

اهمیت شناخت پورفیری درهوشبری و نقش باربیتوراتها

مجله نظام پزشکی

سال هفتم ، شماره ۴ ، صفحه ۲۵۹ ، ۱۳۵۹

دکتر محمود کنگری *

۲- پورفیری جلدی تأخیری (P. Cutanea Tarda) : ارثی نیست و بعدها ظاهر میشود . از مشخصات آن حساسیت بنور ، ترشح پورفیرین در ادرار و تمایل به سفت شدن پوست (اسکلرودرمی) است ، تفاوتش با نوع مادرزادی در آن است که فاقد فلجهای عمده میباشد . گاهی حملات قولنجی دوره‌ای بروز میکند ، در این مورد تفاوتش با نوع حاد متناوب در نداشتن اختلالهای شدید عصبی است .

در اینجهام باربیتوراتها فاقد اثر سوء میباشد . وقتی حمله پوستی درکار باشد پورفوبیلینوژن در ادرار دیده نمیشود .

۳- پورفیری واریگاتا (P. Variegata) : یا پورفیری ارثی آفریقای جنوبی که شکل مختلط بیماری است . بیماری ارثی است و ضایعات پوستی و نشانه‌های شکمی و عصبی توأمأ وجود دارد . این نوع در آفریقای جنوبی و ایالت بالتیک فراوان دیده میشود . در آمریکا ۵٪ کل موارد پورفیری را تشکیل میدهد .

پورفوبیلینوژن فقط در مرحله حاد بیماری در ادرار دیده میشود . مصرف باربیتوراتها زمینه پیدایش نشانه‌های عصبی آنرا فراهم می‌سازد (۶) .

۴- پورفیری حاد متناوب : بیماری متناوباً ظاهر میشود و در بیماران مبتلا ، سنتز رنگ دانه پورفیرین بطور دائم مختل میگردد . معمولاً پورفوبیلینوژن با ادرار دفع میشود . تفاوت این بیماری با انواع دیگر آن ، عدم حساسیت نسبت به نور خورشید و وجود پورفوبیلینوژن در ادرار است .

این بیماری برخلاف نظرات پیشین نادر نیست ، منتهی در مناطق

پورفیری نوعی اختلال ارثی در متابولیسم پورفیرین است که با دفع پورفیرین از ادرار و علائم پوستی ، عصبی و گوارشی مشخص میگردد (۳) . بدن انسان پورفیرین را از گلیسین و سوکسینیل-کوآنزیم A میسازد اشکال مختلف این بیماری واکنش وخیمی با باربیتوراتها نشان میدهد . تجویز این داروها در بیماران مستعد گاهی عواقب وخیمی پیرامیآورد (۸) . لذا لازم است که به تفصیل درباره آن بحث شود .

مطالعات گلدبرگ (در سال ۱۹۵۹) نشان میدهد که فقط باربیتوراتهایی که ریشه آلایل دارند ، پورفیرین ادرار را بالا میبرند . خطر باربیتوراتهای وریدی در آنست که گاهی سبب تسریع ظهور حاد پورفیری میگردد و اگر در هنگام حمله مصرف شوند سبب وخیم‌تر شدن آن شده ، فلج کامل بوجود می‌آورد (۱۰) .

اشکال بالینی پورفیری

۱- پورفیری مادرزادی : نام دیگر آن پورفیری اریتروپوئیتیک است . نقص اصلی این نوع بسیار نادر در همان مراحل اولیه تکامل جنین پیدا میشود .

این بیماری بیشتر در مردان شایع بوده وجه تمایزش در آنستکه پورفیرین نسوج و استخوانها پیش از حد عادی میباشد . در نتیجه بدن نسبت به نور خورشید حساسیت شدیدی یافته و اسکار و انواع فلجها بروز میکنند . در این نوع نشانه‌های شکمی یا اختلالات عصبی وجود ندارد . پورفوبیلینوژن در ادرار یافت نمیشود و باربیتوراتها بر سیر آن اثری ندارند .

* مرکز پزشکی رازی - دانشگاه تهران .

دردهای عصبی، مناطق حساس بدرد ، اختلال حسی ، فلج شل پاها و یا دستها و پاها توأمأ دیده شوند .

در حال حاضر پایه تشخیص مبتنی بر بالا بودن سطح پورفوبیلینوژن در ادرار است که به روش کروماتوگرافی اندازه گیری میشود . هر چند که تعیین پورفوبیلینوژن بوسیله واتسون - شوارتز روش تغییر دادن واکنش (آآکسیون) ارلیش آلدیوید فقط مخصوص پورفیری حاد متناوب است. ولی موارد واکنشهای کاذب زیادی نیز گزارش شده است. اندازه گیری مستقیم پورفوبیلینوژن در ادرار بوسیله روش کروماتوگرافی راه صحیح تشخیص میباشد (اسیددلنا آمینو لوولینیک در ادرار زیاد دیده میشود). کم شدن سدیم خون همراه با کم شدن حجم خون ، معمولی ترین اختلال الکترولیتی این بیماری است که علت آنرا ترشح نامناسب A. D. H. میدانند . نقصان پتاسیم و منیزیم خون نیز در این بیماری دیده میشود . افزایش ید وابسته به پروتئین ، آهن ، کلسترول و لیپوپروتئین خون نیز گزارش شده است.

عوامل عمده ای که بعنوان عوامل مستعد کننده در پورفیری حاد متناوب شناخته شده عبارتند از: بعضی عفونتها و داروها مانند: استروئیدها ، باربیتوراتها ، سولفونامیدها ، گریزوفولون ، مپروبامات ، ایزوپروپیل مپروبامات ، دی فنیل هیدانتوئین ، گلو تیمید ، متی پرلون ، ایمی پرائین ، ترکیبات ارگو ، پرازولون ، سوکسی نیمید ، سدورمید ، دی فنازول ، تولبو تامید ، متیل دوبا ، آنتی پیرین ، کلروپروپامید ، استروژن ، پنتازوسین و احتمالاً کلرودیازپو کسید و قرص ضد حاملگی زمینه را مستعد برای حمله بیماری مینمایند.

گلدبرگ گزارش داده است که در سه ماهه اول حاملگی نیز تمایل بحمله حاد پورفیری افزایش می یابد. ترکیبات باربیتوراتها بیشتر از دیگر داروها باعث شروع حمله میشود. اغلب این داروها یک وجه مشترک دارند و آن اینستکه در حیوانات تجربی باعث تحریک ساختن اسید دلنالوولینیک کبدی (A.L.A) میشوند . این آنزیم ساختن هم (Haem) و پورفیرین را محدود میسازد و در تمام انواع پورفیریهای کبدی افزایش می یابد. بنا بر این این داروها سبب نقص متابولیکی میگرددند که این خود یکی از علل مهم بیماری است.

حمله حاد: این نوع بیماری در اثر تجویز باربیتوراتها ظاهر میگردد . سیر عمومی آن با از بین رفتن میلین عصبی مشخص میشود . نمونه کلاسیک آن با درد شکم ، تظاهرات عصبی ، (ضعف عضلانی و فلج)، تظاهرات روانی و ادرار قرمز رنگ ظاهر میگردد. شروع حمله حاد غالباً تدریجی است مگر آنکه باربیتوراتها سیر حمله را سریع کنند. نشانه های فوق کمک چندان به تشخیص اولیه بیماری

جغرافیائی ویژه ای (کشورهای اسکاندیناوی و آفریقای جنوبی) شایع تراست (۱۱ و ۱۰). گلدبرگ و همکارانش ثابت کردند که ضایعات اصلی بیماری شامل از بین رفتن میلین بطور پراکنده در اعصاب خود کار است که باعث دردهای شکم و دل بهم خوردگی میشود. گرفتار شدن اعصاب محرکه وحسی محیطی سبب بی حسی و فلج میشود . ابتلاء اعصاب محرکه نخاعی و مغز میانی بفرآوانی دیده میشود . درمخچه کانون از بین رفتن میلین ماده سفید با اندکی پلاسیدگی سلولهای پورکنز مشاهده میشود. مناطق انهدام میلین در مخ که بویژه در اطراف عروق خونی متمرکز است بیشتر در لوب آهیانه ای و گاهی لوب گیجگاهی و پشت سری دیده میشوند .

بخاطر وجود همین ضایعات است که در ۶۰٪ موارد علائم روانی نیز خودنمایی میکند .

معمولاً پورفوبیلینوژن یا پورفیرین در اطراف مناطق دژنره افزایش می یابد.

نتیجه آنکه احتمالاً خراب شدن میلین اعصاب ارتباط مستقیمی با این مواد ندارد.

ریس و همکارانش معتقدند که علائم فوق در اثر بلوکاز روی و مس و یا دیگر کاتیونهای چندین سیستم فلزی - آنزیمی پدید می آید . این بلوکاز قسمتهای خاصی از دفاع طبیعی بدن را فرسوده کرده و در نتیجه پورفیرین هارا که برای این دفاع لازم هستند ، تخلیه مینماید . با تخلیه پورفیرینها متابولیسم پورفیرین سست شده و نگهداری میلین و سیستم سیتوکروم که رابطه متقابل با ذخیره پورفیرین دارد، مختل میگردد (شاید کبد محل ترکیب پورفیرین های تجزیه شده باشد) . در طی مراحل حاد بیماری، کبد مبتلا به نکرز مرکز لوبولی میشود. با وجود این نارسائی کبدی شایع نیست.

پورفیری حاد متناوب باشکال گوناگون دیده میشود :

الف - شکل مخفی: بی علامت است .

ب - شکل شکمی: فقط علامت شکمی دارد. (دستگاه عصبی گرفتار نشده است).

پ - شکل عصبی: فقط نشانه های عصبی دیده میشود.

ت - شکل مختلط: علائم شکمی و عصبی توأمأ دیده میشود.

ث - شکل انجمائی.

معمولاً پورفیری حاد متناوب با یک شکم درد خفیف یا شدید تظاهر میکند . گاهی علائم دیگری مثل یبوست ، درد انتهاها ، تغییرات روانی و ادرار تیره رنگ دیده میشود.

تغییرات عصبی بصور گوناگون ظاهر میشوند. ممکن است اعصاب محیطی، سیستم عصبی نباتی و تنه مغز را گرفتار کند ، در نتیجه

در محلول آبی اولیه باقی میماند. بدین ترتیب این دو ماده از یکدیگر تشخیص داده میشوند و این آزمون برای تشخیص پورفیریهای وارثگاتای نهفته قابل استفاده نیست (۹).

Eales (در سال ۱۹۶۸) دو نوع پورفیری نادرتر، یکی پورفیری علامتی و دیگری کوپروپورفیری ارثی را جزو پورفیریهای قرار داده که تحت تأثیر داروها قرار میگیرند (۹). پورفیری علامتی بیشتر در جنوب آفریقا بویژه در میان جمعیت غیر سفید شایع است و معمولاً در موارد مصرف زیاد الکل و آلودگیهای قارچی ظاهر میشود. علائم بالینی کوپروپورفیری تاحدی مشابه پورفیری حاد متناوب است. این بیماران نیز به باریتوراتها حساس بوده ولی در ادرارشان پورفو بیلینوژن دیده نمیشود. معهداً در ادرارشان کوپروپورفیرین III بمقادیر غیر عادی پیدا میشود.

خلاصه و نتیجه :

با توجه به مطالب فوق، بیهوشی دهنده در هر مرحله از بیماری پورفیری میتواند درگیر باشد. با توجه بسابقه فلج در عده کمی از بیهوشیها تشخیص تاحدودی مشخص میگردد. ضایعات پوستی روی دستها جای زخم ناشی از طولهای پوستی ممکن است نشانه‌ای از بیماری باشد.

توجه بسابقه بیمار خیلی مهم است. ممکن است افرادی از خانواده در تعقیب بیهوشی فلج شده و فوت شده باشند. گوا اینکه امکان دارد بعلت پورفیری نباشد ولی حداقل میتواند راهنمای خوبی باشد. سابقه دفع ادرار قرمز رنگ نکته مثبتی برای تشخیص خواهد بود. شناخت پورفیری به عنوان ایجاد کننده سندرمهای حاد شکم محتاج به عمل جراحی، گاهی مشکل است و ممکن است سابقه پورفیری وجود داشته باشد. ولی برای تشخیص ناراحتی، عمل جراحی شکم (لاپاراتومی) بعمل آید. در اعمال انتخابی احتمالاً تیوپنتون ایجاد حمله حاد پورفیری و فلج میکند (۹ و ۸ و ۶). در اعمال جراحی فوری اگر حمله حاد بیماری شروع شده باشد چه تیوپنتون مصرف شود یا نشود احتمال ایجاد فلج خیلی زیاد است. ناراحتیهای حاد شکم محتاج به عمل جراحی که تشخیص آن معلوم نشده است امکان دارد بعلت حمله حاد پورفیری باشد.

در حال حاضر روش درمانی موفقیت آمیزی برای خاتمه دادن به این حمله‌ها وجود ندارد. با وجود این پیشگیری خیلی مهم است. شروع بیهوشی بطریق استنشاقی سالم‌ترین روش در این بیماران است (بنظر میرسد هوشبرهای استنشاقی و بیحس کننده‌ها اثر زیان‌آوری روی این بیماری نداشته باشند) (۱۱).

Dean پیشنهاد کرد که اگر بخواهند در این بیماران شروع بیهوشی از راه وریدی انجام گیرد میتوان پروپانیدید را بی خطر تسریع حمله

نمیکند. بیمار جز احساس افسردگی و تغییرات مبهم روانی ناراحتی دیگری ندارد. گاهی علائم قابل رؤیتی در بیمار وجود ندارد. بیخوابی علامت شایعی است و اغلب همین عارضه سبب تجویز باریتوراتها میشود.

دردهای شکم غالباً قولنجی است ولی دوره‌های درد دائم چند ساعته یا چند روزه هم دیده میشود. درد شکم جای ثابتی ندارد ولی غالباً در حفره خاصه‌ای راست یا بالای شکم (اپیگاستر) ظاهر میگردد. درد گاهی عمیق بوده و ایجاد ناراحتی میکند. شکم بیماران در معاینه دردناک و حساس است ولی حساسیت نسبت بشدت درد کمتر است. جدار شکم سفت نیست. گاهی قبل و یا بعد از شروع درد استفراغ پیدا میشود. بی‌بوست شدید وجود دارد. مدفوع فشرده و سخت میباشد. بسیاری از بیماران بطور نابجا مورد عمل جراحی تجسسی شکم (لاپاراتومی) قرار میگیرند. توأم شدن عمل جراحی و تجویز داروی تیوپنتون یا دیگر باریتوراتها سبب تشدید این مرحله حاد میگردد (۹).

در پورفیری حاد اوروپورفیرین‌ها در ادرار دیده میشوند. این مواد در دیگر حالات نیز بمقادیر زیاد در ادرار ظاهر میگردد و ممکن است در حین حمله بیماری در ادرار یافت نشوند. اما پورفو-بیلینوژن در مواقع تشدید علائم حاد همیشه در ادرار پیدا میشود. گاهی طی دوره‌های نهفته بیماری، ترشح آن متناوب است. لازم است ادرار چندین بار آزمایش شود تا نتیجه مثبت بدست آید. ادراری که پورفو بیلینوژن دارد مواقع ادرار کردن فاقد رنگ است ولی اگر چند ساعت مقابل نور خورشید بماند تیره میشود. وقتی تسهیلات آزمایشگاهی در دسترس نیست، این آزمایش ساده قابل استفاده است. روش دیگر آنستکه کمی ادرار را بمدت ۱۰ دقیقه در ظرف محتوی آب گرم ریخته سپس با نمونه گرم نشده مقایسه گردد. این آزمون ساده وجود مشتقات پورفو بیلینوژن را نشان میدهد ولی خود پورفو بیلینوژن دیده نمیشود. گاهی بعد از ترانسفوزیون این آزمون بطور کاذب مثبت میگردد. در آزمایشگاه از آزمونی که بوسیله شوارتز و واتسون ارائه شده، استفاده میشود.

۲ سانتیمتر مکعب از رآژین آلدئید ارلیش را با ۲ سانتیمتر مکعب ادرار مخلوط کرده، ۲ دقیقه بعد آنرا با مخلوط ۲ سانتیمتر مکعب ادرار و ۲ سانتیمتر مکعب اسید کلریدریک ۶٪ مقایسه میکنند (این مقایسه برای اطمینان از دخالت مواد ویژه غذایی جذب شده‌ای است که ممکن است در نتیجه آزمایش ایجاد اختلال کند). در صورت وجود پورفو بیلینوژن یا اوروپورفیرین در ادرار در مدت ۲ تا ۳ دقیقه رنگ قرمز ظاهر میگردد. اگر ۴ سانتیمتر مکعب آهیل الکل اضافه شود، اوروپورفیرین در الکل حل میشود ولی پورفو بیلینوژن

را در کارتی که به بیمار ارائه می‌دهند بنویسند و وجود چنین بیماری را به تمام افراد خانوادۀ تذکر دهند که در صورت احتیاج به بیهوشی و عمل جراحی به متخصص بیهوشی یادآوری نمایند. بدین ترتیب به میزان زیادی از عواقب وخیم بیماری جلوگیری بعمل می‌آید. نقش بیهوشی‌دهنده فقط شناخت پورفیری و عدم تزریق باریتورات نیست بلکه باید در درمان نارسائی تنفسی در حملات حاد نیز تبحر کامل داشته باشد.

حاد پورفیری بکاربرد، در مورد گازهای خون شریانی، تعادل مایعات و الکترولیتها باید کاملاً دقت کرد تا بتوان نارسائی تنفسی و یا دیگر عوارض را برطرف نمود. بنابراین بیهوشی در این بیماران مخاطره‌انگیز می‌باشد. عواقب خطرناک مصرف تیوپنتون در اعمال جراحی انتخابی در بیمارانی که پورفیری آنها شناخته شده باید مورد توجه جراح و بیهوشی‌دهنده قرار گیرد و به بیمار خاطر نشان ساخت که در موارد احتیاج به بیهوشی این نکته را به متخصص بیهوشی یادآوری نماید، یا وجود بیماری پورفیری

REFERENCES :

- 1- Dean, G.: Routine testing for porphyria Variegata. South. Afr. Med. J. 34: 745, 1960.
- 2- Dean, G.: A report on Propanidid, an intravenous anaesthetic, in Porphyria Variegata. South. Afr. Med. J. 43: 227, 1969.
- 3- Dean, G.: The inheritance of porphyria, Br. Med. J. 2: 89 - 94, 1955.
- 4- Dean, G.: Porphyria, Br. Med. J. 2: 1291, 1953.
- 5- Dundee, J. W.: Survey of cases reported. Br. Med. J. 2: 112, 1955.
- 6- Dundee, J. W.: Barbiturates narcosis in porphyria Variegata. Anaesthesia, 10: 55, 1955.
- 7- Eales, L.: Porphyria and thiopentone, Anaesthesiology, 27: 703, 1967.
- 8- Eales, L.: Drugs and porphyria: Acute porphyria, South. Afr. Med. J. 41: 566, 1967.
- 9- Eales, L.: Clinical aspects of importance in the porphyrias. Br. J. Clin. Prac. 22: 505, 1968.
- 10- Goldberg, A.: Acute intermitent porphyria. J. Med. 28: 183, 1959.
- 11- Dundee, J.W.: Gordon, M.: Intravenous anaesthesia, pp. 109-137, (Churchill Livingstone London). 1974.
- 12- Leading, A.: The pill and porphyria, Br. Med. J. 3: 603, 1972.
- 13- Ward, R. J: Porphyria and its relation to anesthesia, Anaesthesiology, 26: 212, 1965.