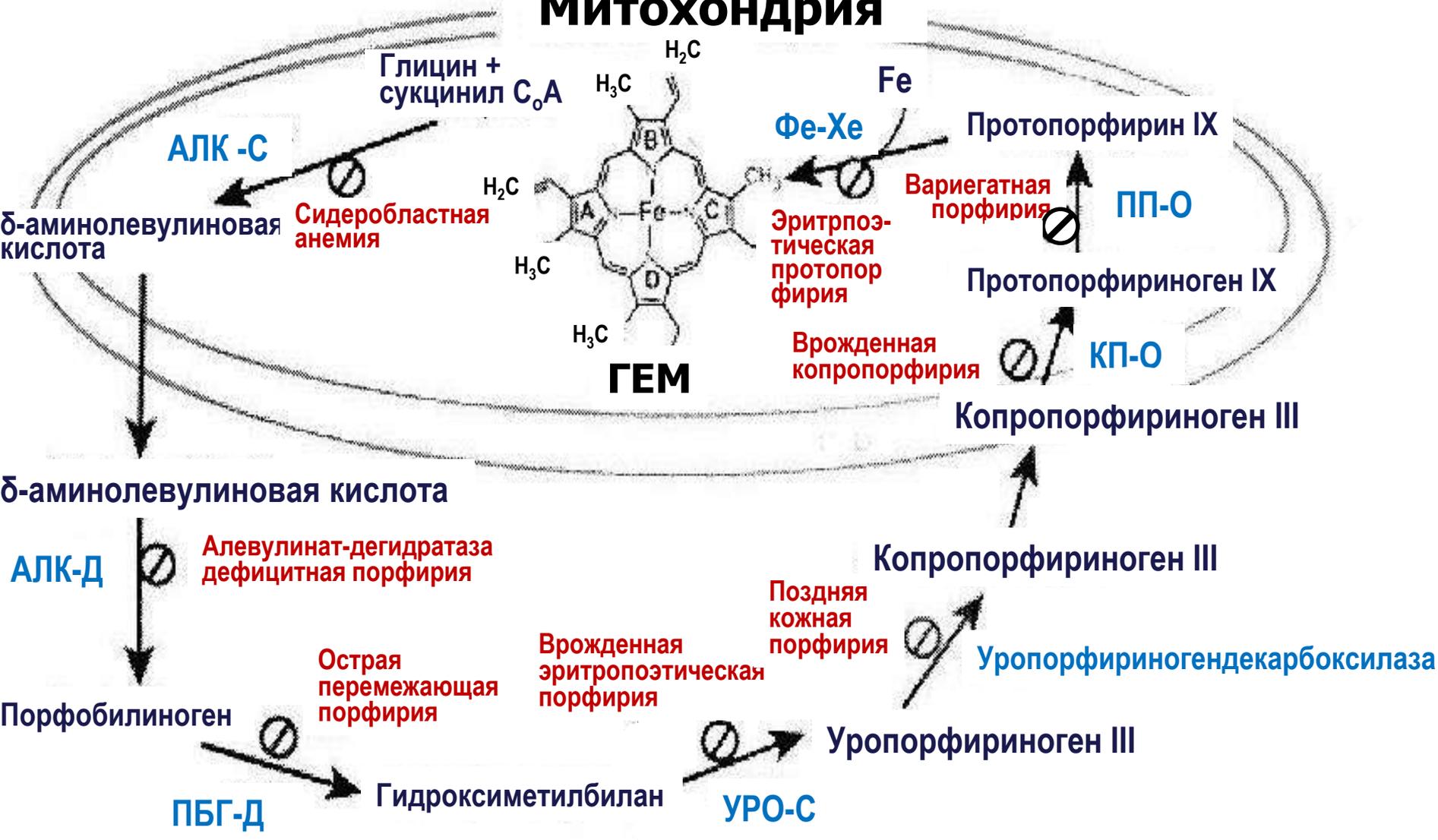
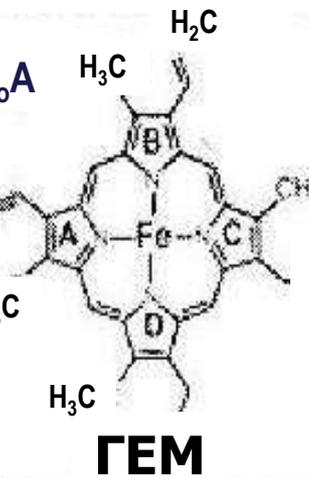
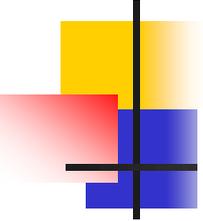


Схема синтеза гема. Патогенетическая классификация порфирий

Сокращения: АЛК-С, синтетаза-1 δ-аминолевулиновой кислоты; АЛК-Д, дегидратаза δ-аминолевулиновой кислоты; ПБГ-Д, порфобилиноген-дезаминаза; УРО-С, уропорфириноген III –синтетаза; КП-О, копропорфириноген-оксидаза; ПП-О, протопорфириногеноксидаза, Fe-Xe, феррохелатаза

Phillips JD, Anderson KE. The Porphyrins. In: Williams Hematology. 9th ed. N; 2017

Гем является простетической группой многих белков

- 
- Гемоглобина
 - Миоглобина
 - Цитохромов: митохондриальной ЦПЭ, цитохрома-450
 - Ферментов: каталазы, пероксидазы, цитохром-оксидазы, триптофанпироллазы

 - **85% гема синтезируется в эритроидных клетках, включается в Hb**
 - **Значительная часть остального гема синтезируется в печени, прежде всего – для цитохромов**

 - **Порфирии классифицируются как печеночные или эритропоэтические в зависимости от первичного блока биосинтеза гема**

Поздняя кожная порфирия

- **Наиболее распространенная форма порфирии в общей популяции ~1:10 000 чел**
- Описана в 1937 г. Вальденстремом, как
- заболевание с множеством кожных проявлений, в т.ч. характерных везикул, булл, возникающих на открытых солнцу участках кожи.
- Кожные поражения сочетаются с печеночной патологией (стеатоз, гемосидероз, гепатит с минимальной активностью)
- Заболевание дебютирует после 30 лет
- Одинаково часто поражаются мужчин и женщин

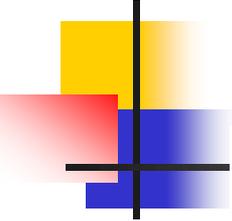
*Waldenström J. Dissertation. Acta Medica Scandinavica. 1937
Elder GH. Semin Dermatol. 1990; 9(1)*

Классификация поздней кожной порфирии

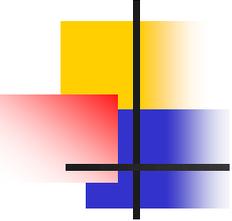
Тип	Форма	Характеристика
1	Приобретенная (спорадическая) 80%	<ul style="list-style-type: none">➤ Отсутствуют мутации гена уропорфириноген-декарбоксилазы (УРО-Д).➤ ↓ активность УРО-Д при обострении (только в печени)
2	Наследственная (семейная) 20%	<ul style="list-style-type: none">➤ Мутации в гене УРО-Д (известно >105 мутаций)➤ Наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако пенетрация дефекта низкая, и у большинства болезнь не развивается.➤ У гетерозиготных лиц, имеющих дефектный ген, количество фермента УРО-Д уменьшено на 50% от N во всех тканях.

Не зависимо от типа клинические симптомы ПКП выявляются только при падении каталитической активности УРО-Д $\leq 20\%$ от нормальной

Предрасполагающие факторы

- 
- **Этанол**
 - **Курение**
 - **НСV-инфекция** (распространенность 21-92%)
 - **Наследственный гемохроматоз** (10 - 20%).
 - **Эстрогены, применяемые с лечебной целью**

> 70% заболевших имеют ≥ 3 предрасполагающих факторов



Количество фермента УРО-Д при обострении остается на генетическом уровне, но падает его каталитическая активность.

Считается, что накопление Fe в гепатоцитах играет ведущую роль в подавлении активности фермента УРО-Д

- ✓ Гемосидероз печени находят у большинства пациентов с ПКП: часто запасы Fe почти вдвое превышают N.
- ✓ Клинические симптомы коррелируют с показателями содержания Fe в организме (ферритин, % насыщения трансферрина).
- ✓ 10-20 % – гомозиготы по мутации HFE (C282Y) со ↓уровня гепсидина – отрицательного регулятора всасывания и депонирования железа
- ✓ Другие триггеры провоцируют снижение продукции гепсидина в гепатоцитах и накопление Fe

Этиопатогенез поздней кожной порфирии

- Выявлен ингибитор УРО-Д - **уропорфометин** – продукт частичного окисления УРО.
- Условие образования уропорфометина - **присутствие в гепатоцитах избытка железа**, катализирующего образование окислительных ингибиторов активности УРО-Д.
- Результат подавления фермента - **блокада синтеза гема с накоплением порфиринов** (специфично: уропорфирина, копропорфирина).
- Фотоактивные молекулы порфиринов, накопившиеся в коже, активно поглощают энергию в спектре солнечных лучей длиной волны 400-410 нм.
- **Фотохимические реакции в порфиринах сопровождаются генерацией ROS, которые вызывают повреждения дермы.**



- УРО-Д - 5-й фермент на пути биосинтеза гема, декарбоксилирует уропорфириноген (8 карбоксильных групп) до копропорфириногена (4 карбоксильные группы).
- Когда печеночная УРО-Д подавлена, порфирины с 4-8 карбоксильными группами накапливаются в печени, затем с кровью распространяются в другие органы.
- Порфирины с высоким содержанием карбоксильных групп - (г.о. уропорфирин) водорастворимы, выделяются с мочой, а с низким (копропорфирин) - с желчью,/фекалиями.

Phillips JD, et al.. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104 (12)

Phillips JD, Anderson KE. The Porphyrias. In: Williams Hematology. 9th ed. N; 2017

Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. Br J Haematol. 2006;135(3):

Поздняя кожная порфирия у пациентов на гемодиализе

Частота - 1,2% (до использования рчЭПО до 18%)

Основные причины

- подавление активности печеночной УРО-Д вследствие перегрузки Fe из-за частых гемотрансфузий/прямых инфузий Fe с целью лечения анемии
- сниженный клиренс порфиринов через мембрану диализатора (в 100 раз ниже клиренса порфиринов здоровыми почками)

Poh-Fitzpatrick MB, et al. Arch Dermatol. 1980;116(2)

Markova A, et al. Semin Dial. 2012;25(4)

DeWitt CA, et al. Dermatological Manifestations of Kidney Disease. NY, 2015

Методы лечения симптомов поздней кожной порфирии

Метод	Преимущества	Недостатки
Устранение триггеров		
Истощение запасов железа		
Кровопускания ~ 450 мл крови 1 раз/2нед № 3-5	Эффективный. Предпочитают в большинстве центров. Целевой уровень ферритина – 15 нг/мл	Непереносимость стандартного протокола при анемии
Малообъемные кровопускания 100-250 мл 1 раз/2нед	Эффективный. Подходит больным на ГД (в сочетании с рчЭПО)	Противопоказан при тяжелой анемии
Удаление порфиринов		
4-аминохинолоны гидрохлорахин 100 мг, хлорохин 125 мг (по ½ табл.) 2 р./нед	Часто предпочитают, т.к. более удобен и дешев; альтернатива флеботомиям; м.быть также эффективен, как флеботомии. Эффективен в комбинации с другими методами	Монотерапия малоэффективна при избытке Fe. Стандартные дозы из-за гепатотоксичности могут вызвать противоположный эффект
Высокопоточный ГД/гемодиафильтрация	Более эффективен в удалении плазменных порфиринов, чем стандартный ГД	Дорогой; как монотерапия малоэффективен

*DeWitt CA, et al. Dermatological Manifestations of Kidney Disease. NY, 2015
 Phillips JD, Anderson KE. In: Williams Hematology. 9th ed. N; 2017
 Porphyria Cutanea Tarda (PCT). American Porphyria Foundation. <http://www.porphyrifoundation> 2016
 Singal AK, et al. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Dec 2012; 10(12)
 Chou TC, et al. Eur J Dermatol. 2012;22(4)*

Описание клинического случая

Пациентка, 1950 г.р., в IX 2010

Жалобы

- появление пузырей на тыльной поверхности кистей рук, самостоятельно вскрывающихся через 2-3 дня, истончение кожи на руках, легкое образование болезненных ссадин,
- появление землистого цвета лица

Анамнез

- К тому времени в течение 8,5 лет ГД в ДЦ СЗГМУ им. И.И. Мечникова в связи с ТПН как исхода ХГН.
- В 2003 при плановом лабораторном обследовании выявлен ХГВ, в 2007 - ХГС.



Пациентка Ш. , 1950 г.р. Травмированная кожа, напряженные пузыри до 2,5 см в D на 2 и 5 пальцах тыльной поверхности левой кисти.

Результаты лабораторно-инструментарного обследования и медикоментозной терапии на момент дебюта дерматоза

Показатель	IX 2010
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{мл}$	7,75
Гемоглобин, г/л	117
Железо сыв., ммоль/л	14,8
Трансферрин, ммоль/л	299
TSAT, %	19,8
Ферритин, мг/л	146
АСТ, ЕД/л	112
АЛТ, ЕД/л	118
Са/Фосфор, ммоль/л	2,19/1,34
Альбумин, г/л	34,2
ПТГ, пг/мл	78
spKt/V	1,73

УЗИ. Печень увеличена в размерах (правая доля +4 см, левая +3 см), диффузные изменения паренхимы по типу стеатоза; селезенка не увеличена.

ФГДС. Атрофический гастрит.

Проводимая терапия

- Эпоэтин бета 6000 МЕ /нед,
- Железа (III) гидроксид декстран 100 мг/нед,
- Адеметионин (гептрал) по 800 мг/сут внутрь курсами.
- Фолиевая кислота 3 мг/сут внутрь
- Са карбонат по 1 ч.л. 2р/сут

- Консультирована на кафедре дерматовенерологии СПбГМА им. И.И. Мечникова.
- Д-3: **Поздняя кожная порфирия (?)** на фоне ХВГ

Обследование на потенциальные триггеры ПКП

Показатель	Х-ХІ 2010
HBsAg	(-)
HBcorIgM	(-)
HBcorIgG	(+)
HBe Ab	(+)
ПЦР HBV-ДНК	(-)
анти-HCVIgG AT	(+)
HCV-РНК (ПЦР)	(-)

Консультация инфекциониста:

Диагноз:

Завершившаяся HBV- инфекция.
ХГС с умеренной биохимической активностью. Репликации HCV-РНК не выявлено.



Дифференциальный диагноз

- Псевдопорфирия
- Другие порфирии
 - Кожные эритропоэтические порфирии
 - Острые порфирии (кожные проявления бывают при 2-х формах острых порфирий - вариегатной порфирии и наследственной копропорфирии)
- Другие буллезные поражения кожи (волчанка, пемфингоид и др.)

Скрининговые тесты для дифференциальной диагностики порфирий, проявляющихся кожными симптомами

Вид порфирии	Общие порфирины плазмы	Общие порфирины в эритроцитах	Тест на содержание в моче δ-АЛК и порфобилиногена (ПБГ) или тест с реактивом Эрлиха
<i>Печеночные кожные порфирии</i>			
Поздняя кожная порфирия	Высокие	N (слегка повышены)	отрицательный
<i>Эритропоэтические кожные порфирии</i>			
Врожденная эритропоэтическая порфирия	Высокие	Повышены	отрицательный
Эритропоэтическая протопорфирия	Высокие	Повышены	отрицательный
<i>Острые порфирии</i>			
Вариегатная порфирия	Высокие	N	+
Наследственная копропорфирия	N или слегка повышены	N	+
<i>Псевдопорфирия</i>			
Псевдопорфирия (у пациентов на ГД)	N или слегка повышены	N	отрицательный

- Исследование крови на порфирины выполнено в лаборатории Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) гематологии Минздрава РФ

<i>Тест</i>	<i>Результаты</i>	<i>Норма</i>
Содержание общих порфиринов в плазме крови	1939,6 нм/л	<10 нм/л
Содержание общих порфиринов в эритроцитах	6,9 мкм/л	<1,4 мкм/л

Дифференциальный диагноз: Эритропоэтические кожные порфирии

Эритропоэтическая протопорфирия



- Самая распространенная эритропоэтическая порфирия
- **Дебют в раннем детстве:** тяжелая фоточувствительность, проявляется по типу солнечного ожога - жгучая боль (не купируется наркотиками) в минуты после появления на солнце.
- Эритема исчезает через несколько часов/суток, не оставляя рубцов.
- Хронические изменения; шелушение, атрофия кожи, образование морщин на лице, на руках («старческая кисть»)
- Гемолиз и анемия, как правило, отсутствуют.
- Характерны печеночные осложнения -ЖКБ

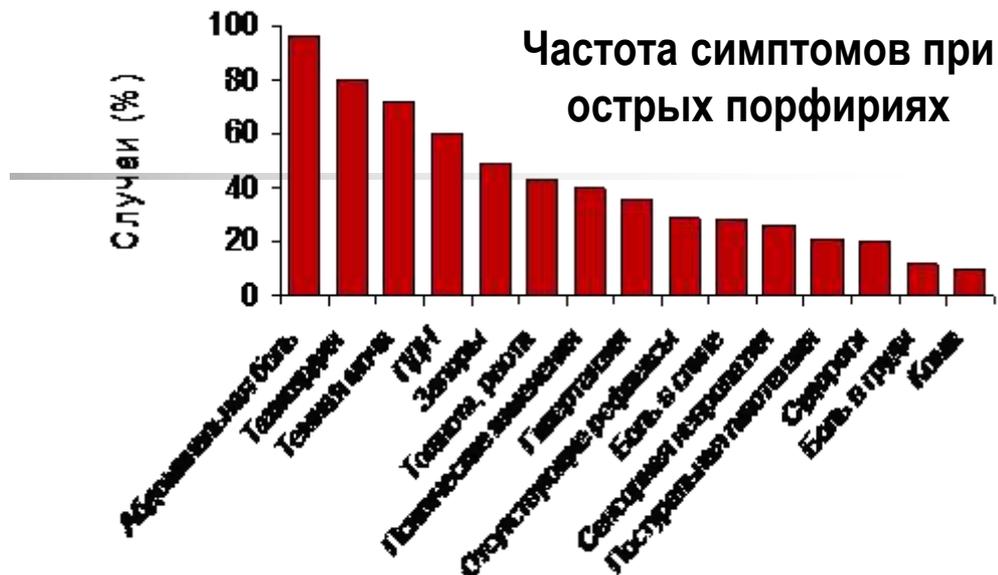
Врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера)



- **Дебют в грудном возрасте:** тяжелая кожная фотосенсибилизация, светобоязнь, гемолитическая анемия, спленомегалия.
- Кожные везикулы, возникающие под действием солнца лопаются, вторично инфицируются с вовлечением в воспалительный деструктивный процесс хрящей, костей, что приводит к обширным рубцам, увечьям ушей и носа, утрате пальцев рук.
- Накопление порфиринов в зубах- красноватый цвет, флюоресцирование при воздействии УФЛ

Диффдиагноз: Острые печеночные порфирии

- Острая перемежающаяся порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия
- Порфирия вследствие дефицита АЛК-дегидратазы



Острые печеночные порфирии - клинически проявляются жизнеугрожающими внезапными приступами:

- **абдоминальных болей** (*вовлечение абдоминальных вегетативных сплетений*) и
- **другими невровисцеральными и неврологическими симптомами** (*параличи, судороги, психозы и др.*), вызываемыми токсичными для нервной системы δ -АЛК и порфобилиногеном

Диагноз:

Поздняя кожная порфирия

Хронический гломерулонефрит. ХБП 5(Д) (азотемия, анемия, корригируемый гемодиализом с 01.01.2002.

ХГС с умеренной биохимической активностью.

ИБС. СН III ФК NYHA

ЦВБ. Дисциркулярная и метаболическая энцефалопатия 2 ст. (ОНМК 2001)

Хронический атрофический гастрит.

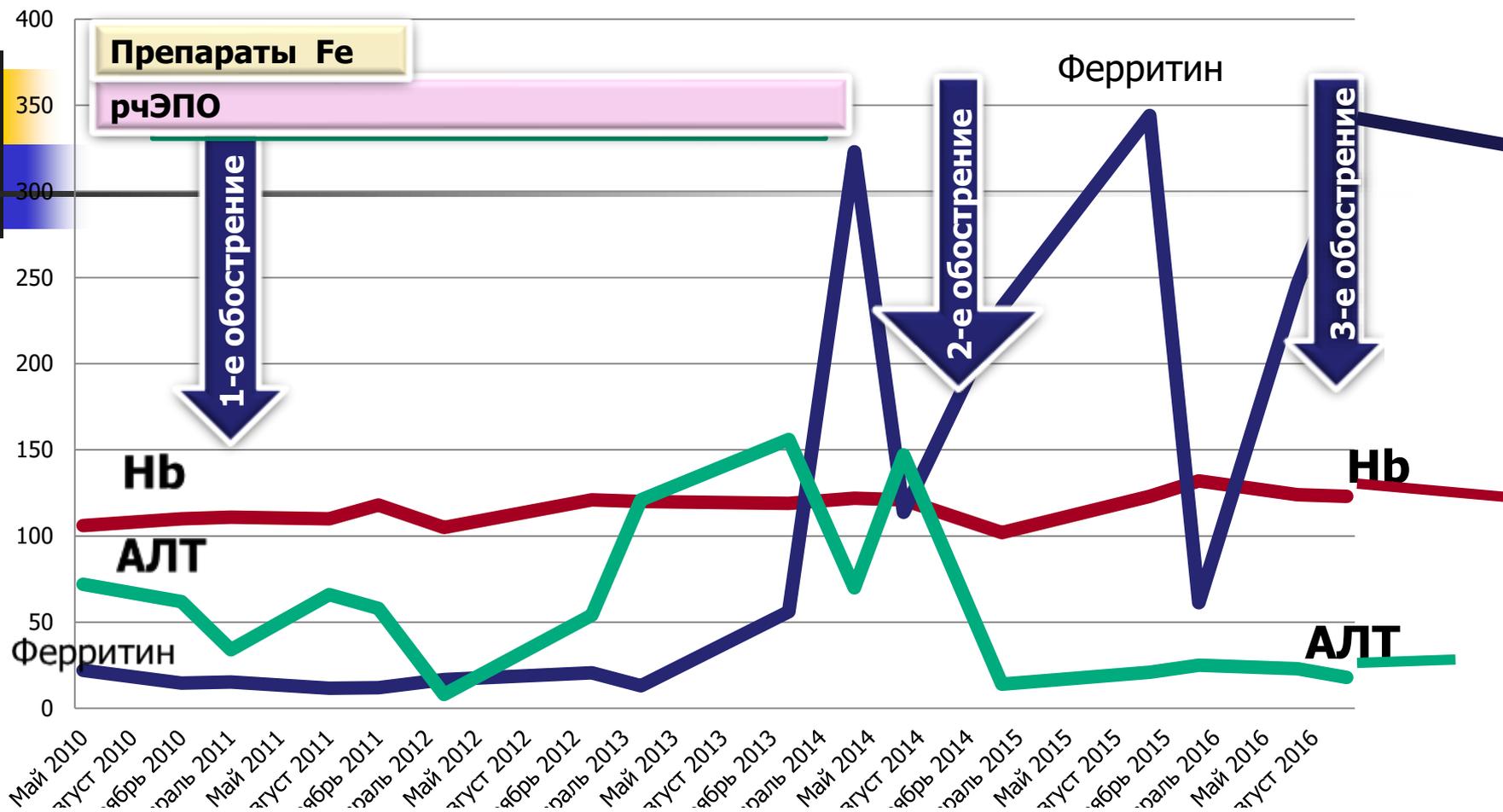
А-В фистула от 01.02.2002

Лечение

- **Гидроксихлорохин по 200 мг** внутрь е/дн;
- **Переключение режима ГД на гемодиафильтрацию;**
- **Защита кожи от инсоляции.**

Через 1,5 мес - улучшение состояние кожи на руках, цвета лица. Уменьшена дозу плаквенила до 100 мг 2 р/нед

Динамика Hb (г/л), ферритина /10 мг/мл, АЛТ, назначение препаратов железа и рчЭПО и клинические проявления ПКП



2011-2013 (3года) - симптомы отсутствовали. Hb - в пределах целевых значений (рчЭПО +в/в препараты Fe; препараты Fe отменены в II-2012) Ферритин - в пределах 146-207 нг/л.

С 2013 - затяжные периоды повышения АЛТ до 290 ЕД/л, АСТ – до 659 ЕД/л (гептрал по 800 мг/сут внутрь - курсами от 1 до 9 мес). VIII-2014 - АЛТ >150 (адеметионин → к X-2014 уровни трансаминаз снизились до N).

С 2014 – резкое ↑ ферритина >3000 мг/л (к этому времени пациентка 2,5 года не получала препаратов Fe). В IV-2014 отменены препараты рчЭПО в связи с частыми эпизодами ↑Hb (>120г/л).

Гемог
Ферр
АЛТ

2-е обострение - IX 2014

- отметила вновь появление напряженных болезненных пузырей D до 2,5 см на тыльной поверхности преимущественно правой кисти;
- **усиление пигментации и гипертрихоз - рост тонких светлых волос на лице.**
- **2014 - ухудшение общего соматического статуса больной.**
 - IV 2014 – ФП, постоянная форма
 - X 2014 - перелом правого бедра, **операция** эндопротезирования тазобедренного сустава; **повторная операция** по поводу вывиха головки эндопротеза

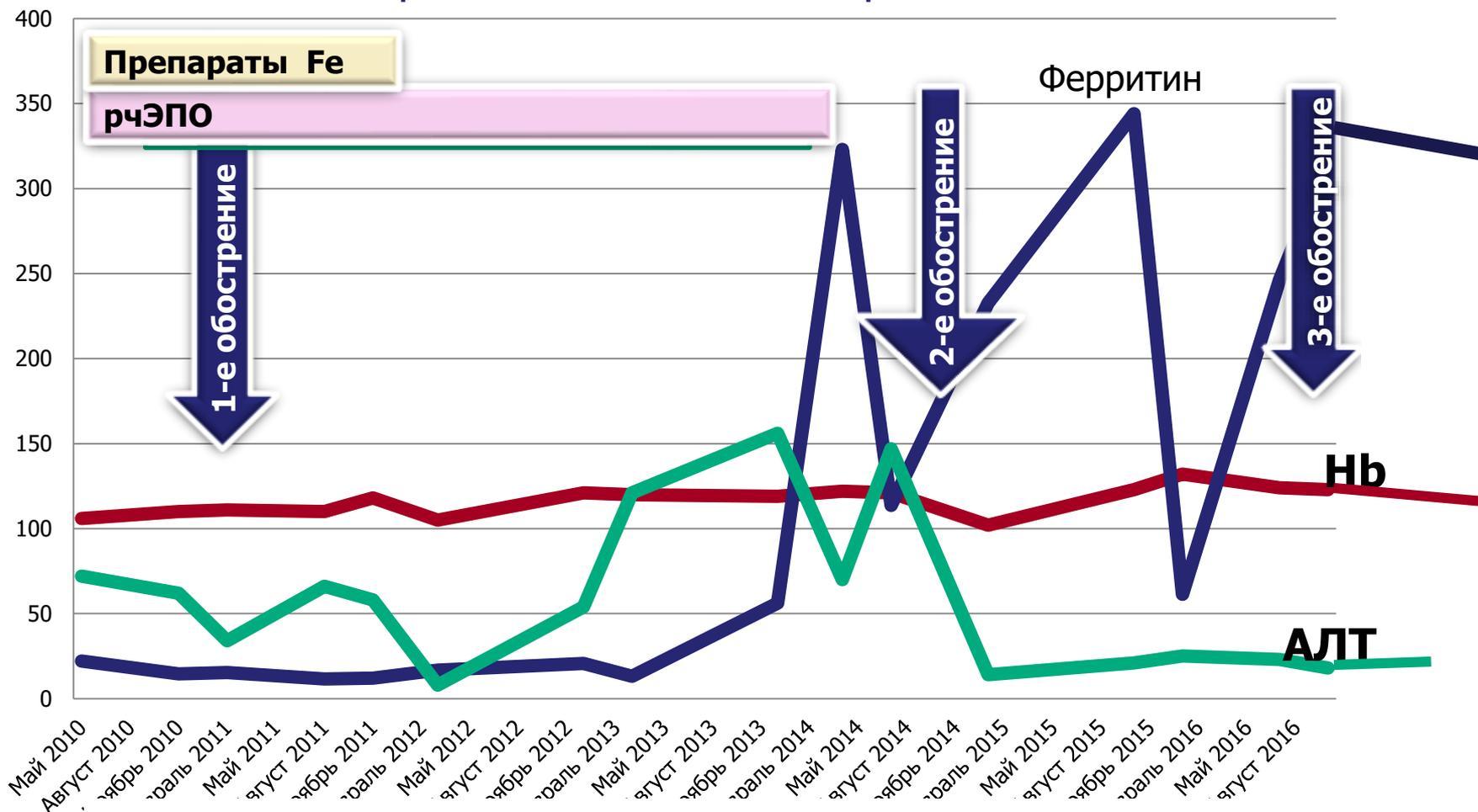
Лечение:

- **Гидроксихлорохин 200 мг** внутрь 2р/нед
- **ЗПТ – метод гемодиализации.**
- **Местная терапия** (фукорцин, левомиколь, момат)



Пациентка Ш. , 1950 г.р.
Гипертрихоз лица
преимущественно височно-скуловых областей и щёк,
гиперпигментация кожи лица

Динамика Hb (г/л), ферритина /10 мг/мл, АЛТ, назначение препаратов железа и рчЭПО и клинические проявления ПКП



3-ий приступ ПКП - X 2016 (через 2 года)

•Появление пузырей на тыльной поверхности кистей на фоне ферритина **2700 мг/л** (пациентка >4,5 лет не получает препаратов Fe). **В том же месяце - ишемический инсульт.** АЛТ, АСТ – N. Hb 116 -134 г/л (препараты рчЭПО не получает >2 лет). ГД - адекватный, АД - N. К терапии альфакальцидолом и карбонатом Са добавлен цинакальцет.
Лечение: гидроксихлорохин 100 мг 2 р/нед, ГДФ, местная симптоматическая терапия.
 Регресс кожных симптомов в течение месяца.

—	Гемоглобин (г/л)
—	Ферритин/10 (нг/мл)
—	АЛТ (Е/л)

Показатель	2018
Гемоглобин, г/л	106-140
Ферритин, мг/л	1491-2039,9
АСТ, ЕД/л	47
АСТ, ЕД/л	48
Са, ммоль/л	1,94
Фосфор, ммоль/л	0,69
Альбумин	41,5
ПТГ, пг/мл	429
spKt/V	1,68
НСV-РНК (ПЦР)	отриц
АТ к core	(+)
АТ к S3	+/-
АТ к NS4	(-)
АТ к NS5	(-)

XII-2017

УЗИ: Печень не увеличена, контуры чёткие, ровные, структура неоднородная, равномерное повышение эхогенности; селезенка не увеличена, паренхима однородная.

Эластометрия (фиброскан) печени: фиброз 1 степени, стеатоз 2 степени.

ФГДС: Гастродуоденит.

Консультация инфекциониста.

Диагноз: ХГС с минимальной биохимической активностью, F1 (эластометрия от 2017).

ЭКГ: ФП, нормосистолия, НБПНПГ, умеренная систолическая нагрузка на ЛЖ.

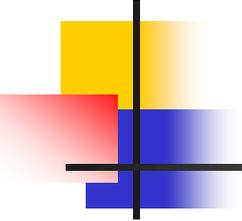
Эхо-КГ: увеличение ЛП, остальные отделы сердца не расширены; глобальная сократимость сохранена; давление в ЛА не повышено; нижняя полая вена не расширена

Глазное дно: ангиосклероз сетчатки

- **Молекулярно-генетическая диагностика гемохроматоза:** мутации гена HFE, полиморфизм C282Y, H63D, 193A>C не обнаружены.

Выводы

- Пациенты на ГД имеют дополнительный риск развития ПКП вследствие:
 - 1) частотой перегрузки Fe (целевые уровни ферритина при лечении анемии - 150-500 мг/л, что выше рекомендуемых в общей популяции),
 - 2) нарушенного клиренса порфиринов.
- Отмена препаратов Fe+rчЭПО не всегда предупреждает дальнейший рост ферритина сыворотки (гемосидероза), что может быть связано с подавлением продукции гепсидина в гепатоцитах из-за накопления в них порфириновых метаболитов.
- Лечение кровопусканием, в т.ч. малообъемными флеботомиями (альтернатива - невозврат крови из системы после сеансов ГД) – должно обсуждаться в каждом конкретном случае.
- Гидроксихлорахин в малых дозах в сочетании с гемодиафильтрацией эффективны в купировании симптомов ПКП и м.б. альтернативой кровопусканиям, когда последние противопоказаны



Спасибо за внимание!