Narodowy Instytut Kardiologii
Stefana kardynała Wyszyńskiego
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
Klinika Choroby Wieńcowej i Rehabilitacji Kardiologicznej

Ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z ostrą porfirią przerywaną

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

lek. Krzysztof Jaworski

promotor: **prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski**
promotor pomocniczy: **dr n. techn. Ilona Kowalik**

Warszawa 2023

Panu Profesorowi Rafałowi Dąbrowskiemu, Pani Profesor Hannie Szwed oraz Pani Doktor Ilonie Kowalik składam serdeczne podziękowania za poświęcony czas, wszechstronną pomoc oraz okazane wsparcie w realizacji niniejszej pracy.

Wyrazy wdzięczności kieruję również do Pani Profesor Ewy Lech-Marańdy, Pana Profesora Jerzego Windygi, Pana Profesora Andrzeja Cieszanowskiego, Pana Doktora Roberta Wasilewskiego, Pani Doktor Agnieszki Lipniackiej, pracowników Narodowego Instytutu Kardiologii oraz Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, bez pomocy i życzliwości których ta praca nie mogłaby powstać.

Dziękuję Pani Profesor Ilonie Michałowskiej oraz Panu Profesorowi Mateuszowi Śpiewakowi za udostępnienie wyników badań obrazowych wykorzystanych w rycinach.

Pacjentom z porfiriami

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY 6

1. WSTĘP 11

2. PORFIRIE – charakterystyka choroby 11

2.1. Podział 12

2.2. Ostra porfiria przerywana 14

2.2.1. Epidemiologia 14

2.2.2. Etiologia i patofizjologia 14

2.2.3. Symptomatologia 16

2.2.4. Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa 18

2.2.5. Leczenie i profilaktyka zaostrzeń 22

2.2.6. Rokowanie 25

3. CELE I HIPOTEZY BADAWCZE 26

4. METODYKA 28

4.1. Kryteria włączenia 28

4.2. Kryteria wyłączenia 29

4.3. Wykonywane badania 29

4.3.1. Badania podmiotowe i przedmiotowe 29

4.3.2. Badania laboratoryjne 29

4.3.3. Spoczynkowe 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne 31

4.3.4. Monitorowanie EKG metodą Holtera 32

4.3.5. Automatyczne 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego 32

4.3.6. Echokardiografia 32

4.4. Analiza statystyczna 35

5. WYNIKI 37

5.1. Charakterystyka badanych grup 37

5.2. Badania laboratoryjne 40

5.3. Elektrokardiografia 51
5.4. Monitorowanie EKG metodą Holtera 55
5.5. Monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi 57
5.6. Echokardiografia 63
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA 70
6.1. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych z ostrą porfirią przerywaną 70
6.1.1. Niewydolność serca 70
6.1.2. Choroba niedokrwienna serca 73
6.1.3. Zaburzenia rytmu serca 75
6.1.4. Nadciśnienie tętnicze 76
6.1.5. Przewlekła choroba nerek 80
6.1.6. Inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego 82
6.1.7. Omówienie pozostałych nieprawidłowości stwierdzonych w trakcie badania ... 84
6.1.8. Zależności pomiędzy wydalaniem prekursorów hemu a zmianami w układzie sercowo-naczyniowym 84
6.2. Przyszłe kierunki badań 85
7. OGRANICZENIA BADANIA 86
8. PODSUMOWANIE 87
9. IMPLIKACJE KLINICZNE 88
10. WNIOSKI 89
11. STRESZCZENIE 90
12. ABSTRACT 96
13. SPIS TABEL I RYCIN 102
13.1. Spis tabel 102
13.2. Spis rycin 103
PIŚMIENNICTWO 105

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

ABPM – całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego (ang. ambulatory blood pressure monitoring)
AC – współczynnik aterogenności (ang. atherogenic coefficient)
ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
AD – autosomalne dominujące (ang. autosomal dominant)
AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
AFl – trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter)
AIP – ostra porfiria przerywana (ang. acute intermittent porphyria)
ALA – kwas delta-aminolewulinowy (ang. delta-aminolevulinic acid)
ALAD – dehydrataza kwasu delta-aminolewulinowego (ang. delta-aminolevulinic acid dehydratase)
ALAS – syntaza kwasu delta-aminolewulinowego (ang. delta-aminolevulinic acid synthase)
ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. alanine aminotransferase)
AP – wymiar przednio-tylny (ang. anterior-posterior dimension)
AR – autosomalne recesywne (ang. autosomal recessive)
ARB – antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers)
ASE – Amerykańskie Towarzystwo Echokardiografii (ang. American Society of Echocardiography)
ASHE – bezobjawowi nosiciele mutacji z podwyższonym wydalaniem prekursorów hemu (ang. asymptomatic high excretors)
AV – przedsionkowo-komorowy (ang. atrioventricular)
BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BSA – pole powierzchni ciała (ang. body surface area)
CEP – wrodzona porfiria erytropoetyczna (ang. congenital erythropoietic porphyria)
CI – przedział ufności (ang. confidence interval)
CK-MB – izoenzym MB kinazy kreatynowej (ang. creatine kinase MB isoenzyme)
CPOX – oksydaza koproporfirynogenu (ang. coproporphyrinogen oxidase)
DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure)
EACVI – Europejska Asocjacja Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (ang. European Association of Cardiovascular Imaging)

eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EKG – elektrokardiogram
EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPP – protoporfiria erytropoetyczna (ang. erythropoietic protoporphyria)
ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
ExSV – przedwczesne pobudzenie nadkomorowe (ang. supraventricular extrasystole)
ExV – przedwczesne pobudzenie komorowe (ang. ventricular extrasystole)
FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FECH – ferrochelataza (ang. ferrochelatase)
FS – frakcja skracania (ang. fractional shortening)
GABA – kwas gamma-aminomasłowy (ang. gamma-aminobutyric acid)
GLS – globalne odkształcenie podłużne miokardium (ang. global longitudinal strain)
HbA1c – hemoglobina glikowana
HC – wrodzona koproporfiria (ang. hereditary coproporphyria)
HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma)
HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HEP – porfiria wątrobowo-erytropoetyczna (ang. hepatoerythropoietic porphyria**)**
HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with mildly reduced ejection fraction)
HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with reduced ejection fraction)
HMBS – syntaza hydroksymetylobilanu (ang. hydroxymethylbilane synthase)
HR – częstość rytmu serca (ang. heart rate)
HRV – zmienność rytmu serca (ang. heart rate variability)
hsCRP – białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości (ang. high-sensitivity C-reactive protein)
hsTnT – troponina T oznaczana metodą o wysokiej czułości (ang. high-sensitivity troponin T)
ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator)

IHiT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii

ILR – wszczepialny rejestrator pętlowy (ang. implantable loop recorder)

IVRT – czas rozkurczu izowolumetrycznego (ang. isovolumic relaxation time)

LA – lewy przedsionek (ang. left atrium)

LAA – pole powierzchni lewego przedsionka (ang. left atrial area)

LAFB – blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (ang. left anterior fascicular block)

LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka (ang. left atrial volume index)

LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. left bundle branch block)

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein)

LPFB – blok tylnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (ang. left posterior fascicular block)

LQTS – zespół długiego QT (ang. long QT syndrome)

LV – lewa komora (ang. left ventricle)

LV s' – maksymalna prędkość skurczowa pierścienia mitralnego (ang. peak mitral annular systolic velocity)

LVEDd – późnorozkurczowy wymiar lewej komory (ang. left ventricular end-diastolic diameter)

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)

LVESd – późnoskurczowy wymiar lewej komory (ang. left ventricular end-systolic diameter)

LVM – masa lewej komory (ang. left ventricular mass)

LVMI – wskaźnik masy lewej komory (ang. left ventricular mass index)

MAPSE – amplituda ruchu pierścienia zastawki mitralnej (ang. mitral annular plane systolic excursion)

MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej (ang. mean corpuscular hemoglobin concentration)

MCV – średnia objętość krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume)

MIBG – meta-jodo-benzylo-guanidyna (ang. metaiodobenzylguanidine)

MPI – wskaźnik sprawności mięśnia serca (ang. myocardial performance index)

MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonists)

MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)

NGAL – lipokalina związana z żelatynazą neutrofili (ang. neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

NIK – Narodowy Instytut Kardiologii

NT – nadciśnienie tętnicze

NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)

OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

PASP – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (ang. pulmonary artery systolic pressure)

PBG – porfobilinogen (ang. porphobilinogen)

PBGD – deaminaza porfobilinogenu (ang. porphobilinogen deaminase)

PCHN – przewlekła choroba nerek

PCT – porfiria skórna późna (ang. porphyria cutanea tarda)

PGC-1α – koaktywator 1α receptora γ aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α)

PLAX – oś przymostkowa długa (ang. parasternal long axis)

PLS – zespół tylnej leukoencefalopatii (ang. posterior leukoencephalopathy syndrome)

PP – ciśnienie tętna (ang. pulse pressure)

PPOX – oksydaza protoporfirynogenu (ang. protoporphyrinogen oxidase)

PRES – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)

PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

PWT – grubość ściany dolno-bocznej lewej komory (ang. posterior wall thickness)

RBBB – blok prawej odnogi pęczka Hisa (ang. right bundle branch block)

RV – prawa komora (ang. right ventricle)

RV FAC – procentowa zmiana pola powierzchni prawej komory (ang. right ventricular fractional area change)

RV FWLS – odkształcenie podłużne wolnej ściany prawej komory (ang. right ventricular free wall longitudinal strain)

RV s’ – maksymalna prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego (ang. peak tricuspid annular systolic velocity)

RVIT – droga napływu prawej komory (ang. right ventricular inflow tract)

RVOT – droga odpływu prawej komory (ang. right ventricular outflow tract)

RVSP – skurczowe ciśnienie w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure)
RWT – względna grubość ścian lewej komory (ang. relative wall thickness)
SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)
SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SIADH – zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
STE – technika śledzenia markerów akustycznych (ang. speckle tracking echocardiography)
SVT – częstoskurcz nadkomorowy (ang. supraventricular tachycardia)
SWT – grubość przegrody międzykomorowej (ang. septal wall thickness)
TAPSE – amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (ang. tricuspid annular plane systolic excursion)
TDI – obrazowanie metodą doplera tkankowego (ang. tissue doppler imaging)
TNF-alfa – czynnik martwicy nowotworów typu alfa (ang. tumor necrosis factor alfa)
TR – niedomykalność zastawki trójdzielnej (ang. tricuspid regurgitation)
TR Vmax – maksymalna prędkość fali zwrotnej niedomykalności trójdzielnej (ang. maximal tricuspid regurgitation velocity)
TWA – naprzemienność załamka T (ang. T-wave alternans)
UROD – dekarboksylaza uroporfirynogenu (ang. uroporphyrinogen decarboxylase)
UROS – syntaza uroporfirynogenu III (ang. uroporphyrinogen III synthase)
Vp – prędkość propagacji fali wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (ang. flow propagation velocity)
VP – porfiria mieszana (ang. variegate porphyria)
vs. – kontra (łac. versus)
VT – częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia)
XL – sprzężone z chromosomem X (ang. X-linked)

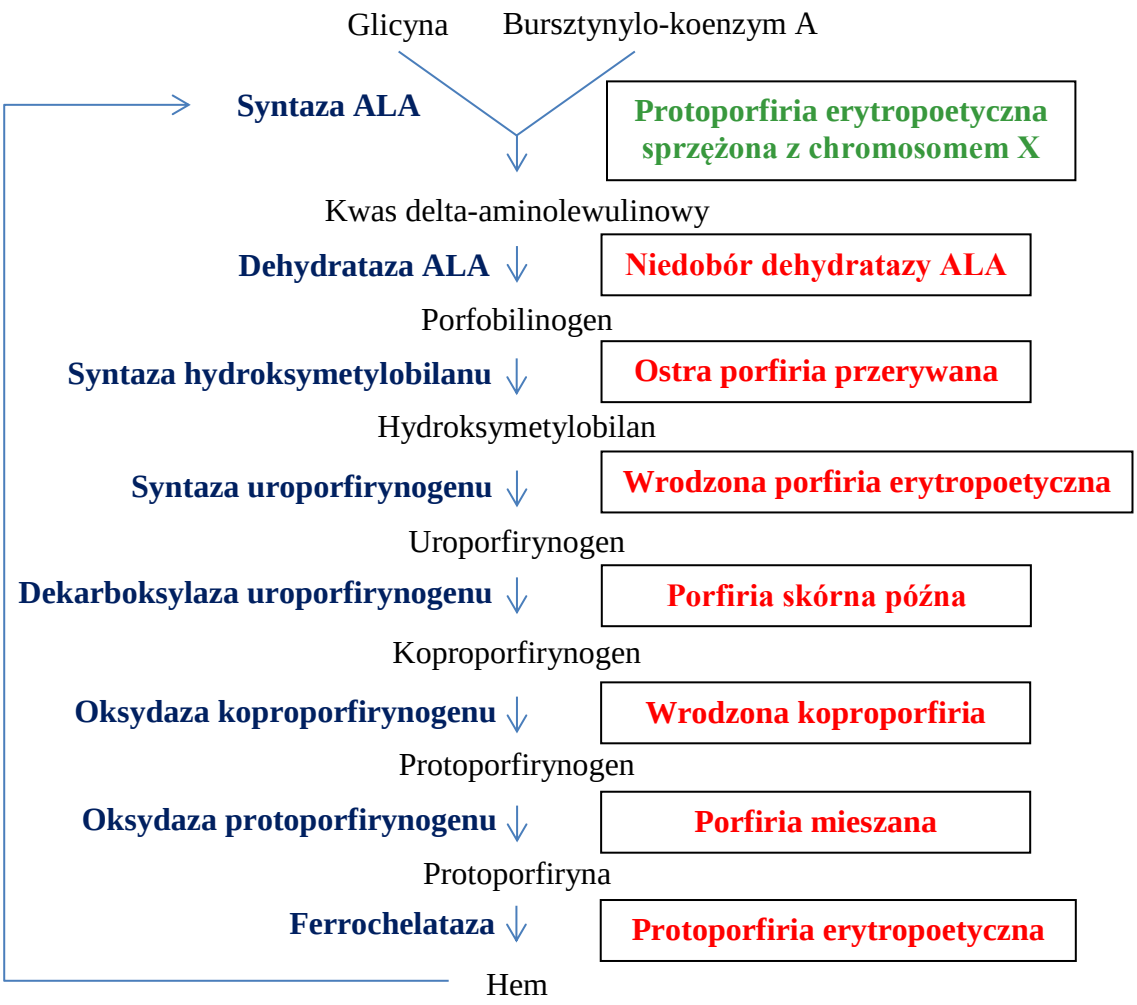
1. WSTĘP

W 1930 roku Hans Fischer, laureat nagrody Nobla, nazwał porfiryny „związkami, które czynią trawę zieloną, a krew czerwoną" [1]. Ze względu na kluczowe znaczenie w wielu procesach metabolicznych są one także określane terminem „barwniki życia". Zapewniają przetrwanie zarówno w świecie zwierząt, jak i roślin [2]. Szczególną rolę w przemianie energii odgrywają hem oraz chlorofil. Ten pierwszy powstaje poprzez połączenie protoporfiryny IX z jonami żelaza, a drugi – protoporfiryny IX z jonami magnezu. Do cząsteczek zawierających w swojej strukturze hem należą: hemoglobina, mioglobina, cytochromy, katalaza, peroksydazy i wiele innych biorących udział m.in. w transporcie i magazynowaniu tlenu, utlenianiu oraz detoksyfikacji [3]. Zaburzenia szlaku syntezy hemu mogą prowadzić do poważnych chorób, takich jak porfirie. Występują one jednak rzadko, przez co nadal pozostają nie w pełni poznanym przedmiotem prac naukowych. Dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na określenie w sposób jednoznaczny zmian w układzie sercowo-naczyniowym u osób z ostrymi porfiriami wątrobowymi.

2. PORFIRIE – charakterystyka choroby

Porfirie stanowią grupę chorób metabolicznych wynikających z zaburzeń syntezy hemu. Nazwa „porfiria" pochodzi od greckiego słowa „porphuros" – fioletowy i odzwierciedla jeden z objawów choroby, przedstawiony w dalszej części pracy [1]. Termin wywodzi się od barwnika uzyskiwanego przez Minojczyków w XVIII wieku p.n.e. ze śluzu morskich mięczaków [4]. Porfirie były prawdopodobnie znane już w starożytności, a wzmianki świadczące o tym można znaleźć w dziełach Hipokratesa [4,5]. Jednakże ich ponowne „odkrycie" nastąpiło dopiero pod koniec XIX wieku dzięki opisowi przypadku dokonanego w 1889 roku przez Stokvisa [6]. Przyczyniło się do tego wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych leków, które wywoływały zaostrzenia choroby [5].

Synteza hemu jest procesem złożonym z 8 etapów zachodzących w cytoplazmie komórkowej oraz w mitochondriach [7]. Podlega ona złożonej regulacji w zależności od potrzeb organizmu [8]. Zaburzenie tego procesu prowadzi do rozwoju objawów porfirii, wśród których wyróżniono 8 głównych typów. Szlak syntezy hemu wraz z poszczególnymi rodzajami porfirii przedstawiono na rycinie 1. Protoporfiria erytropoetyczna może wynikać z mutacji utraty funkcji genu kodującego ferrochelatazę lub nabycia funkcji genu syntazy kwasu delta-aminolewulinowego (ALAS – ang. *delta-aminolevulinic acid synthase*) typu 2.



Rycina 1. Szlak syntezy hemu oraz wykaz porfirii według defektu enzymatycznego

ALA – kwas delta-aminolewulinowy

W mechanizmie sprzężenia zwrotnego hem wywiera hamujące działanie na ALAS typu 1, obecną w większości narządów. Wyjątek stanowią komórki linii erytropoetycznej, w których głównym czynnikiem regulującym aktywność ALAS (ALAS typu 2) jest żelazo [3].

2.1. Podział

W 1937 roku Waldenström opisał pięć rodzajów ostrej porfirii:

(a) postać utajoną,

(b) postać brzuszną,

(c) postać z zajęciem układu nerwowego,

(d) postać klasyczną, w której występują zarówno objawy brzuszne, jak i neurologiczne,

(e) postać ze śpiączką [9].

Obecnie w zależności od przebiegu choroby, objawów klinicznych oraz patofizjologii wyróżnia się następujące grupy porfirii:

- ostre / przewlekłe (nieostre)
- wątrobowe / erytropoetyczne / wątrobowo-erytropoetyczne
- skórne / neurowisceralne / z objawami skórnymi i neurowisceralnymi [6,10].

Jedną z najczęściej stosowanych w Polsce klasyfikacji porfirii przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja porfirii w zależności od objawów i przebiegu klinicznego

Porfiria	Gen	Dziedziczenie	Objawy
Porfirie ostre			
Niedobór ALAD	ALAD	AR	brzuszne, neurologiczne
Ostra porfiria przerywana (AIP)	HMBS	AD	brzuszne, neurologiczne
Koproporfiria wrodzona (HC)	CPOX	AD	brzuszne, neurologiczne, skórne
Porfiria mieszana (VP)	PPOX	AD	brzuszne, neurologiczne, skórne
Porfirie skórne			
Porfiria skórna późna (PCT)	UROD	AD / nabyta	skórne (pęcherze, nadżerki, blizny, przebarwienia po ekspozycji na promienie słoneczne), hipertrichoza
Porfiria wątrobowo-erytropoetyczna (HEP)	UROD	AR	skórne (jak wyżej)
Protoporfiria erytropoetyczna (EPP)	FECH	AD	skórne (bolesny rumień, obrzęk po ekspozycji na promienie słoneczne, hiperkeratoza)
	ALAS	XL	
Wrodzona porfiria erytropoetyczna (CEP)	UROS	AR	skórne (pęcherze, nadżerki, okaleczające blizny po ekspozycji na promienie słoneczne, przebarwienia), hipertrichoza, erytrodoncja

AD – autosomalne dominujące; AIP – ostra porfiria przerywana; ALAD – dehydrataza kwasu delta-aminolewulinowego; ALAS – syntaza kwasu delta-aminolewulinowego; AR – autosomalne recesywne; CEP – wrodzona porfiria erytropoetyczna; CPOX – oksydaza koproporfirynogenu; EPP – protoporfiria erytropoetyczna; FECH – ferrochelataza; HC – wrodzona koproporfiria; HEP – porfiria wątrobowo-erytropoetyczna; HMBS – syntaza hydroksymetylobilanu; PCT – porfiria skórna późna; PPOX – oksydaza protoporfirynogenu; UROD – dekarboksylaza uroporfirynogenu III; UROS – syntaza uroporfirynogenu III; VP – porfiria mieszana; XL – sprzężone z chromosomem X

2.2. Ostra porfiria przerywana

2.2.1. Epidemiologia

Ostra porfiria przerywana (AIP – ang. *acute intermittent porphyria*) jest najczęstszą porfirią wątrobową w Polsce. W Europie szacuje się, że występuje u 1-2 na 10 000 osób, ale 80-90% nosicieli patogennych mutacji nie prezentuje objawów choroby [1,11]. Taki stan nosi nazwę porfirii utajonej. Stosunkowo dużą populację osób z AIP oraz wysoki stopień penetracji mutacji genu (30-50%) opisano w krajach skandynawskich [12–14]. Dane z rejestru prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) w Warszawie wskazują, że w Polsce AIP występuje u ok. 4,8 osoby na 100 000 mieszkańców [15]. Niedawno opublikowane wyniki badań wykazały, że częstość występowania mutacji odpowiedzialnych za AIP wynosi 1 na 1300-1700 osób w populacji ogólnej, a choroba manifestuje się rzadziej niż dotychczas sądzono – tylko u ok. 1% nosicieli [16,17]. Ryzyko jawnej postaci AIP może jednak sięgać 12,7%, jeśli objawy były już obecne u osoby krewnej (penetracja w rodzinie ok. 23%) [16]. Choroba dotyczy częściej kobiet niż mężczyzn w stosunku ok. 4:1 [18]. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj w trzeciej lub czwartej dekadzie życia. U dzieci i osób starszych rzadko dochodzi do zaostrzeń AIP [19,20].

2.2.2. Etiologia i patofizjologia

Czynnikiem etiologicznym AIP są mutacje genu kodującego syntazę hydroksymetylobilanu (HMBS – ang. *hydroxymethylbilane synthase*), zwaną również deaminazą porfobilinogenu (PBGD – ang. *porphobilinogen deaminase*) [21]. Gen zlokalizowany jest na ramieniu długim chromosomu 11 (11q24.1-11q24.2) [22]. Dotychczas zidentyfikowano ponad 500 wariantów odpowiedzialnych za AIP [23]. Najczęściej mają one postać mutacji zmiany sensu (32%) i małych delecji (21%) [24]. Dziedziczenie odbywa się w sposób autosomalny dominujący, chociaż niektóre mutacje powstają *de novo* [25]. Pewne warianty występują częściej w danych populacjach, np. W198X w Szwecji, R116W w Holandii, G111R w Argentynie, Q180X w Wenezueli [26–29]. Penetracja mutacji jest zmienna i zależna od polimorfizmu genetycznego oraz czynników środowiskowych – stąd nazwy choroby: ekogenetyczna, farmakogenetyczna [14]. W ostatnich latach zwrócono uwagę, że za ekspresję AIP może odpowiadać dziedziczenie oligogeniczne, np. zależne od genów PEPT2, PPARA, ABCB6 i/lub kodujących różne typy cytochromów P450 [30]. Nie potwierdzono jednak wpływu polimorfizmu genu transportera ABCB6 na przebieg AIP [31].

Czynnikami wyzwalającymi zaostrzenie mogą być: stres, zmęczenie, infekcje, operacje, urazy, zmiany hormonalne, ograniczenie spożywania posiłków, nikotyna, alkohol, marihuana, ecstasy, amfetamina, kokaina, niektóre leki i/lub inne substancje chemiczne, np. farby olejne, rozpuszczalniki [5,15,32]. Większość zabiegów medycznych może być przeprowadzona bezpiecznie pod warunkiem zachowania środków ostrożności. Nadal zdarzają się jednak przypadki śmiertelne, szczególnie u osób niezdiagnozowanych [33].

W wyniku zmniejszenia o ok. 50% zdolności organizmu do syntezy hemu, w sytuacjach związanych ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tę cząsteczkę, dochodzi do wzrostu aktywności ALAS typu 1, enzymu kontrolującego szlak syntezy hemu w wątrobie. Prowadzi to do gromadzenia w nadmiarze porfobilinogenu (PBG – ang. *porphobilinogen*) i kwasu delta-aminolewulinowego (ALA – ang. *delta-aminolevulinic acid*) [34].

Mechanizmy odpowiedzialne za rozwój objawów i uszkodzenie różnych narządów nie zostały do chwili obecnej w pełni poznane i pozostają w sferze hipotez [35]. Jedną z nich jest skurcz mięśni gładkich, który może odpowiadać za zaparcia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia widzenia i ostre uszkodzenie nerek [36,37]. Sugerują to obserwacje dotyczące skurczu mięśni po bezpośrednim wstrzyknięciu do nich porfiryn oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego po podaniu dożylnym tych związków [38].

W badaniach autopsyjnych stwierdzano degenerację i/lub demielinizację włókien nerwowych [39,40]. Zmiany dotyczyły kory mózgowej, jąder podstawy mózgu, móżdżku, rdzenia kręgowego oraz zwojów układu autonomicznego [41,42]. Wobec tego wysunięto hipotezę o neurotoksyczności ALA. Wykazano, że może on hamować przekaźnictwo w synapsach nerwowych. Cząsteczka ALA ma strukturę molekularną zbliżoną do kwasu glutaminowego i kwasu gamma-aminomasłowego (GABA – ang. *gamma-aminobutyric acid*). Ponadto ALA hamuje ATP-azę sodowo-potasową oraz powoduje stres oksydacyjny poprzez tworzenie wolnych rodników tlenowych [35]. Ważną rolę w patofizjologii AIP mogą odgrywać podwyższone stężenia tryptofanu i 5-hydroksytryptaminy spowodowane zmniejszoną aktywnością 2,3-dioksygenazy (pirolazy) tryptofanu [39,43]. Za toksycznością ALA przemawia opis przypadku pacjenta, u którego po podaniu doustnym tego związku wystąpiły objawy typowe dla ostrej porfirii [44]. Neuropatia i dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego występuje w chorobie Chagasa spowodowanej zarażeniem *Trypanosoma cruzi*. Pasożyt ten wytwarza duże ilości ALA [35]. Z drugiej strony objawy kliniczne często nie korelują z wydalaniem ALA i PBG [45]. Ciężkie zaostrzenie może wystąpić przy stosunkowo niezbyt wysokich stężeniach prekursorów hemu. Część chorych pozostaje bezobjawowa pomimo znacznego wydalania ALA i PBG. W niektórych badaniach

eksperymentalnych nie dowiedziono bezpośredniej roli ALA w wywoływaniu objawów [46,47]. Stężenia ALA i PBG w płynie mózgowo-rdzeniowym są niskie [48]. Bariera krew-mózg wydaje się być mało przepuszczalna dla ALA [49]. Odmienne właściwości bariery krew-nerwy w korzeniach nerwowych i zwojach autonomicznych mogą odpowiadać za dysfunkcję tej części układu nerwowego [50]. Należy również uwzględnić indywidualną wrażliwość na toksyczne działanie prekursorów hemu [51].

Inne teorie łączą objawy AIP z niedoborami związków niezbędnych do prawidłowego metabolizmu komórkowego, takich jak hem, puryny, acetylocholina i/lub fosforan pirydoksyny [35]. Zaburzenie syntezy hemu w wątrobie i układzie nerwowym może prowadzić do zmniejszenia aktywności cytochromów mitochondrialnych, syntazy tlenku azotu i rozpuszczalnej cyklazy guanylowej [35,39]. Skutkuje to upośledzeniem metabolizmu energetycznego w mitochondriach [52]. Berger i wsp. na podstawie wyników badania przeprowadzonego na modelu eksperymentalnym wysnuli podejrzenie, że za objawy depresji w AIP może odpowiadać upośledzona funkcja mitochondriów [53].

Postulowano również, że część dolegliwości jest skutkiem zaburzeń gospodarki cynku, miedzi lub innych kationów, co stanowiło w przeszłości przesłankę do stosowania środków chelatujących u pacjentów z AIP [54,55]. W trakcie zaostrzeń ostrych porfirii wątrobowych stwierdzano podwyższone stężenia polipeptydów jelitowych, które wiązano z objawami wisceralnymi [56].

Pełna i długotrwała remisja kliniczna po przeszczepieniu wątroby wskazuje, że choroba wynika przede wszystkim z zaburzeń dotyczących tego narządu [57]. Osoby, którym przeszczepiono wątrobę pacjentów z AIP rozwinęły typowe objawy neurologiczne [58]. Główną rolę w patofizjologii AIP odgrywają zatem toksyczne substancje produkowane w wątrobie, a najpewniej ALA [59].

2.2.3. Symptomatologia

Przebieg kliniczny AIP bywa bardzo zróżnicowany. Z uwagi na niską penetrację mutacji genu zdecydowana większość nosicieli przez całe życie nie wykazuje żadnych objawów związanych z porfirią. Z drugiej strony 3-8% pacjentów cierpi na nawracające zaostrzenia, wymagające licznych hospitalizacji [17,60]. Często członkowie jednej rodziny charakteryzują się skrajnie różnym obrazem klinicznym, co może wskazywać na ograniczone znaczenie rodzaju mutacji [18,59].

Wśród objawów AIP dominują bóle brzucha o charakterze kolki lub skurczu w okolicy pępka, podbrzusza, ale również w części lędźwiowej pleców, klatce piersiowej i/lub w obrębie kończyn. Dodatkowo mogą im towarzyszyć zaparcia, nudności, wymioty, rzadziej biegunka. U niektórych pacjentów pojawiają się objawy neurologiczne, takie jak niedowład lub porażenie mięśni, parestezje, majaczenie, omamy, zaburzenia widzenia, drgawki. Niedowład obejmuje zazwyczaj proksymalne mięśnie kończyn, częściej górnych niż dolnych, rzadziej przebiega w kierunku wstępującym. Może dotyczyć również mięśni twarzy, międzyżebrowych oraz przepony, prowadząc do dysfagii, chrypki i/lub niewydolności oddechowej [50,61]. Zaburzenia czucia, chociaż niezbyt typowe dla AIP, bywają zlokalizowane głównie w okolicy pośladków i dystalnych części kończyn [50,62]. Czasem dochodzi do zatrzymania lub nietrzymania moczu, nietrzymania kału, zaburzeń miesiączkowania [63–65]. Śpiączka może wystąpić nawet u ok. 10% chorych [66]. Rozwój pełnego obrazu klinicznego bywa poprzedzony objawami prodromalnymi, takimi jak rozdrażnienie, utrata masy ciała, osłabienie mięśni i bezsenność [62]. U niektórych pacjentów występują stany lękowe, depresja, psychozy, a nawet tendencje samobójcze [67]. Ryzyko schizofrenii lub choroby afektywnej dwubiegunowej jest ok. 4-krotnie wyższe u osób z AIP i 2-krotnie wyższe u ich krewnych w porównaniu z populacją ogólną [68]. Zachowanie chorych może sprawiać wrażenie histerii [38]. Współistnienie ostrego bólu brzucha z zaburzeniami psychicznymi i/lub z objawami ze strony układu nerwowego powinno skłonić do rozważenia porfirii w diagnostyce różnicowej. Należy jednak mieć na uwadze, że zaostrzenia AIP mogą przebiegać bez bólów brzucha [69]. Ustąpienie dolegliwości bólowych niekiedy poprzedza powikłania neurologiczne [70]. Część pacjentów rozwija neuropatię objawiającą się przewlekłym bólem brzucha i/lub kończyn [17]. Pomiędzy zaostrzeniami mogą oni również odczuwać nudności, zmęczenie, problemy ze snem [71]. Stąd niektórzy eksperci kwestionują poprawność nazewnictwa AIP jako choroby intermitującej [72].

W badaniu przedmiotowym brzuch jest zazwyczaj miękki, a objawy otrzewnowe nieobecne, jeśli nie wystąpią powikłania. Opisano kilka przypadków perforacji jelit w przebiegu zaostrzenia AIP [73]. U niektórych pacjentów pojawia się łagodna gorączka [63]. Często występują tachykardia i podwyższone ciśnienie tętnicze, które omówiono bardziej szczegółowo w dalszej części pracy.

Różnorodność objawów klinicznych AIP sprawia nierzadko trudności diagnostyczne, przez co choroba ta przez lata była określana terminem „małego naśladowcy” (franc. *la petite simulatrice*, ang. *the little imitator*) [1,74]. Zdarza się, że pacjenci z ostrymi porfiriami wątrobowymi są poddawani niepotrzebnym operacjom z powodu błędnego rozpoznania, np.

zapalenia wyrostka robaczkowego, zapalenia pęcherzyka żółciowego, niedrożności jelit, ciąży ektopowej lub torbieli jajnika [18,75,76]. Może to prowadzić do pogorszenia stanu zdrowia. Opóźnienie od początku objawów do postawienia właściwej diagnozy sięga nawet 15 lat [18]. Przebieg zaostrzeń AIP jest zazwyczaj najcięższy przed jej rozpoznaniem [77]. Z drugiej strony dodatni wywiad w kierunku porfirii nie powinien skłaniać do przypisywania jej objawów, które w rzeczywistości wynikają z innych przyczyn wymagających pilnego leczenia [78]. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić wiele chorób, m.in. guza chromochłonnego, nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, zespół Guillaina-Barrégo [79–81]. Obraz kliniczny w okresie zaostrzenia nie pozwala na rozróżnienie AIP od innych ostrych porfirii wątrobowych, tj. porfirii mieszanej (VP – ang. *variegate porphyria*), wrodzonej koproporfirii (HC – ang. *hereditary coproporphyria*) ani porfirii wynikającej z niedoboru dehydratazy ALA (ALAD – ang. *delta-aminolevulinic acid dehydratase*) [82].

Z punktu widzenia klinicznego pacjentów z AIP można podzielić na 4 grupy:

- nosiciele mutacji z utajoną postacią AIP i prawidłowym wydalaniem PBG i ALA,
- bezobjawowi, ale biochemicznie aktywni nosiciele mutacji (ASHE – ang. *asymptomatic high excretors*), wydalający PBG i ALA w stężeniach ≥ 4-krotnie przewyższających wartości referencyjne,
- pacjenci z rzadkimi zaostrzeniami (< 4 w ciągu roku),
- pacjenci z często nawracającymi zaostrzeniami (≥ 4 w roku) [60].

Chorzy należący do grupy ASHE mają wyższe ryzyko powikłań w porównaniu z osobami z utajoną AIP i prawidłowym wydalaniem prekursorów hemu [83].

W bardzo rzadkich przypadkach mutacji w obrębie obydwu alleli (homozygoty lub podwójne heterozygoty) AIP manifestuje się w wieku wczesnodziecięcym objawami neurologicznymi ze znacznym opóźnieniem psychoruchowym, ataksją, oczopląsem i dystonią. Co ciekawe, nie występują zaostrzenia typowe dla heterozygot [84]. Zaburzenia zwykle postępują i mogą prowadzić do zgonu w dzieciństwie [84]. Opisywano jednak przypadki dorosłych z leukoencefalopatią w wyniku biallelicznych mutacji w genie HMBS [85,86].

2.2.4. Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa

Klasyczna triada objawów w AIP obejmuje bóle brzucha, neuropatię oraz zaburzenia psychiczne [87]. Są one jednak mało specyficzne i rzadko występują jednocześnie w początkowym stadium zaostrzenia choroby. Do postawienia prawidłowego rozpoznania

mogą służyć pewne wskazówki w badaniu przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych. Najważniejsze jest uwzględnienie porfirii w diagnostyce różnicowej przyczyn dolegliwości.

Wyniki standardowych badań laboratoryjnych krwi nie są swoiste dla AIP. U niektórych chorych zwraca uwagę brązowo-zielonkawy kolor surowicy (rycina 2).

Rycina 2. Porównanie surowicy krwi pacjentów w okresie zaostrzenia (strona prawa) i remisji AIP (strona lewa)

Leukocytoza z przewagą neutrofili bywa obecna w ostrej fazie AIP i niekoniecznie świadczy o toczącym się procesie zapalnym [88]. U części pacjentów obserwuje się wzrost aktywności enzymów wątrobowych i/lub cechy uszkodzenia nerek, w tym obniżony wskaźnik filtracji kłębuszkowej [89].

W 1947 roku Abrahams i wsp. opisali przypadek pacjentki z hiponatremią w przebiegu AIP. Zjawisko to początkowo wiązano z niewydolnością kory nadnerczy lub dysfunkcją nerek [90,91]. Późniejsze badania nie potwierdziły tych przypuszczeń [92]. Wykazano natomiast, że hiponatremia w przebiegu porfirii wątrobowych jest często wynikiem zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH – ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). Dochodzi do niego prawdopodobnie na skutek uszkodzenia podwzgórza, ale znaczenie mogą mieć również ból oraz sekwestracja wody i elektrolitów w jelitach stymulująca wydzielanie angiotensyny II [93]. Do potencjalnych przyczyn obniżenia stężenia sodu we krwi należy zaliczyć także częste wymioty oraz infuzje hipotonicznych płynów [5]. Hiponatremia jest markerem ciężkiego przebiegu choroby [94]. Oprócz niej mogą wystąpić inne zaburzenia elektrolitowe, np. hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia [62,76].

Mocz pacjenta z AIP, zwłaszcza w okresie zaostrzenia, może przybierać kolor różowy, wiśniowy, brązowy, a nawet czarny. Porównywano go z barwą win typu porto lub burgund [63,96,97]. Należy jednak dodać, że nie jest to regułą. W wielu przypadkach świeżo oddany mocz ma prawidłowy kolor, gdyż zawiera PBG, który dopiero po ekspozycji na światło lub po podgrzaniu ulega przemianie w uroporfirynę i porfobilinę [39]. Taki przykład przedstawiono na rycinie 3.

Rycina 3. Zestawienie barwy moczu pacjentki z zaostrzeniem AIP bez dostępu do światła (strona lewa) i po około 5-godzinnej ekspozycji (strona prawa)

Zmiana koloru moczu może być widoczna również w czasie remisji klinicznej. Waldenström i Vahlquist wykazali zależność pomiędzy kolorem moczu pacjentów z ostrą porfirią a jego pH. Waldenström stwierdził, że bezbarwny PBG jest przekształcany w porfobilinę w roztworze kwaśnym lub w obecności nadtlenku wodoru w świetle dziennym [98]. Z kolei Good uzyskał odwrócenie koloru czerwonego do żółtego po alkalizacji moczu [99]. Powyższe obserwacje mogą być praktycznymi wskazówkami, ale z powodu niskiej czułości i swoistości nie powinny zastąpić ilościowego oznaczania stężeń prekursorów hemu w moczu [100]. Do innych potencjalnych przyczyn czerwonego lub brązowego zabarwienia moczu należą: krwiomocz, hemoglobinuria, mioglobinuria, dieta bogata w buraki, jagody lub stosowanie niektórych leków, np. ryfampicyny, fenoloftaleiny, fenotiazyny [101]. Jeśli badanie nie może być wykonane natychmiast po mikcji, materiał należy przechowywać w warunkach osłonięcia od światła (np. owinięty folią aluminiową) do 48 godz. w temperaturze 4 st. C, do miesiąca w temperaturze -20 st. C [102,103]. Do diagnostyki wystarczy pojedyncza próbka ok. 10-20 ml moczu, dobowa zbiórka nie jest konieczna

[100,103]. Mimo że synteza uroporfirynogenu jest ograniczona w AIP, poza podwyższonymi stężeniami ALA i PBG można stwierdzić nieznacznie zwiększone wydalanie uroporfiryn. Powstają one na skutek nieenzymatycznej polimeryzacji PBG i odpowiadają za czerwonawe zabarwienie moczu tuż po mikcji [7].

Pierwszym testem laboratoryjnym wykorzystywanym w diagnostyce ostrych porfirii była metoda oceniająca obecność PBG w moczu opracowana przez Watson i Schwartza [104]. Później wprowadzono szybszy i prostszy test przesiewowy zwany testem Hoescha [105]. Obecnie zalecanym badaniem jest ocena ilościowa stężeń PBG i ALA metodami chromatografii i/lub spektrometrii masowej [100,105]. Za rozpoznaniem zaostrzenia AIP przemawia stwierdzenie podwyższonego stężenia PBG w moczu przekraczające co najmniej dwukrotnie wartości referencyjne [102]. Niektórzy autorzy przyjmują wyższe wartości, 4 do 10-krotnie ponad normę [3,34,62]. Jeszcze inni uznają za diagnostyczny stosunek stężeń PBG/kreatyniny > 10 mg/g lub > 5 μmol/mmol [100]. Jeśli znane są wartości w remisji, to wzrost 2,3-krotny wskazuje na fazę ostrą [106]. Wynik negatywny wyklucza porfirię jako przyczynę dolegliwości, ale nie wyklucza, że pacjent ma porfirię. Zmniejszoną czułością obarczone są oznaczenia w bardzo rozcieńczonych próbkach moczu. W przypadku stężenia kreatyniny w moczu < 2 mmol/l lub < 0,25 g/l badanie należy powtórzyć [100]. Wynik pozytywny nie świadczy, że objawy są wywołane zaostrzeniem porfirii, ponieważ u chorych z AIP może utrzymywać się podwyższone wydalanie PBG i ALA pomimo fazy remisji [107]. Fraunberg i wsp. stwierdzili je odpowiednio u 90% i 61% osób z remisją AIP [51]. W postaci utajonej podwyższone wydalanie prekursorów hemu obserwowano u ok. 1/3 chorych [108]. U pacjentów z anurią można oznaczać stężenia PBG i/lub ALA w osoczu [102].

W celu różnicowania ostrych porfirii wątrobowych (AIP, HC, VP) konieczna jest ocena widma fluorescencji osocza oraz analiza wydalania poszczególnych porfiryn z moczem i kałem [100]. Prekursory hemu powstające na wczesnych etapach syntezy (ALA, PBG, uroporfiryny) są dobrze rozpuszczalne w wodzie i słabo rozpuszczalne w tłuszczach. Z tego powodu można je stwierdzić w moczu, ale nie w kale. Natomiast bardziej hydrofobowe koproporfiryny i protoporfirynogen przedostają się do przewodu pokarmowego i są obecne w dużych stężeniach w kale pacjentów odpowiednio z HC i VP [105].

Należy pamiętać, że zwiększone wydalanie prekursorów hemu może wynikać nie tylko z porfirii, ale również z innych stanów, takich jak choroby wątroby i dróg żółciowych, krwawienie z przewodu pokarmowego, zatrucie ołowiem, zapalenie mózgu, uogólnione zakażenie wirusem opryszczki, poliomyelitis, niedokrwistość aplastyczna lub Addisona-Biermera, spożycie dużej ilości alkoholu i/lub mięsa [109–111]. Taki stan nosi nazwę

porfirynurii, w odróżnieniu od porfirii jako zdefiniowanej jednostki chorobowej [63]. Podwyższone stężenie ALA występuje w zatruciu ołowiem i wrodzonej tyrozynemii [66].

Diagnostyka AIP może uwzględniać oznaczenie aktywności enzymu PBGD w erytrocytach [34]. Metoda ta jest przydatna zwłaszcza u krewnych probanta. W ok. 5% przypadków AIP aktywność PBGD w erytrocytach jest jednak prawidłowa [112].

Ostateczny etap diagnostyki stanowią badania genetyczne. Z uwagi na liczne warianty, niektóre o nieustalonej roli w patogenezie AIP, analiza DNA nie gwarantuje potwierdzenia rozpoznania, ale charakteryzuje się czułością ponad 95% [100]. W większości przypadków nie umożliwia jednak oceny rokowania i przewidywania obrazu klinicznego choroby [113]. Niewielki odsetek patogennych mutacji pozostaje poza możliwością detekcji metodą sekwencjonowania genów i wymaga użycia innych technik genetycznych [105]. W razie dalszych trudności rozpoznanie może być oparte na pomiarze aktywności PBGD w erytrocytach lub limfocytach [102]. Badania genetyczne są podstawą diagnostyki wśród krewnych probanta w celu identyfikacji nosicieli mutacji i udzielenia im porady na temat środków prewencyjnych [113].

Większość badań obrazowych może być wykonana bezpiecznie u pacjentów z AIP. W okresie zaostrzenia choroby zdjęcie RTG brzucha może ujawnić miejscowy skurcz i/lub rozdęcie w zakresie każdego odcinka przewodu pokarmowego [63]. U pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami obserwowano odwracalne zmiany w obrazowaniu głowy metodą rezonansu magnetycznego (MRI – ang. *magnetic resonance imaging*) [114]. Obrzęk istoty białej w obrębie tylnych obszarów ciemieniowo-skroniowo-potylicznych występuje w przebiegu zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES – ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*), zwanego także zespołem tylnej leukoencefalopatii (PLS – ang. *posterior leukoencephalopathy syndrome*) [115,116].

2.2.5. Leczenie i profilaktyka zaostrzeń

W latach 30-tych ubiegłego wieku podejmowano próby leczenia ostrych porfirii ekstraktami z wątroby, uzyskując zmniejszenie wydalania porfiryn [117]. Stosowano także witaminy z grupy B, kortyzon, hormon adrenokortykotropowy, testosteron, cymetydynę, prokainę, kwas foliowy, erytropoetynę – ich skuteczność została zakwestionowana [75,118–121]. Hemoperfuzja, hemodializa i dializa otrzewnowa prowadziły do poprawy klinicznej, ale efekt był krótkotrwały [122,123]. W 1971 roku Bonkovsky i wsp. zaprezentowali po raz pierwszy zastosowanie hematyny u pacjentki z AIP [124]. Skuteczność metody została potwierdzona

przez innych badaczy [125,126]. Hem hamuje ekspresję ALAS typu 1, przez co zmniejsza toksyczny wpływ ALA na organizm [3]. Terapia hematyną jest jednak związana z podwyższonym ryzykiem uszkodzenia nerek, zaburzeń krzepnięcia oraz zakrzepowego zapalenia żył [127]. Obecnie standardowe leczenie w Polsce obejmuje zwiększoną podaż kalorii, najczęściej w postaci infuzji roztworów 10% glukozy, oraz argininian hemu (Human Hemin Orphan Europe) stosowany dożylnie w dawce 3 mg/kg masy ciała (maks. 250 mg) na dobę, zazwyczaj przez 3-5 dni [1,128]. Lek ten wywiera mniejszy wpływ na układ krzepnięcia i rzadziej powoduje zapalenie żył, zwłaszcza jeśli jest podawany w roztworze albumin [70]. Opisano pojedyncze przypadki reakcji alergicznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego) oraz ostrej niewydolności wątroby na skutek przedawkowania [129,130]. Wskazany jest wlew przez cewnik w żyle centralnej [32]. Z czasem uzyskanie obwodowego dostępu dożylnego może sprawiać duże trudności [34]. Poprawa kliniczna zazwyczaj jest widoczna po 48 godzinach leczenia. Stężenia ALA i PBG ulegają redukcji w tym czasie, ale zaczynają ponownie rosnąć po 2 dobach od zaprzestania terapii [70]. W przeszłości w celu przedłużenia efektu podawano argininian hemu łącznie z inhibitorem oksygenazy hemu – protoporfiryną połączoną z atomem cynku lub miedzi [131].

Udowodniono, że przyjmowanie glukozy zmniejsza wydalanie ALA i PBG z moczem poprzez wpływ na ALAS. Odbywa się to z udziałem koaktywatora 1α receptora γ aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (PGC1-α – ang. *peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α*) [132]. U pacjentów z lekkim zaostrzeniem można podjąć próbę leczenia wyłącznie glukozą, ale w razie wystąpienia powikłań, hiponatremii lub braku skuteczności takiego postępowania konieczne jest niezwłoczne włączenie preparatów heminy. Czasem chorzy przy niezbyt nasilonych objawach zwiększają przyjmowanie węglowodanów w warunkach domowych, uzyskując poprawę i zapobiegając hospitalizacji [133].

W celu redukcji dolegliwości bólowych można stosować morfinę, petydynę, kodeinę, tramadol lub paracetamol [82]. W przypadku wymiotów należy rozważyć ondansetron lub chlorpromazynę, a przeciwdrgawkowo lorazepam, diazepam, klonazepam, gabapentynę lub lewetyracetam [1,82]. Przy zaparciach bezpieczne są laktuloza, senes i neostygmina [1,134]. W terapii bólów neuropatycznych wykorzystuje się gabapentynę, pregabalinę, amitryptylinę lub duloksetynę [50]. Pacjentów z halucynacjami można leczyć pochodnymi fenotiazyny lub olanzapiną [135]. U chorych odwodnionych zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów. W przypadku hiponatremii stosuje się wlewy stężonego roztworu chlorku sodu, ew. tolwaptan [136]. Wzrost stężenia sodu w surowicy nie powinien przekraczać 8-12 mmol/l na dobę [135,137]. Ważne jest odstawienie wszelkich szkodliwych substancji oraz skuteczne

leczenie ewentualnych zakażeń. W razie wystąpienia niewydolności oddechowej konieczna bywa wentylacja mechaniczna [138]. Powikłania neurologiczne wymagają szybkiego wdrożenia rehabilitacji, która powinna być kontynuowana do czasu przywrócenia pełnej sprawności fizycznej.

U niektórych kobiet z zaostrzeniami związanymi z cyklem miesięcznym poprawę można uzyskać po zastosowaniu agonistów hormonów uwalniających hormon luteinizujący – gonadoliberyn [128]. W przypadku nawracających zaostrzeń i nieskuteczności innych metod w niektórych krajach stosuje się hematynę lub argininian hemu profilaktycznie [128,139]. Wykazano jednak, że częste infuzje tych środków mogą zwiększać aktywność oksygenazy hemu, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia jego wolnej puli, aktywacji ALAS1 i ryzyka nasilenia objawów klinicznych [140].

W ciężkich przypadkach wyleczenie może zapewnić transplantacja wątroby [141,142]. Próby terapii genowej oraz chaperonowej dotychczas nie wyszły poza zakres badań eksperymentalnych i badań klinicznych I fazy [24]. Od niedawna dostępna jest nowa metoda leczenia chorych na ostre porfirie wątrobowe, oparta na blokowaniu ALAS1 przez małe interferujące RNA. Giwosyran zmniejsza częstość występowania zaostrzeń AIP o ok. 75% oraz redukuje stężenia ALA i PBG do wartości bliskich normie [143,144]. Lek otrzymał pozytywną opinię Agencji Żywności i Leków (FDA – ang. *Food and Drug Administration*) w 2019 roku oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA – ang. *European Medicines Agency*) w 2020 roku [143]. Stosowany jest również w Polsce w ramach programu leczenia ostrych porfirii wątrobowych w dawce 2,5 mg/kg masy ciała podskórnie 1 raz w miesiącu.

W celu prewencji zaostrzeń AIP zaleca się dietę wysokokaloryczną, bogatą w węglowodany (55-60% dziennego zapotrzebowania energetycznego) [145]. Duże znaczenie ma unikanie czynników wyzwalających objawy, takich jak stres, zmęczenie, głód, a przede wszystkim leki i inne środki chemiczne o udowodnionym negatywnym wpływie. Należą do nich np. barbiturany, sulfonamidy, pochodne sulfonylomocznika, alkaloidy sporyszu [5]. Szkodliwe są związki arsenu, selenu i ołowiu [90]. Odradza się również spożywanie alkoholu, zwłaszcza whisky oraz czerwonych win zawierających dużo fenoli [1,111]. Jeśli jest to niemożliwe, alkohol należy ograniczyć do 2 drinków na dobę u mężczyzn i 1 drinka u kobiet [135]. Środki antykoncepcyjne zawierające estrogen mogą być także szkodliwe, ale dane na ten temat są sprzeczne [60,146]. Hormonalna terapia zastępcza nie zwiększa istotnie ryzyka zaostrzenia AIP [146]. W przypadku hormonalnych terapii wspomagających zapłodnienie decyzje należy podejmować indywidualnie [147]. Opisano przypadek indukowania objawów choroby po procedurze zapłodnienia *in vitro* [148]. Pacjentom zaleca się unikanie sytuacji

stresowych oraz nadmiernego wysiłku fizycznego. Infekcje powinny być szybko leczone przy pomocy odpowiednich środków [76]. Na wypadek nagłych zdarzeń sugeruje się chorym noszenie przy sobie informacji o rozpoznaniu porfirii, np. w formie bransoletki lub karty w portfelu [3]. Rodzina probanta powinna zostać objęta poradnictwem genetycznym [149].

2.2.6. Rokowanie

W pierwszej połowie XX wieku śmiertelność w zaostrzeniach AIP wynosiła 50-90% [75]. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego 80% chorych umierało w ciągu 5 lat [38]. Główną przyczyną śmierci było porażenie mięśni oddechowych, ale opisywano także zgony w przebiegu zapalenia płuc, posocznicy, marskości wątroby, nagłego zatrzymania krążenia oraz zgony o nieustalonym mechanizmie [10,150]. Jeans i wsp. oszacowali, że w ubiegłym wieku umieralność wśród osób z AIP była ok. 3-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej [151]. Obecnie zaostrzenia AIP rzadko prowadzą do zgonu. Jednakże jeśli rozpoznanie jest opóźnione lub leczenie produktami zawierającymi heminę niedostępne, śmiertelność może wynosić 5-27% [82,94]. Często przyczynia się do tego stosowanie przeciwwskazanych leków.

Rokowanie odległe u osób z AIP jest trudne do oszacowania. Zazwyczaj pacjenci po ustąpieniu fazy ostrej nie prezentują dolegliwości. U części chorych niedowłady utrzymują się jednak przez miesiące, lata, a nawet pozostają na stałe [152,153]. Baravelli i wsp. oraz Baumann i wsp. wykazali zwiększone ryzyko zgonu z powodu raka wątrobowokomórkowego (HCC – ang. *hepatocellular carcinoma*), ale nie przedwczesnego zgonu z innych przyczyn [154,155]. W porównaniu z populacją ogólną ryzyko wystąpienia HCC u chorych z ostrymi porfiriami wątrobowymi jest od 36 do 108 razy wyższe w zależności od badanych grup [156,157]. U osób powyżej 50 r.ż. z wywiadem podwyższonego stężenia PBG w moczu prawdopodobieństwo rozwoju HCC wynosi 1,8% rocznie [158]. Należy rozważyć takie rozpoznanie, jeśli u pacjenta z AIP wystąpi zaostrzenie po długotrwałym okresie remisji [82,155]. Ponadto AIP może zwiększać ryzyko wystąpienia raka nerki i/lub endometrium, odpowiednio 7-krotnie i 6-krotnie [157]. Uważa się, że czynnikiem odpowiedzialnym za kancerogenezę jest ALA. Badania przesiewowe w kierunku HCC powinny być wykonywane jako część strategii kontrolnej u pacjentów z jawną postacią AIP, zwłaszcza powyżej 50 r.ż. [158]. W tym celu wykorzystuje się głównie badania ultrasonograficzne oraz oznaczanie stężeń alfa-fetoproteiny w surowicy krwi [135].

3. CELE I HIPOTEZY BADAWCZE

Cel główny

Celem pracy była ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz częstości występowania wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z ostrą porfirią przerywaną (AIP).

Cele szczegółowe

Do celów szczegółowych pracy należały:

- ocena morfologii serca oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego w okresach zaostrzeń i remisji AIP;
- ocena stężeń biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego (troponin) i niewydolności serca (N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP – ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*)) w czasie zaostrzeń i remisji AIP;
- ocena częstości występowania zaburzeń rytmu serca oraz odchyleń w badaniu elektrokardiograficznym (cech przerostu lewej komory, zaburzeń depolaryzacji i repolaryzacji, w tym odstępów QT, QTc) u osób z AIP;
- analiza dobowego profilu ciśnienia tętniczego w czasie zaostrzeń oraz podczas remisji AIP;
- ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, upośledzenie funkcji nerek u osób z AIP;
- ocena potencjalnych zależności pomiędzy przebiegiem klinicznym AIP oraz stężeniami prekursorów hemu w moczu a patologicznymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

Hipotezy badawcze:

Hipoteza 1 W okresie zaostrzeń AIP dochodzi do uszkodzenia mięśnia sercowego przejawiającego się wzrostem stężeń troponin i NT-proBNP.

Hipoteza 2 W przebiegu zaostrzeń AIP występują zaburzenia funkcji serca ulegające poprawie w okresie remisji.

Hipoteza 3 Zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory występują częściej u chorych z AIP niż u osób tej samej płci, o zbliżonym wieku i wskaźniku masy ciała (BMI – ang. *body mass index*).

Hipoteza 4 W porównaniu do populacji o podobnej charakterystyce (wiek, płeć, BMI) u osób z AIP częściej występują zaburzenia rytmu serca, przewodzenia przedsionkowo-komorowego i/lub śródkomorowego oraz repolaryzacji mięśnia sercowego.

Hipoteza 5 Chorzy z AIP cechują się wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz zaburzeniami jego dobowego profilu w porównaniu do osób tej samej płci, o zbliżonym wieku i BMI.

Hipoteza 6 W populacji chorych z AIP częściej występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i upośledzenie funkcji nerek.

Hipoteza 7 Istnieją zależności pomiędzy przebiegiem klinicznym AIP oraz stężeniami ALA i PBG w moczu a zmianami w układzie krążenia.

4. METODYKA

Projekt był realizowany w Narodowym Instytucie Kardiologii (NIK) w Warszawie we współpracy z zespołem badaczy z Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) w Warszawie w okresie od kwietnia 2019 roku do marca 2023 roku. Większość pacjentów była rekrutowana, poddawana diagnostyce oraz leczeniu w IHiT. Badania echokardiograficzne w trakcie zaostrzeń AIP wykonywano głównie w Zakładzie Radiologii IHiT. Oznaczenie stężeń PBG i ALA w moczu miało miejsce w Pracowni Porfirii Zakładu Hemostazy i Chorób Metabolicznych IHiT. W pracy brało udział 9 badaczy.

Badanie miało charakter kliniczno-kontrolny z obserwacją prospektywną części chorych.

Zgodę na przeprowadzenie badania (praca statutowa nr 2.39/VII/18) wydały Komisja Nauki oraz Terenowa Komisja Bioetyczna przy Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie (IK-NPIA-0021-47/1711/18).

4.1. Kryteria włączenia

Grupę badaną stanowili pacjenci w wieku 18-65 lat (kobiety i mężczyźni) z jawną postacią AIP, a grupę kontrolną osoby z populacji ogólnej dobrane pod względem wieku, płci oraz BMI.

Kryteria włączenia:

- ostra porfiria przerywana (AIP) rozpoznana na podstawie wartości stężeń PBG i ALA w moczu i/lub badań genetycznych;
- co najmniej jedno zaostrzenie AIP w życiu wymagające hospitalizacji.

Odróżnienie AIP od innych ostrych porfirii wątrobowych na podstawie obrazu klinicznego jest często trudne. Z tego względu do badania włączano również pacjentów z objawami i biochemicznymi markerami zaostrzenia porfirii z zastrzeżeniem, że w wyniku dalszej diagnostyki (w tym genetycznej) rozpoznanie może ulec zmianie, co skutkuje wyłączeniem z analiz.

4.2. Kryteria wyłączenia

Kryteria wyłączenia z badania stanowiły:

- przebyty zawał serca,
- niewydolność serca o ustalonej (innej niż porfiria) etiologii,
- ciężkie wady zastawek serca,
- wady wrodzone serca,
- przebyte zapalenie mięśnia sercowego,
- stan po wszczepieniu układu stymulującego serce,
- nadczynność / niedoczynność tarczycy (z wyj. adekwatnego leczenia substytucyjnego),
- przewlekłe zaawansowane choroby płuc,
- brak zgody na udział w badaniu.

4.3. Wykonywane badania

4.3.1. Badania podmiotowe i przedmiotowe

Od każdego pacjenta z AIP zbierany był wywiad dotyczący przebiegu choroby, w tym wieku, w którym wystąpiły pierwsze objawy, liczby zaostrzeń wymagających hospitalizacji, sposobu ich leczenia, powikłań, takich jak niedowład mięśni lub śpiączka, oraz prawdopodobnych czynników wywołujących zaostrzenia. W obydwu grupach badanych uzyskiwano informacje o chorobach współistniejących, stosowanych lekach i nałogach. Analizowano również objawy wskazujące na możliwe nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym: bóle w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca, omdlenia, obrzęki obwodowe.

4.3.2. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne obejmowały:

a) oznaczenie morfologii krwi, stężeń sodu, potasu, kreatyniny, glukozy, hemoglobiny glikowanej (HbA1c), elementów lipidogramu, troponiny T (hsTnT – ang. *high-sensitivity troponin T*), izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB mass – ang. *creatine kinase MB isoenzyme*), NT-proBNP, białka C-reaktywnego (hsCRP – ang. *high-sensitivity C-reactive protein*), kortyzolu, żelaza, ferrytyny, aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT – ang. *alanine aminotransferase*) w surowicy krwi,
b) oznaczenie stężeń metanefryny, normetanefryny, 3-metoksytyraminy w osoczu krwi,
c) oznaczenie stężeń ALA i PBG w moczu.

Pacjenci byli proszeni o pozostawanie na czczo i powstrzymywanie się od palenia tytoniu przez co najmniej 8 godzin przed pobraniem krwi. Z uwagi na planowane oznaczenie stężeń metoksykatecholamin w osoczu krew pozyskiwano po okresie odpoczynku w pozycji leżącej trwającym ok. 30 minut. Mocz z porannej mikcji pozostawał osłonięty przed światłem dziennym do czasu oznaczenia stężeń ALA i PBG. Materiał transportowano w warunkach zgodnych z zaleceniami laboratoriów NIK oraz IHiT.

Wartości referencyjne zostały przyjęte według norm obowiązujących w powyższych ośrodkach oraz zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – ang. *European Society of Cardiology*). Przedstawiono je w tabeli 2.

Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR – ang. *estimated glomerular filtration rate*) oszacowano na podstawie wzorów MDRD oraz CKD-EPI 2021 [159,160].

Do oceny stosunków pomiędzy parametrami lipidogramu użyto współczynnika aterogenności (AC – ang. *atherogenic coefficient*): cholesterol nie-HDL/cholesterol HDL.

Górną granicę normy dla stężeń normetanefryny wyliczano wg wzoru:
$0{,}0003792 \times wiek^3 + 98{,}9$ [161].

Tabela 2. Wartości referencyjne wybranych parametrów laboratoryjnych

Parametry	**Wart. referenc.**		**Parametry**	**Wart. referenc.**	
Leukocyty [tys/µl]	K	3,98 - 10,4	Żelazo [µg/dl]	33 - 193	
	M	4,23 - 9,07	Ferrytyna [ng/ml]	K	13 - 150
Erytrocyty [mln/µl]	K	3,93 - 5,22		M	30 - 400
	M	4,63 - 6,08	Glukoza [mg/dl]	70 - 99	
Hemoglobina [g/dl]	K	11,2 - 15,7	HbA1c [%]	4,0 - 6,0	
	M	13,7 - 17,5	Cholesterol całkowity [mg/dl]	< 190	
Płytki krwi [tys/µl]	150 - 400		Cholesterol LDL [mg/dl]	< 116	
Sód [mmol/l]	135 - 145		Cholesterol HDL [mg/dl]	K	≥ 48
Potas [mmol/l]	3,5 - 5,1			M	≥ 40
Kreatynina [mg/dl]	K	0,5 - 0,9	Cholesterol nie-HDL [mg/dl]	< 130	
	M	0,7 - 1,2	Odsetek cholesterolu HDL [%]	> 20	
Troponina T [ng/l]	≤ 14		Triglicerydy [mg/dl]	< 150	
CK-MB mass [ng/ml]	K	≤ 4,88	Współczynnik aterogenności	≤ 3	
	M	≤ 6,22	Kortyzol rano [µg/dl]	5,0 - 22,0	
NT-proBNP [pg/ml]	< 125		Metanefryna [pg/ml]	≤ 88	
hsCRP [mg/dl]	< 0,5		Normetanefryna [pg/ml]	wg wieku	
ALT [U/l]	K	< 33	PBG [µmol/mmol kreatyniny]	0 - 2,6	
	M	< 41	ALA [µmol/mmol kreatyniny]	0 - 4,3	

ALA – kwas delta-aminolewulinowy; ALT – aminotransferaza alaninowa; CK-MB – izoenzym MB kinazy kreatynowej; HbA1c – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości; hsCRP – białko C-reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PBG – porfobilinogen

4.3.3. Spoczynkowe 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne

Badania EKG wykonywano na aparatach marki Philips, Aspel i Farum. Oceniano zaburzenia rytmu serca i przewodzenia, morfologię poszczególnych załamków i odcinków pod kątem cech przerostu komór serca oraz ew. zaburzeń repolaryzacji, w tym odstęp QT (QTc).

Kryteria rozpoznania zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, przerostu komór serca, nieprawidłowości przedsionków i innych patologii stosowano zgodnie ze stanowiskiem grupy ekspertów Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) [162].

Za istotne zmiany odcinka ST przyjęto wartości wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego wg czwartej definicji zawału serca:
- uniesienie odcinka ST w punkcie J ≥ 1 mm (0,1 mV) w dwóch sąsiednich odprowadzeniach, w wyjątkiem V2-V3, dla których punkty odcięcia wynoszą: ≥ 2 mm (0,2 mV) u mężczyzn w wieku ≥ 40 lat, ≥ 2,5 mm (0,25 mV) u mężczyzn w wieku < 40 lat i ≥ 1,5 mm (0,15 mV) u kobiet;
- poziome lub skośne w dół obniżenie odcinka ST ≥ 0,5 mm (0,05 mV) w dwóch sąsiednich odprowadzeniach i/lub ujemne załamki T o amplitudzie > 1 mm (0,1 mV) w dwóch sąsiednich odprowadzeniach z dominującym załamkiem R.

Parametry sugerujące możliwość martwicy mięśnia sercowego zdefiniowano następująco:
- załamek Q o czasie trwania > 20 ms lub zespół QS w odprowadzeniach V2-V3;
- załamek Q o czasie trwania ≥ 30 ms i głębokości ≥ 1 mm (0,1 mV) w dwóch sąsiednich odprowadzeniach (I, aVL;V1-V6; II, III, aVF);
- załamek R o czasie trwania > 40 ms w odprowadzeniach V1-V2 przy R/S > 1 [163].

Wartości QT normalizowano względem częstości rytmu serca wg następujących wzorów:
- Bazetta: $QTc_B = QT / \sqrt{RR}$;
- Fridericii: $QTc_F = QT / \sqrt[3]{RR}$;
- Hodgesa: $QTc_H = QT + 1{,}75 \times (HR - 60)$.

Zastosowano trzy formuły ze względu na spodziewaną tachykardię u części chorych.
Odstęp QTc interpretowano jako wydłużony przy wartościach > 460 ms u kobiet i > 450 ms u mężczyzn.

4.3.4. Monitorowanie EKG metodą Holtera

Monitorowanie EKG metodą Holtera prowadzono przez ok. 24 godziny przy pomocy aparatury marki Reynolds Medical Lifecard CF. Dokonano oceny średnich, maksymalnych i minimalnych częstości rytmu serca oraz liczby epizodów zaburzeń rytmu i przewodzenia.

4.3.5. Automatyczne 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego

Do całodobowego automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM – ang. *ambulatory blood pressure monitoring*) wykorzystano rejestrator marki Schiller BR 102 plus. Pomiary odbywały się w interwałach co 15 minut w godzinach 6.00 - 22.00 i co 30 minut w godzinach 22.00 - 6.00. Okres snu weryfikowano na podstawie relacji uczestników badania.

Analizie poddano głównie:

a) średnie wartości ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby, w okresie aktywności oraz w czasie snu;
b) dobową zmienność ciśnienia tętniczego (obecność nocnego spadku).

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano przy spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- w ciągu doby średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP – ang. *systolic blood pressure*) ≥ 130 mmHg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP – ang. *diastolic blood pressure*) ≥ 80 mmHg;
- w okresie aktywności SBP ≥ 135 mmHg lub DBP ≥ 85 mmHg;
- w czasie snu SBP ≥ 120 mmHg lub DBP ≥ 70 mmHg.

Za prawidłowy spadek ciśnienia tętniczego w czasie snu (ang. *„dipping”*) uznano > 10% średniej wartości ciśnienia rejestrowanego w okresie aktywności [164].

4.3.6. Echokardiografia

Do realizacji projektu wykorzystano aparaty echokardiograficzne General Electric (GE) Vivid E9, E95, Philips EPIQ 5, EPIQ 7. Porównania parametrów w fazach zaostrzeń i remisji choroby dokonano na aparatach tego samego producenta.

Badania echokardiograficzne wykonywano wg aktualnych zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (ASE – ang. *American Society of Echocardiography*)

oraz Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (EACVI – ang. *European Association of Cardiovascular Imaging*).

Na potrzeby niniejszej pracy oceniano przede wszystkim:

a) wielkość jam serca, grubość ścian oraz masę lewej komory;
b) funkcję skurczową (globalną, odcinkową) i rozkurczową komór serca z wykorzystaniem technik doplera tkankowego (TDI – ang. *tissue doppler imaging*) oraz śledzenia markerów akustycznych (STE – ang. *speckle tracking echocardiography*)
   - parametry funkcji skurczowej mięśnia sercowego: frakcja wyrzutowa lewej komory oznaczana dwupłaszczyznową metodą Simpsona (LVEF – ang. *left ventricular ejection fraction*), frakcja skracania (FS – ang. *fractional shortening*), amplituda ruchu pierścienia zastawki mitralnej (MAPSE – ang. *mitral annular plane systolic excursion*), maksymalna prędkość skurczowa pierścienia mitralnego w TDI (LV s'), wskaźnik sprawności mięśnia serca (MPI – ang. *myocardial performance index*), globalne odkształcenie podłużne miokardium (GLS – ang. *global longitudinal strain*), amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE – ang. *tricuspid annular plane systolic excursion*), maksymalna prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego w TDI (RV s'), procentowa zmiana pola powierzchni prawej komory (FAC – ang. *right ventricular fractional area change*), odkształcenie podłużne wolnej ściany prawej komory (RV FWLS – ang. *right ventricular free wall longitudinal strain*);
   - parametry funkcji rozkurczowej lewej komory: maksymalna prędkość fali E napływu mitralnego, maksymalna prędkość fali A napływu mitralnego, stosunek prędkości fal E/A, czas deceleracji fali E, maksymalna prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego (e') od strony przegrody międzykomorowej i bocznej, stosunek prędkości E/e', czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT – ang. *isovolumic relaxation time*), wskaźnik objętości lewego przedsionka (LAVI – ang. *left atrial volume index*), maksymalna prędkość fali zwrotnej niedomykalności trójdzielnej (TR Vmax – ang. *maximal tricuspid regurgitation velocity*), prędkość propagacji fali E (Vp – ang. *flow propagation velocity*);
c) morfologię i czynność zastawek serca;
d) obecność płynu w jamie osierdzia.

Masę lewej komory, jej wskaźnik oraz względną grubość ścian obliczano wg wzorów:

$LVM\ (g) = 0{,}8 \times \{1{,}04 \times [(LVEDd + SWT + PWT)^3 - LVEDd^3]\} + 0{,}6$

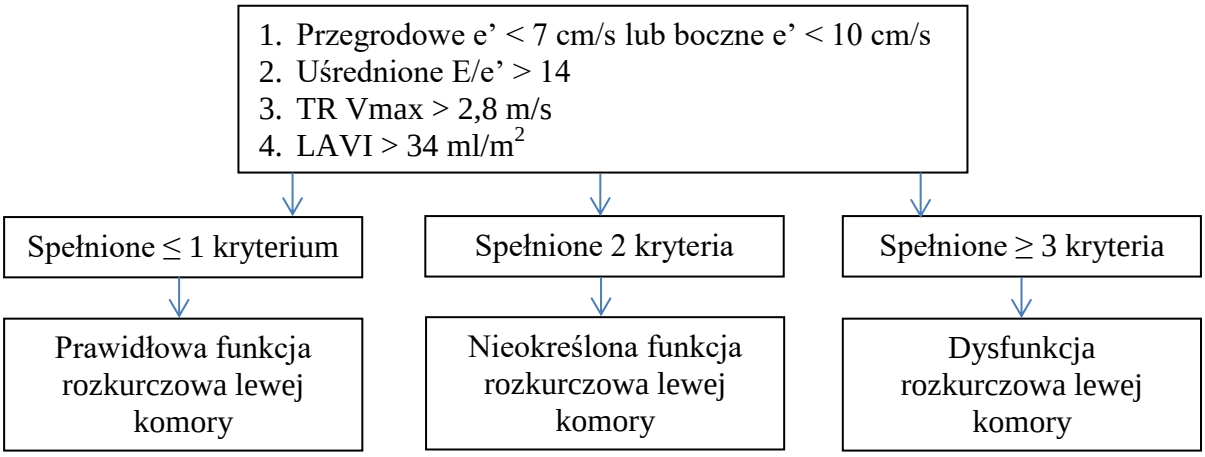
$LVMI\ (g/m^2) = LMV / BSA$

$RWT = 2 \times PWT / LVEDd,$

gdzie LVM – masa lewej komory (ang. *left ventricular mass*), LVEDd – późnorozkurczowy wymiar lewej komory (ang. *left ventricular end-diastolic diameter*), SWT – grubość przegrody międzykomorowej (ang. *septal wall thickness*), PWT – grubość ściany dolno-bocznej (ang. *posterior wall thickness*), LVMI – wskaźnik masy lewej komory (ang. *left ventricular mass index*), BSA – pole powierzchni ciała (ang. *body surface area*), RWT – względna grubość ścian (ang. *relative wall thickness*).

Wartości nieprawidłowe zdefiniowano zgodnie z zaleceniami ASE i EACVI [165].

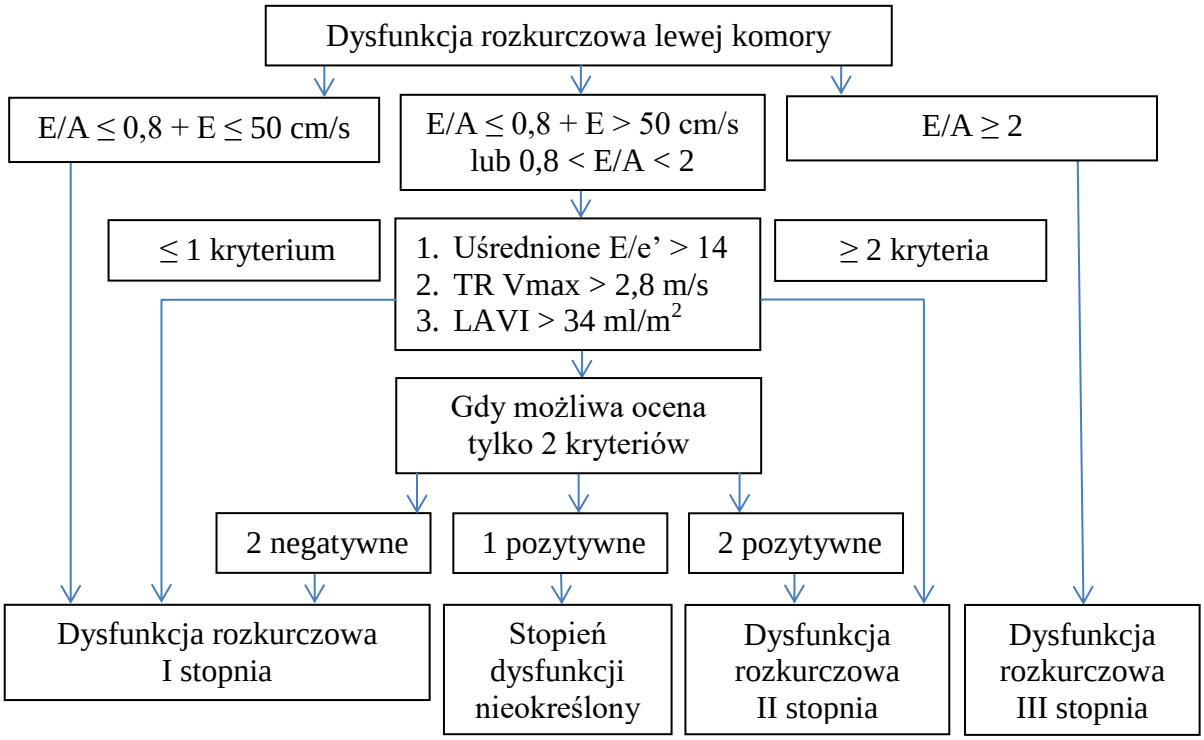
Dysfunkcję rozkurczową oraz jej stopień oceniano przy pomocy algorytmów zamieszczonych na rycinach 4 i 5 [166].



Rycina 4. Algorytm diagnostyczny dysfunkcji rozkurczowej lewej komory u osób z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory

LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka; TR Vmax – maksymalna prędkość fali zwrotnej niedomykalności trójdzielnej

W przypadku nieokreślonej funkcji rozkurczowej lewej komory lub braku możliwości oceny jej stopnia na podstawie parametrów ujętych w algorytmach stosowano dodatkowe kryteria diagnostyczne, takie jak zmniejszenie stosunku prędkości fal E i A napływu mitralnego ≥ 50% w czasie próby Valsalvy, stosunek prędkości fal napływu z żył płucnych S / D < 1, różnica > 30 ms czasu trwania fali Ar przepływu wstecznego w żyłach płucnych i fali A napływu mitralnego, odkształcenie lewego przedsionka w fazie rezerwuaru < 18% [167].



Rycina 5. Algorytm oceny stopnia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory

LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka; TR Vmax – maksymalna prędkość fali zwrotnej niedomykalności trójdzielnej

4.4. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została podzielona na trzy główne etapy:

Etap pierwszy obejmował określenie parametrów budowy i funkcji serca oraz częstości występowania wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Porównano rozkłady badanych zmiennych charakteryzujących grupę chorych i grupę kontrolną. Badanie zgodności cech jakościowych w obydwu populacjach przeprowadzono testem chi2 Pearsona, z poprawką na ciągłość Yates'a, lub dokładnym testem Fishera, w zależności od liczby obserwacji w komórkach tabeli wielodzielczej. Jednorodność rozkładów zmiennych porządkowych dwóch grup weryfikowano statystyką Cochrana-Mantela-Haenszela. Istotność różnic pomiędzy wartościami średnimi arytmetycznymi charakteryzującymi cechy ilościowe o rozkładach normalnych lub lognormalnych oceniono testem T-Studenta (w przypadku heterogenicznych wariancji z osobną estymacją wariancji). Nieparametryczne testy Manna-Whitneya oraz Kołmogorowa-Smirnowa wykorzystano do porównania dystrybucji zmiennych o rozkładach nieregularnych (mierzalnych lub porządkowych).

Etap drugi stanowiły analizy badające związki występujące pomiędzy poszczególnymi cechami w grupie osób chorych na AIP. Statystykami wyliczanymi w tym etapie były współczynniki korelacji Pearsona lub Spearmana (oceniające siłę liniowych związków poszczególnych cech mierzalnych, lub – w przypadku wykrycia zależności nieliniowych – po odpowiednich transformacjach matematycznych dokonywanych na tych cechach w celu ich linearyzacji). Istotność różnic pomiędzy pomiarami powtarzalnymi (zmierzonymi w czasie zaostrzenia AIP oraz w okresie remisji) oszacowano testem sparowanym T-Studenta (rozkłady normalne) lub nieparametrycznym testem Wilcoxona dla par powiązanych (rozkłady ciągłe nieregularne). Testem McNemary dokonano oceny związków zachodzących pomiędzy zależnymi zmiennymi nominalnymi (w przypadku występowania zer losowych w tabeli wielodzielczej wprowadzono korektę, zwiększając liczbę obserwacji w każdej komórce o wartość 1).

Etap trzeci stanowiło wykonanie analiz wielozmiennych, zastosowanych w celu identyfikacji niezależnych wskaźników zmian obserwowanych w układzie sercowo-naczyniowym. Przeprowadzono wielozmienne analizy regresji logistycznej oraz regresji wielorakiej, z zastosowaniem procedury selekcji zmiennych metodą wstecznej eliminacji. W bazowych modelach uwzględniano te zmienne, w których analizy jednoczynnikowe wykazywały powiązanie ze zmienną zależną na poziomie istotności co najmniej 0,2 ($p < 0,2$) lub cechy, które uznano za kluczowe w charakterystyce pacjenta i zaawansowaniu choroby (np. wiek, płeć, liczba zaostrzeń AIP). Weryfikowano normalność rozkładu reszt. Dobroć dopasowania oszacowano polem pod krzywą ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic*) lub współczynnikiem determinacji. Wykonano testy dwustronne z błędem pierwszego rodzaju alfa $\leq 0,05$.

Wyniki zostały przedstawione w postaci wartości średnich arytmetycznych ± odchylenie standardowe (SD – ang. *standard deviation*) dla porównań zmiennych ciągłych o rozkładach normalnych, median i kwartyli dolnych (Q1 – 25 percentyl) i górnych (Q3 – 75 percentyl), jeśli w danym porównaniu chociaż jedna zmienna ciągła miała rozkład skośny odbiegający od rozkładu normalnego, lub liczności absolutnej (n) i względnej (%) jednostek wyróżnionych (zmienne jakościowe).

Analizy statystyczne przeprowadzono pakietem statystycznym SAS 9.4 (SAS Inc., USA, NC).

5. WYNIKI

Do badania włączono łącznie 144 osoby, 74 do grupy z AIP i 70 do grupy kontrolnej. U 36 pacjentów z AIP dokonano oceny dwukrotnie, zarówno w trakcie zaostrzeń choroby, jak i w czasie jej remisji. Dwie osoby zostały wykluczone ze względu na zmianę rozpoznania na VP i HC w oparciu o wyniki badań genetycznych. Dwie inne pacjentki zbadane w okresie zaostrzenia AIP nie zgłosiły się na wizytę kontrolną.

5.1. Charakterystyka badanych grup

W tabelach 3, 4 i 5 zamieszczono dane demograficzne, kliniczne oraz stosowane leki w badanych grupach w oparciu o wywiad w czasie rekrutacji. Średni wiek pacjentów z AIP wynosił 39,5 roku (zakres od 18 do 63 lat). Większość populacji stanowiły kobiety (80%). Chorzy z AIP częściej zgłaszali rozpoznanie nadciśnienia tętniczego w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,039). Stwierdzono również tendencję w kierunku częstszego występowania zaburzeń depresyjnych (p=0,070). W zestawieniu chorób współistniejących nie uwzględniono przypadków podejrzenia nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy, jeśli zaburzenia występowały tylko w czasie zaostrzeń AIP.

Tabela 3. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych grup

Zmienne	**Pacjenci z AIP** (n=70)	**Grupa kontrolna** (n=70)	**p**
Wiek [lata]	39,5 ± 10,9	39,4 ± 10,8	0,944
Płeć żeńska	56 (80,0)	56 (80,0)	1,000
Wskaźnik masy ciała [kg/m^2]	24,0 ± 4,6	24,2 ± 4,4	0,740
Nadciśnienie tętnicze przewlekłe	20 (28,6)	10 (14,3)	**0,039**
Cukrzyca	4 (5,7)	2 (2,9)	0,681
Migotanie przedsionków	0 (0)	0 (0)	1,000
Niewydolność serca	2 (2,9)	0 (0)	0,496
Choroba wieńcowa	1 (1,4)	0 (0)	1,000
Zaburzenia depresyjne	9 (12,9)	3 (4,3)	0,070
Nikotynizm	23 (32,9)	16 (22,9)	0,149

Wartości są przedstawione jako n (%) lub średnia ± SD
AIP – ostra porfiria przerywana; SD – odchylenie standardowe

Farmakoterapia przedstawiona w tabeli 4 dotyczy fazy remisji AIP. Grupy różniły się częstością stosowania leków beta-adrenolitycznych (p=0,004). Cztery pacjentki otrzymywały lek giwosyran. Leczenie zaostrzeń AIP było prowadzone zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i obowiązującymi zaleceniami. W większości przypadków obejmowało opioidy, infuzje dożylne argininianu hemu oraz roztworów 10% glukozy.

Tabela 4. Farmakoterapia stosowana w obydwu grupach przed włączeniem do badania

Leki	**Pacjenci z AIP** (n=70)	**Grupa kontrolna** (n=70)	**p**
Lek beta-adrenolityczny	22 (31,4)	8 (11,4)	**0,004**
ACE-I	5 (7,1)	2 (2,9)	0,441
ARB	2 (2,9)	2 (2,9)	1,000
Antagonista wapnia	6 (8,6)	1 (1,4)	0,116
Diuretyk pętlowy	5 (7,1)	1 (1,4)	0,209
Diuretyk tiazydowy	1 (1,4)	1 (1,4)	1,000
MRA	0 (0)	0 (0)	1,000
Lek alfa-adrenolityczny	1 (1,4)	0 (0)	1,000
Klonidyna	1 (1,4)	0 (0)	1,000
Statyna	2 (2,9)	2 (2,9)	1,000
Insulina	4 (5,7)	0 (0)	0,120
Inny lek przeciwcukrzycowy	0 (0)	3 (4,3)	0,245

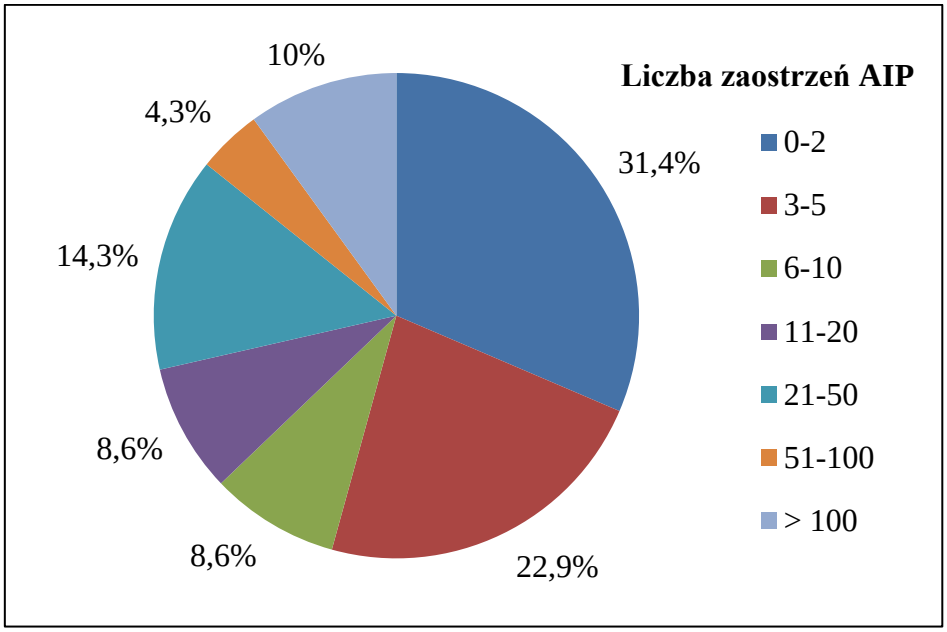
Wartości są przedstawione jako n (%)
ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny; AIP – ostra porfiria przerywana; ARB – antagonista receptora angiotensyny II; MRA – antagonista receptora mineralokortykoidowego

Tabela 5. Charakterystyka dotychczasowego przebiegu klinicznego AIP

Zmienne	**Grupa badana** (n=70)
Wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów [lata]	30,4 ± 9,4
Czas od rozpoznania choroby [lata]	8,8 [2 ; 16]
Liczba zaostrzeń ogółem	5 [2 ; 30]
Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy	1 [1 ; 2]
Niedowład mięśni w wywiadzie	36 (51,4)
Renta zdrowotna	27 (38,6)

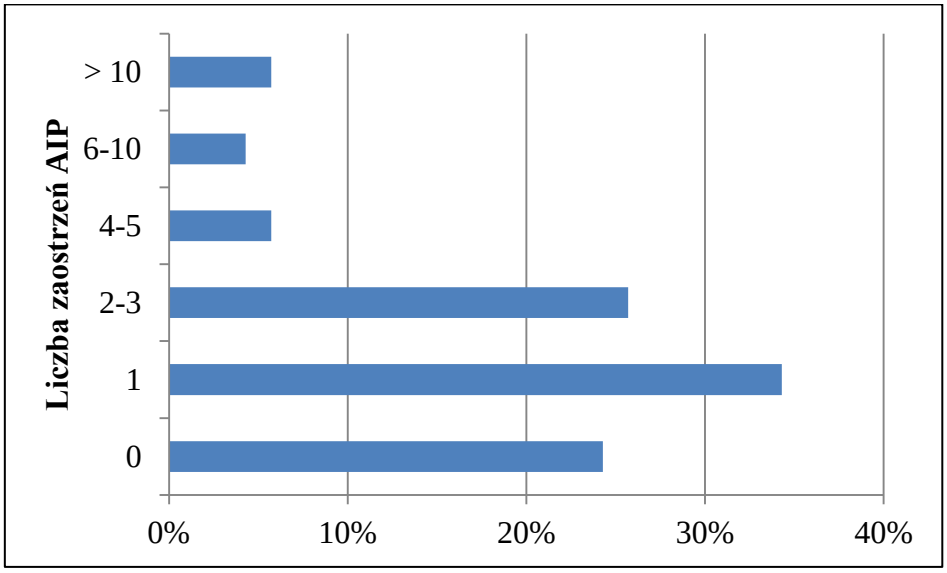
Wartości są przedstawione jako n (%), średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]
AIP – ostra porfiria przerywana; Q – kwartyl; SD – odchylenie standardowe

Na rycinach 6 i 7 przedstawiono podział pacjentów z AIP w zależności od liczby zaostrzeń wymagających hospitalizacji w ciągu dotychczasowego życia oraz w okresie ostatnich 12 miesięcy. Największa liczba zaostrzeń została ustalona na 276. Niedowład mięśni w wywiadzie zgłosiło 36 (51,4%) pacjentów, zazwyczaj przy pierwszym zaostrzeniu choroby. Zaburzenia przytomności / śpiączkę w przebiegu AIP podało 19 (27,1%) pacjentów, ale na część z tych zdarzeń mogła mieć wpływ farmakoterapia.



Rycina 6. Rozkład liczb zaostrzeń AIP w ciągu dotychczasowego życia

AIP – ostra porfiria przerywana



Rycina 7. Rozkład liczb zaostrzeń AIP w okresie ostatnich 12 miesięcy przed rekrutacją

AIP – ostra porfiria przerywana

W tabeli 6 przedstawiono objawy kliniczne odczuwane przez uczestników badania podczas rekrutacji lub w okresie ostatnich 12 miesięcy. W grupie z AIP bóle w klatce piersiowej były opisywane jako ucisk przez 13 (18,6%) pacjentów, kłucie przez 7 (10%), a pieczenie zgłosiła 1 osoba. Według relacji chorych duszność ograniczała ich codzienną aktywność w stopniu znacznym u 5 (7,1%) pacjentów, umiarkowanym u 12 (17,1%), łagodnym u 3 (4,3%). U jednego pacjenta z AIP obrzęki kończyn dolnych miały podłoże limfatyczne, potwierdzone w badaniu scyntygraficznym.

Tabela 6. Częstość objawów klinicznych zgłaszanych przez uczestników badania

Objawy	**Pacjenci z AIP** (n=70)	**Grupa kontrolna** (n=70)	**p**
Bóle w klatce piersiowej	21 (30,0)	12 (17,1)	0,073
Duszność	20 (28,6)	6 (8,6)	**0,002**
Kołatania serca	24 (34,3)	17 (24,3)	0,194
Omdlenia	3 (4,3)	2 (2,9)	1,000
Obrzęki	7 (10,0)	2 (2,9)	0,165

Wartości są przedstawione jako n (%)
AIP – ostra porfiria przerywana

5.2. Badania laboratoryjne

Jednym z celów badania była ocena układu sercowo-naczyniowego w czasie zaostrzeń AIP w porównaniu do okresu remisji. Tabela 7 przedstawia podsumowanie wyników badań laboratoryjnych oznaczonych w obydwu fazach choroby u 36 pacjentów.

U 3/36 (8,3%) pacjentów w okresie zaostrzeń AIP, 11/70 (15,7%) w fazie remisji oraz u 23/70 (32,9%) osób z grupy kontrolnej stężenia troponiny T we krwi wynosiły < 3 ng/l. Z powodu braku możliwości technicznych ich dokładnego oznaczenia w takich przypadkach do dalszych analiz przyjęto wartość 3 ng/l i zastosowano testowanie nieparametryczne z użyciem rang.

W prezentowanej pracy pominięto stężenia metoksytyraminy w osoczu z uwagi na fakt, że u znacznej większości badanych osób (26/35 w czasie zaostrzeń AIP, 69/70 w fazie remisji, 70/70 w grupie kontrolnej) parametr ten pozostawał poniżej progu detekcji metody.

Tabela 7. Wyniki badań laboratoryjnych w zaostrzeniach i remisji AIP

Parametr	**Zaostrzenie AIP** (n=36)	**Remisja AIP** (n=36)	**p**
Leukocyty [tys/µl]	6,45 [5,45 ; 8,55]	5,30 [4,65 ; 7,10]	0,062
Erytrocyty [mln/µl]	4,29 ± 0,56	4,15 ± 0,55	**0,023**
Hemoglobina [g/dl]	12,9 ± 1,7	12,4 ± 1,6	**0,016**
Hematokryt [%]	37,3 ± 4,9	37,0 ± 4,4	0,588
MCV [fl]	87,0 ± 5,9	89,7 ± 5,1	**<0,001**
MCHC [g/dl]	34,6 ± 1,3	33,6 ± 0,9	**<0,001**
Płytki krwi [tys/µl]	191 [152 ; 238]	203 [147 ; 250]	0,805
Sód [mmol/l]	136 [133 ; 140]	140 [139 ; 142]	**<0,001**
Potas [mmol/l]	4,1 ± 0,5	4,6 ± 0,5	**<0,001**
Kreatynina [mg/dl]	0,93 [0,82 ; 1,06]	0,96 [0,81 ; 1,15]	0,870
eGFR MDRD [ml/min/1,73 m^2]	73,6 [58,0 ; 85,1]	71,6 [55,1 ; 88,1]	0,275
eGFR CKD-EPI [ml/min/1,73 m^2]	88 [68 ; 101]	84 [66 ; 105]	0,469
Troponina T [ng/l]	5,4 [4,0 ; 11,3]	5,6 [3,7 ; 9,5]	0,445
CK-MB mass [ng/ml]	1,88 [0,84 ; 2,64]	1,21 [0,83 ; 2,80]	0,800
NT-proBNP [pg/ml]	250 [97 ; 501]	89 [48 ; 140]	**<0,001**
hsCRP [mg/dl]	0,18 [0,05 ; 0,75]	0,07 [0,04 ; 0,32]	**0,030**
Żelazo [µg/dl]	82,9 ± 38,8	80,1 ± 24,8	0,640
Ferrytyna [ng/ml]	138 [59 ; 364]	72 [29 ; 270]	**0,002**
ALT [U/l]	23,5 [17,5 ; 32,0]	23,5 [17,5 ; 32,5]	0,880
Glukoza [mg/dl]	94 [83 ; 113]	93 [85 ; 100]	0,312
Kortyzol [µg/dl]	8,3 [6,1 ; 15,6]	8,7 [4,8 ; 12,1]	0,292
Metanefryna [pg/ml]	49,0 [37,8 ; 61,2]	41,4 [36,8 ; 53,3]	**0,009**
Normetanefryna [pg/ml]	169,8 [118,2 ; 327,2]	93,2 [78,1 ; 120,9]	**<0,001**
PBG [µmol/mmol kreatyniny]	35,2 ± 19,5	25,9 ± 11,6	**0,014**
ALA [µmol/mmol kreatyniny]	26,1 ± 21,3	16,1 ± 9,2	**0,009**

Wartości są przedstawione jako średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]

AIP – ostra porfiria przerywana; ALA – kwas delta-aminolewulinowy; ALT – aminotransferaza alaninowa; CK-MB – izoenzym MB kinazy kreatynowej; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; hsCRP – białko C-reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości; MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PBG – porfobilinogen; Q – kwartyl; SD – odchylenie standardowe

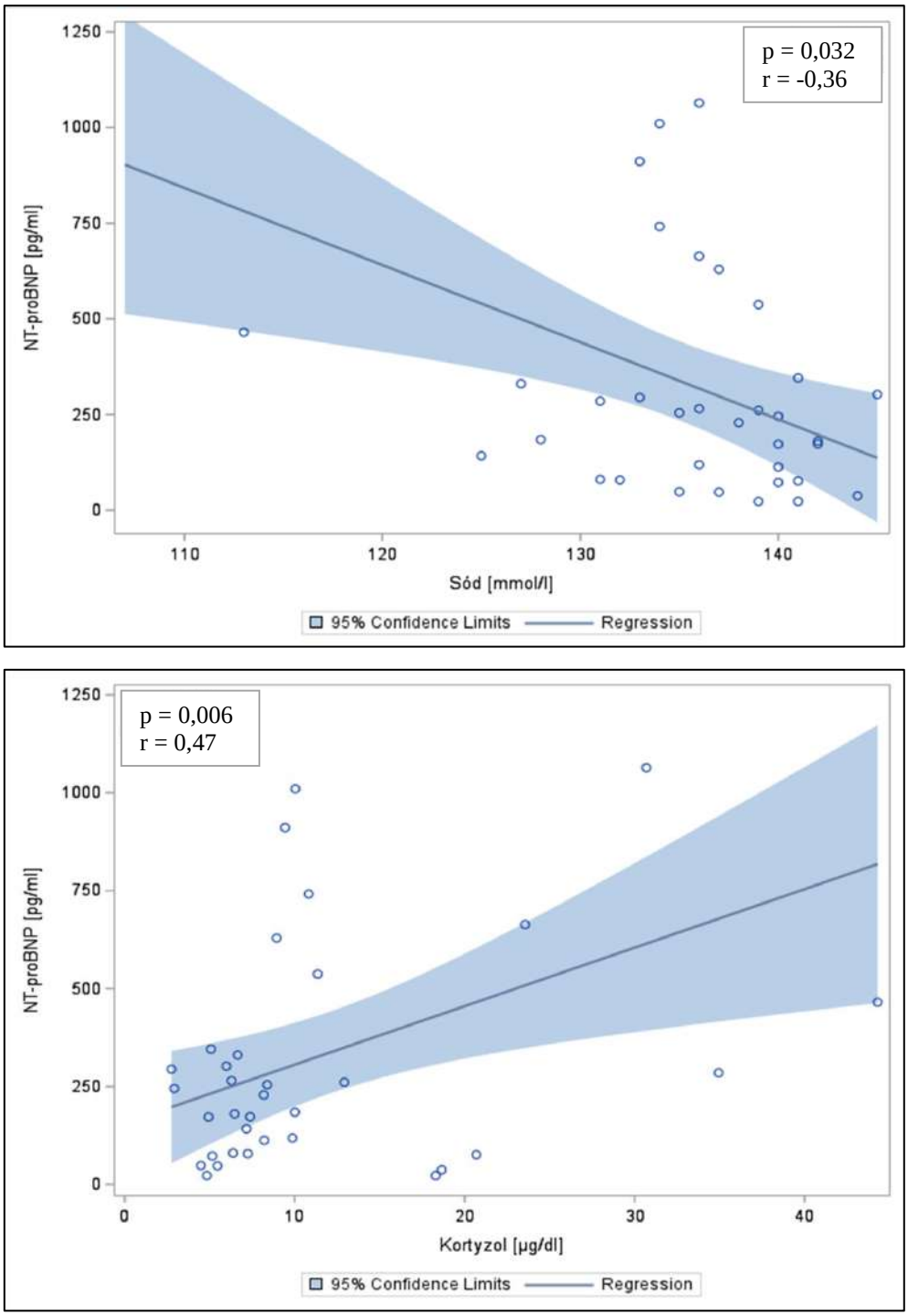
W tabeli 8 przedstawiono wyniki analizy badającej zależności pomiędzy stężeniami NT-proBNP a wybranymi parametrami biochemicznymi. Dla danych o rozkładzie normalnym podano współczynniki korelacji Pearsona, przy rozkładzie nieregularnym – współczynniki Spearmana. Stężenia NT-proBNP korelowały dodatnio ze stężeniami kortyzolu, a ujemnie ze stężeniami sodu.

Tabela 8. Zależności pomiędzy stężeniami NT-proBNP a wybranymi parametrami biochemicznymi

Parametr	**Współczynnik korelacji (r)**	**p**
Leukocyty	0,29	0,091
Erytrocyty	-0,14	0,415
Hemoglobina	-0,05	0,782
Płytki krwi	0,03	0,869
Sód	**-0,36**	**0,032**
Potas	0,10	0,555
Kreatynina	0,15	0,403
eGFR CKD-EPI	-0,21	0,232
Troponina T	0,26	0,132
hsCRP	-0,12	0,493
Żelazo	-0,07	0,681
Ferrytyna	0,15	0,390
ALT	-0,11	0,531
Glukoza	0,20	0,251
Kortyzol	**0,47**	**0,006**
Metanefryna	0,17	0,327
Normetanefryna	0,23	0,195
PBG	0,23	0,206
ALA	0,03	0,882

ALA – kwas delta-aminolewulinowy; ALT – aminotransferaza alaninowa; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; hsCRP – białko C-reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PBG – porfobilinogen

Rycina 8 przedstawia zależności pomiędzy stężeniami NT-pro-BNP a stężeniami sodu i kortyzolu wraz z liniami regresji.



Rycina 8. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniami NT-proBNP, sodu i kortyzolu

NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

W okresie zaostrzeń AIP stwierdzono dodatnie korelacje pomiędzy stężeniami NT-proBNP a średnimi wartościami SBP w okresie snu (r=0,35; p=0,036) oraz w ciągu całej doby (r=0,32; p=0,06). Natomiast stężenia troponiny T korelowały ze średnimi wartościami DBP w czasie snu (r=0,43; p=0,008) oraz w ciągu doby (r=0,37; p=0,028).

W tabeli 9 zestawiono wyniki badań chorych w fazie remisji AIP i w grupie kontrolnej.

Tabela 9. Wyniki badań laboratoryjnych u chorych z remisją AIP i w grupie kontrolnej

Parametr	**Pacjenci z AIP** (n=70)	**Grupa kontrolna** (n=70)	**p**
Leukocyty [tys/µl]	5,3 [4,45 ; 6,50]	5,6 [4,40 ; 6,48]	0,804
Erytrocyty [mln/µl]	4,21 ± 0,54	4,36 ± 0,49	0,089
Hemoglobina [g/dl]	12,4 ± 1,5	13,1 ± 1,4	**0,012**
Płytki krwi [tys/µl]	189 [156 ; 240]	230 [205 ; 266]	**<0,001**
Sód [mmol/l]	140,0 ± 2,6	140,5 ± 1,8	0,202
Potas [mmol/l]	4,5 ± 0,4	4,3 ± 0,3	**0,001**
Kreatynina [mg/dl]	0,95 [0,80 ; 1,11]	0,73 [0,65 ; 0,82]	**<0,001**
eGFR CKD-EPI [ml/min/1,73 m^2]	82 [62,5 ; 104,8]	108,5 [101 ; 116,8]	**<0,001**
Troponina T [ng/l]	5,1 [3,4 ; 9,2]	3,9 [3,0 ; 5,0]	**<0,001**
CK-MB mass [ng/ml]	1,25 [0,88 ; 2,61]	1,52 [1,04 ; 1,92]	0,720
NT-proBNP [pg/ml]	102 [55 ; 158]	43 [28 ; 69]	**<0,001**
hsCRP [mg/dl]	0,08 [0,05 ; 0,22]	0,10 [0,05 ; 0,20]	0,730
Glukoza [mg/dl]	92,5 [85 ; 100]	94,0 [87 ; 98]	0,532
HbA1c [%]	5,3 [5,1 ; 5,6]	5,3 [4,9 ; 5,5]	0,106
Cholesterol całkowity [mg/dl]	202,5 [177 ; 232]	174,0 [157 ; 197]	**<0,001**
Cholesterol LDL [mg/dl]	119,0 [92 ; 144]	108,0 [90 ; 126]	0,083
Cholesterol HDL [mg/dl]	79,5 [61 ; 99]	63,0 [54 ; 71]	**<0,001**
Cholesterol nie-HDL [mg/dl]	124,0 [95 ; 145]	114,5 [94 ; 137]	0,144
Odsetek cholesterolu HDL [%]	38,6 [31,6 ; 46,1]	36,1 [29,3 ; 41,0]	**0,032**
Triglicerydy [mg/dl]	72,5 [54 ; 98]	73,5 [55 ; 102]	0,874
Współczynnik aterogenności	1,59 [1,17 ; 2,16]	1,77 [1,44 ; 2,41]	**0,032**
ALT [U/l]	24,5 [19,3 ; 36,7]	14,0 [11,0 ; 20,0]	**<0,001**
Żelazo [µg/dl]	83 [62 ; 110]	97 [72 ; 119,5]	**0,040**
Ferrytyna [ng/ml]	52,0 [27,9 ; 162,0]	41,2 [26,8 ; 93,1]	0,253
Kortyzol [µg/dl]	6,75 [4,86 ; 12,06]	7,84 [5,55 ; 11,12]	0,556
Metanefryna [pg/ml]	39,0 [29,6 ; 53,3]	33,6 [26,7 ; 46,4]	0,110
Normetanefryna [pg/ml]	92,1 [67,3 ; 121,4]	70,7 [57,9 ; 91,1]	**<0,001**
PBG [µmol/mmol kreatyniny]	21,8 [10,1 ; 30,5]	0,4 [0,3 ; 0,5]	**<0,001**
ALA [µmol/mmol kreatyniny]	11,6 [5,6 ; 18,2]	1,6 [1,3 ; 1,8]	**<0,001**

Wartości są przedstawione jako średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]; HbA1c – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; vide tab. 7

W tabeli 10 umieszczono wyniki analizy zależności pomiędzy podwyższonymi stężeniami troponiny T (> 14 ng/l) u pacjentów w fazie remisji AIP a wybranymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi. Zmiennymi, które wykazywały związek z nieprawidłowymi wartościami troponiny T były liczba hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy i stężenie PBG w moczu.

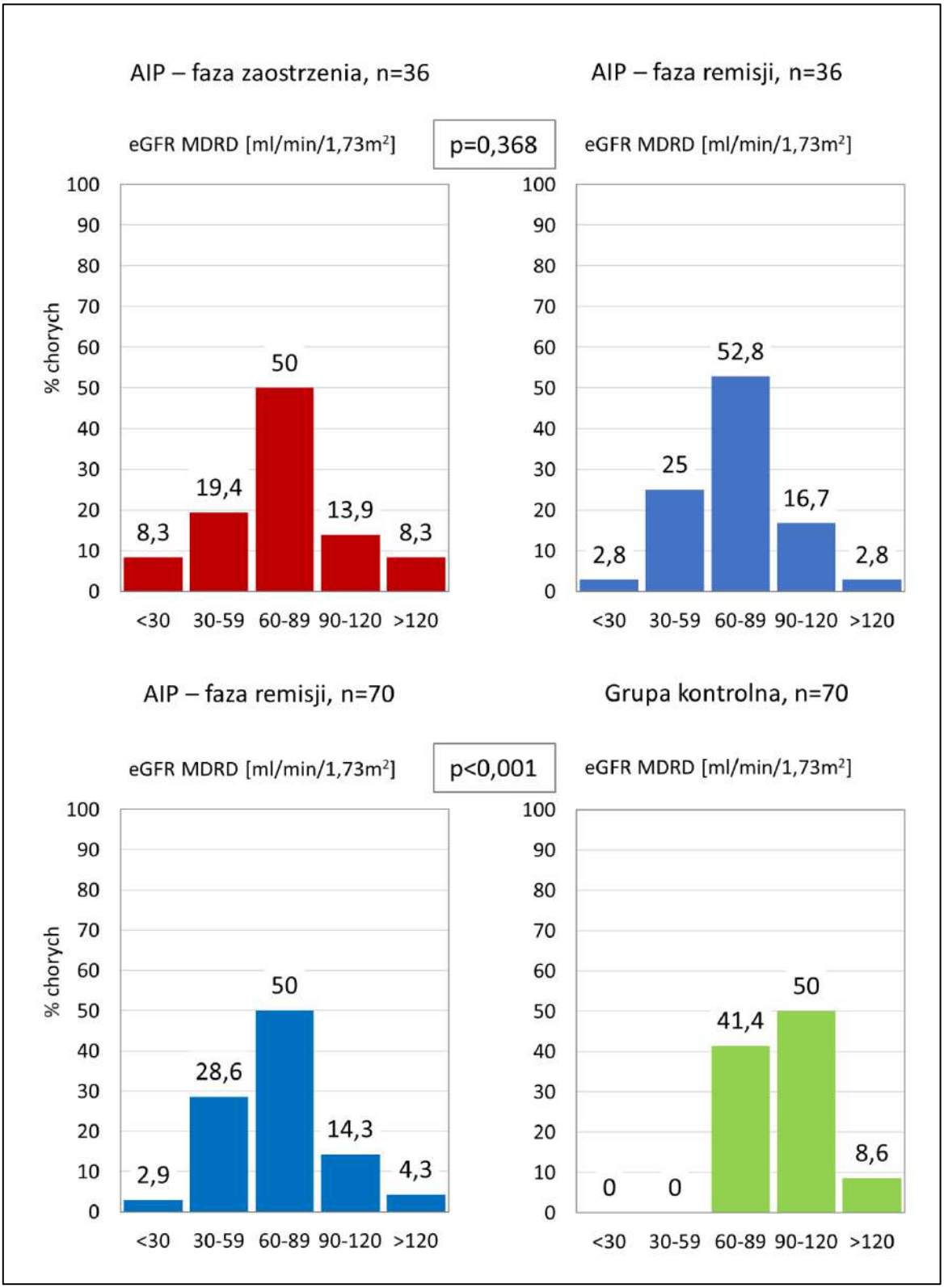
Tabela 10. Zależności pomiędzy podwyższonymi stężeniami troponiny T a wybranymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi

Parametr	**hsTnT > 14 ng/l** n=10 (14,3%)	**hsTnT ≤ 14 ng/l** n=60 (85,7%)	**OR [95% CI]**	**p**
Płeć męska	4 (40,0)	10 (16,7)	3,33 [0,79-14,0]	0,104
Wiek [lata]	42,4 ± 11,4	39,0 ± 10,8	1,030 [0,967-1,097]	0,366
Czas od rozpoznania [lata]	3,5 [1,0 ; 12,0]	8,5 [2 ; 16,5]	0,942 [0,859-1,034]	0,125
Liczba zaostrzeń AIP ogółem	4 [1 ; 30]	5 [2 ; 27]	0,999 [0,986-1,011]	0,742
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	1,5 [1 ; 4]	1 [0 ; 2]	**1,147 [1,002-1,313]**	**0,047**
Kreatynina [mg/dl]	1,00 [0,85 ; 1,32]	0,87 [0,76 ; 1,01]	1,986 [0,786-5,021]	0,750
eGFR [ml/min/1,73 m^2]	76,8 [41,6 ; 98,4]	68,7 [55,8 ; 87,1]	1,007 [0,979-1,036]	0,755
Kortyzol [µg/dl]	6,23 [4,0 ; 9,4]	7,22 [4,86 ; 12,1]	0,966 [0,840-1,112]	0,622
Metanefryna [pg/ml]	40,1 [28,3 ; 53,3]	39,0 [30,0 ; 52,6]	0,994 [0,956-1,033]	0,752
Normetanefryna [pg/ml]	89,5 [56,0 ; 133,9]	92,4 [68,5 ; 121,4]	1,001 [0,985-1,017]	0,769
PBG [µmol/mmol kreatyniny]	29,0 [15,7 ; 53,4]	19,9 [9,2 ; 29,7]	**1,057 [1,006-1,111]**	**0,028**
ALA [µmol/mmol kreatyniny]	16,7 [5,6 ; 29,4]	11,6 [5,4 ; 18,2]	1,042 [0,981-1,107]	0,178
SBP śr. 24h [mmHg]	122,8 ± 15,9	123,6 ± 13,5	0,996 [0,947-1,046]	0,866
DBP śr. 24h [mmHg]	76,8 ± 7,4	77,5 ± 10,3	0,993 [0,927-1,063]	0,883
Nadciśnienie tętnicze	8 (80)	34 (56,7)	3,06 [0,598-15,63]	0,295

Wartości są przedstawione jako n (%), średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]
AIP – ostra porfiria przerywana; ALA – kwas delta-aminolewulinowy; CI – przedział ufności; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; hsTnT – troponina T oznaczona metodą o wysokiej czułości; OR – iloraz szans; PBG – porfobilinogen; Q – kwartyl; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; SD – odchylenie standardowe

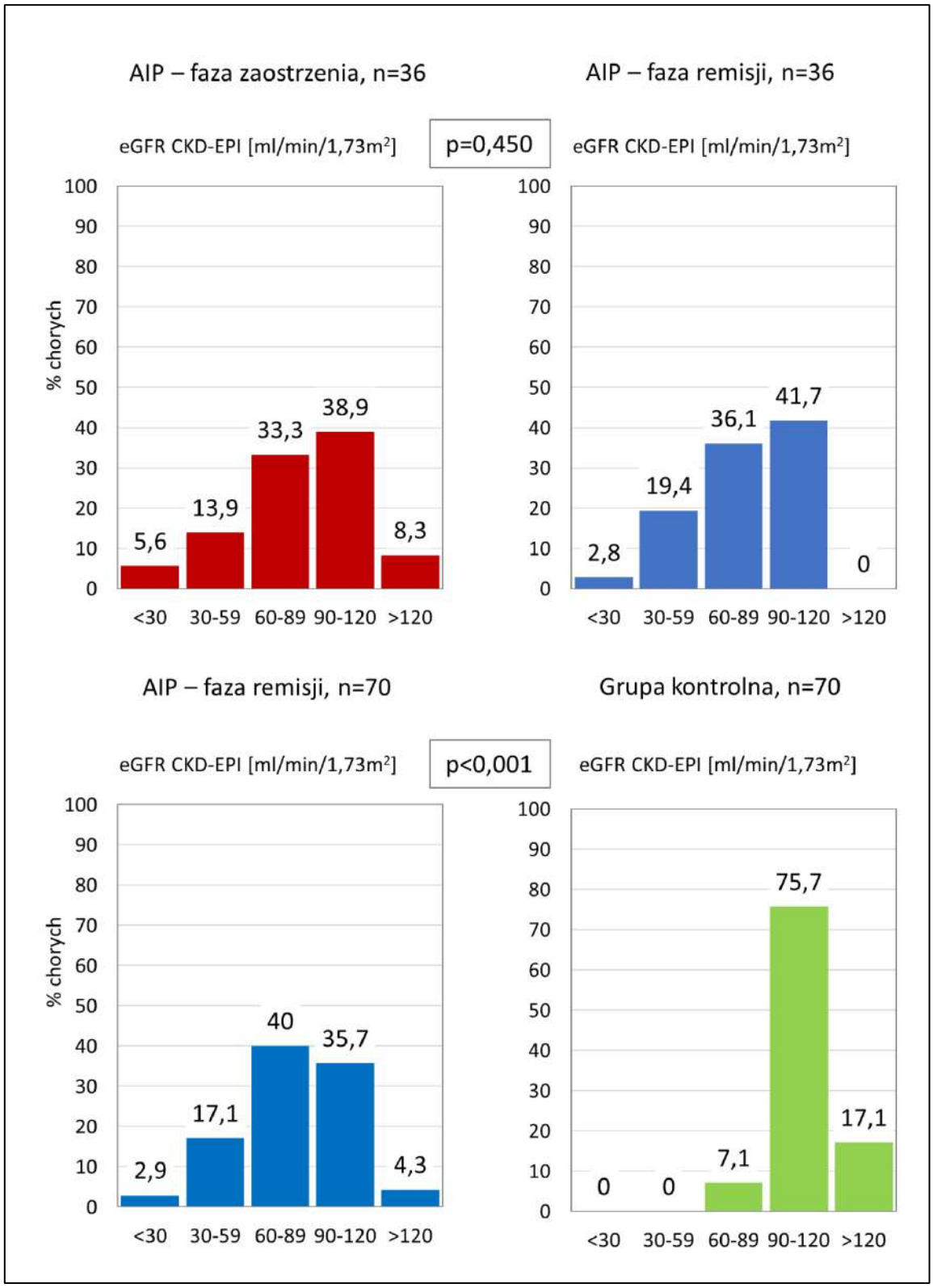
Stężenia troponiny T (uwzględniając tylko wartości > 3 ng/l) korelowały dodatnio z liczbą zaostrzeń AIP w ciągu ostatniego roku (r=0,26; p=0,044), stężeniami kreatyniny (r=0,28; p=0,032) i hsCRP (r=0,27; p=0,035), a ujemnie z eGFR (r=-0,28; p=0,034). Stwierdzono również odwrotną zależność pomiędzy stężeniami troponiny T a nocnymi spadkami SBP (r=-0,41; p=0,001) i DBP (r=-0,44; p<0,001).

Udział procentowy pacjentów z różnym stopniem upośledzenia przesączania kłębuszkowego w poszczególnych grupach badanych zobrazowano na rycinach 9 i 10.



Rycina 9. Histogramy rozkładów eGFR wg wzoru MDRD w badanych grupach

AIP – ostra porfiria przerywana; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

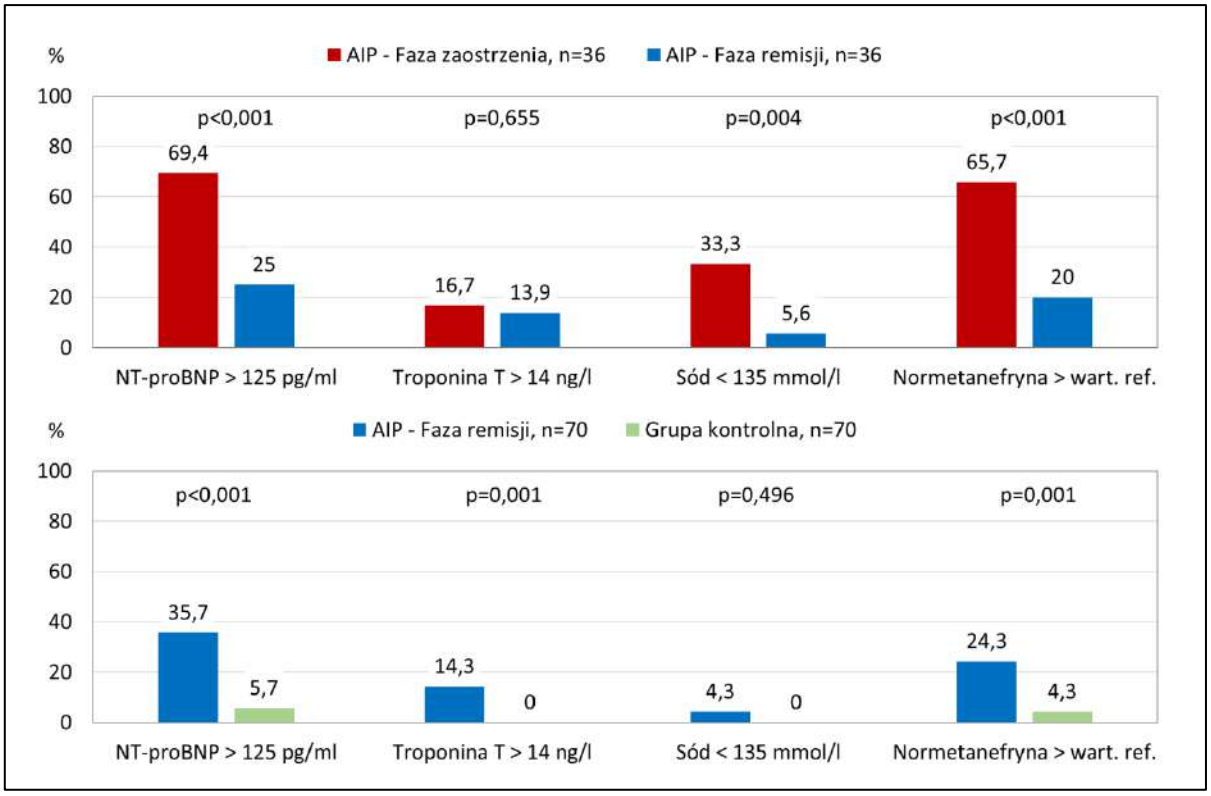


Rycina 10. Histogramy rozkładów eGFR wg wzoru CKD-EPI 2021 w badanych grupach

AIP – ostra porfiria przerywana; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Dysfunkcję nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 miało 22 (31,4%) lub 14 (20%) pacjentów w zależności od użytego wzoru (odpowiednio dla MDRD i CKD-EPI 2021).

Na rycinie 11 przedstawiono częstość występowania odchyleń od normy w podgrupach pacjentów ocenianych w różnych fazach choroby oraz w grupie kontrolnej. W porównaniu z fazą remisji w trakcie zaostrzeń AIP u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów stwierdzono podwyższone stężenia NT-proBNP (69,4% vs. 25%, p<0,001) i normetanefryny (65,7% vs. 20%, p<0,001) oraz hiponatremię (33,3% vs. 5,6%, p=0,004). Odsetki chorych z podwyższonymi stężeniami troponiny T nie różniły się pomiędzy fazami AIP. Istotne różnice obserwowano pomiędzy pacjentami z AIP w fazie remisji i grupą kontrolną. Dotyczyły one NT-proBNP (wyniki powyżej normy odpowiednio 35,7% vs. 5,7%, p<0,001), troponiny T (14,3% vs. 0%, p=0,001) oraz normetanefryny (24,3% vs. 4,3%, p=0,001).



Rycina 11. Częstość występowania nieprawidłowych wyników wybranych badań

AIP – ostra porfiria przerywana; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

Najwyższe stężenie NT-proBNP w trakcie zaostrzenia AIP miało wartość 4738 pg/ml, a w okresie remisji 2285 pg/ml. Maksymalne stężenia troponiny T wyniosły odpowiednio 139,1 ng/l i 111,4 ng/l. W grupie kontrolnej podwyższone stężenia NT-proBNP stwierdzono u 4 osób (maks. 246 pg/ml), natomiast wszystkie wartości troponin były w granicach normy. Najniższe stężenie sodu w okresie zaostrzenia AIP oznaczono na poziomie 107 mmol/l.

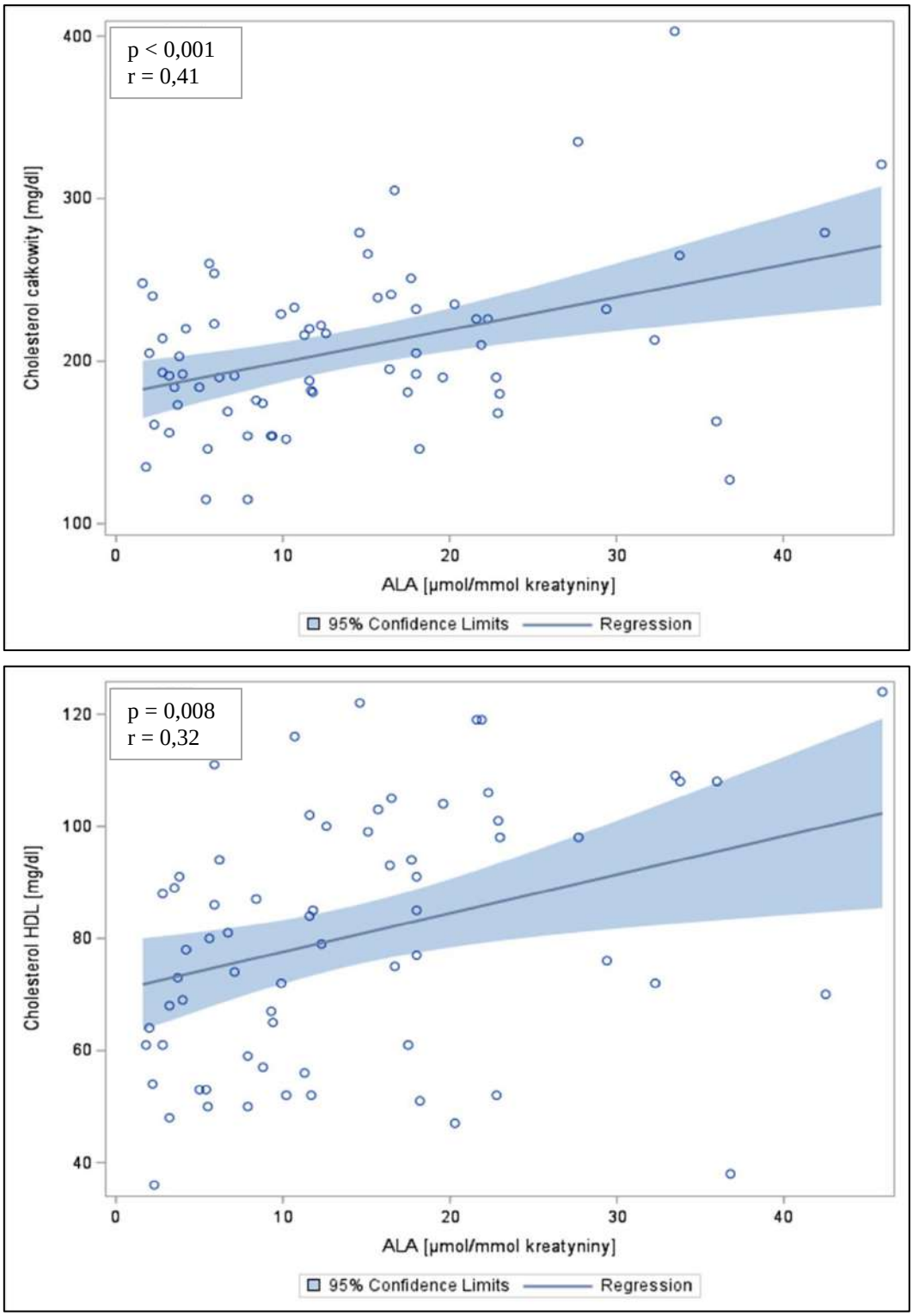
W tabeli 11 przedstawiono wyniki analizy badającej zależności pomiędzy wartościami stężeń PBG i ALA w moczu a wybranymi parametrami biochemicznymi we krwi u pacjentów z remisją AIP. Nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniami markerów uszkodzenia mięśnia sercowego a wydalaniem prekursorów hemu.

Tabela 11. Zależności pomiędzy stężeniami PBG i ALA w moczu a wybranymi parametrami biochemicznymi u pacjentów z remisją AIP

Parametr	**Stężenie PBG w moczu**		**Stężenie ALA w moczu**	
	r	**p**	**r**	**p**
Sód	0,04	0,765	0,08	0,506
Potas	0,03	0,786	0,08	0,531
Troponina T	0,07	0,551	-0,04	0,741
CK-MB mass	-0,07	0,590	-0,06	0,605
NT-proBNP	-0,18	0,151	-0,23	0,059
hsCRP	-0,18	0,137	-0,21	0,080
Metanefryna	-0,14	0,260	-0,10	0,404
Normetanefryna	-0,04	0,773	-0,04	0,758
Cholesterol całkowity	**0,36**	**0,002**	**0,41**	**<0,001**
Cholesterol LDL	**0,32**	**0,008**	**0,36**	**0,002**
Cholesterol HDL	**0,26**	**0,031**	**0,32**	**0,008**
Triglicerydy	0,06	0,644	0,05	0,676
HbA1c	-0,18	0,148	-0,17	0,161

ALA – kwas delta-aminolewulinowy; CK-MB – izoenzym MB kinazy kreatynowej; HbA1c – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości; hsCRP – białko C-reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PBG – porfobilinogen; r – współczynnik korelacji

Podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego miało 45 (64%) pacjentów z AIP i 23 (33%) osoby w grupie kontrolnej (p<0,001), natomiast cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL – ang. *low density lipoprotein*) odpowiednio 39 (56%) i 32 (46%) uczestników badania (p=0,237). Na rycinie 12 przedstawiono korelacje pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL – ang. *high-density lipoprotein*) a stężeniami ALA w moczu. Były one istotne niezależnie od wieku i BMI.



Rycina 12. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego i frakcji HDL w surowicy a stężeniami ALA w moczu

ALA – kwas delta-aminolewulinowy; HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości

Wartości stężeń cholesterolu HDL korelowały ujemnie z liczbą zaostrzeń AIP w wywiadzie (r=-0,26; p=0,033).

5.3. Elektrokardiografia

W tabelach 12 i 13 przedstawiono wyniki badań EKG pacjentów w obu fazach AIP i w grupie kontrolnej. Patologiczne ujemne załamki T zestawiono łącznie z obniżeniami odcinka ST. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania cech przerostu komór serca, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego ani śródkomorowego.

Tabela 12. Wyniki badań EKG w okresach zaostrzeń i remisji AIP

Parametr	**Zaostrzenie AIP** (n=36)	**Remisja AIP** (n=36)	**p**
Rytm zatokowy	36 (100)	36 (100)	1,000
Częstość rytmu (pob./min.)	75,2 ± 17,1	70,8 ± 11,9	0,075
Czas trwania odstępu PQ [ms]	144,7 ± 26,2	144,6 ± 23,2	0,949
Czas trwania zespołu QRS [ms]	93,4 ± 10,4	91,2 ± 8,5	0,144
Zaburzenia przewodzenia śródkomorowego			
RBBB	0 (0)	0 (0)	1,000
LBBB	0 (0)	0 (0)	1,000
LAFB	1 (2,8)	0 (0)	0,564
LPFB	0 (0)	0 (0)	1,000
Cechy martwicy (załamki Q)	2 (5,6)	3 (8,3)	0,317
Cechy przerostu			
prawego przedsionka	2 (5,6)	0 (0)	0,317
lewego przedsionka	3 (8,3)	1 (2,8)	0,157
prawej komory	1 (2,8)	1 (2,8)	1,000
lewej komory	3 (8,3)	1 (2,8)	0,157
Zaburzenia repolaryzacji			
Uniesienie odcinka ST	1 (2,8)	1 (2,8)	1,000
Obniżenie odcinka ST / ujemne załamki T	10 (27,8)	2 (5,6)	**0,005**
Czas trwania odstępu QT [ms]	392,6 ± 37,7	380,5 ± 25,7	0,065
QTc Bazett [ms]	432 [401 ; 456]	412 [396 ; 426]	**0,001**
QTc_B > normy	9 (25)	1 (2,8)	**0,005**
QTc Fridericia [ms]	408 [399 ; 439]	401,5 [386 ; 412,5]	**0,002**
QTc_F > normy	3 (8,3)	0 (0)	0,180
QTc Hodges [ms]	409 [401 ; 436]	401 [386 ; 410,5]	**<0,001**
QTc_H > normy	3 (8,3)	0 (0)	0,180

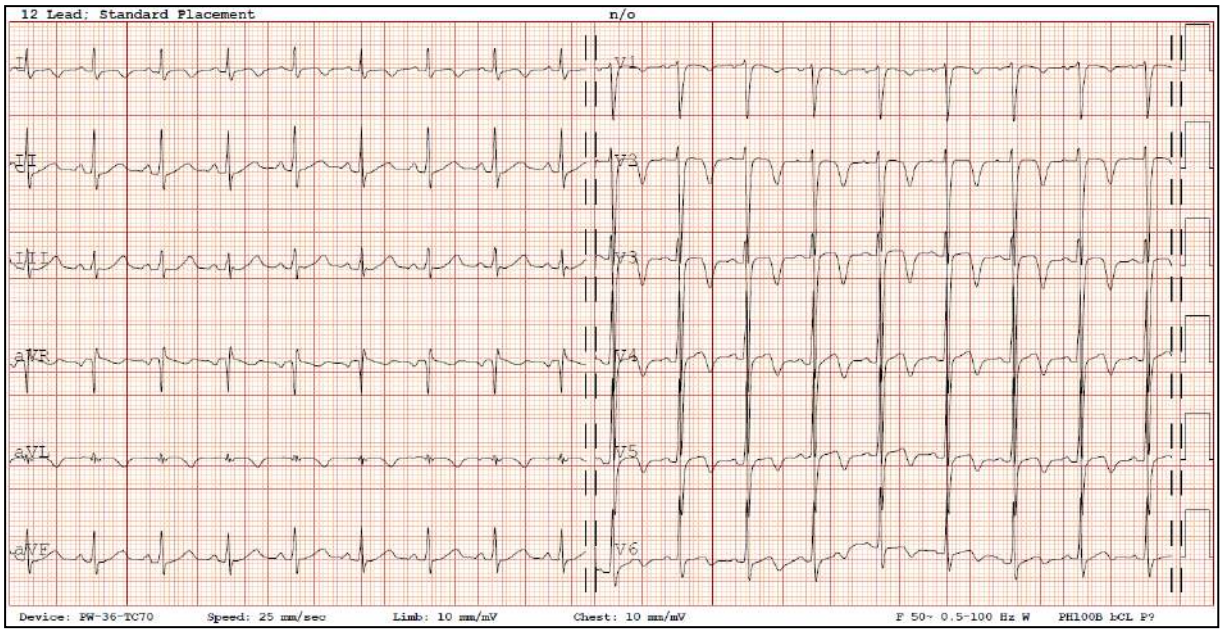
Wartości są przedstawione jako n (%), średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]
LAFB – blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa; LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa; LPFB – blok tylnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa; RBBB – blok prawej odnogi pęczka Hisa

Tabela 13. Wyniki badań EKG u pacjentów w czasie remisji AIP i w grupie kontrolnej

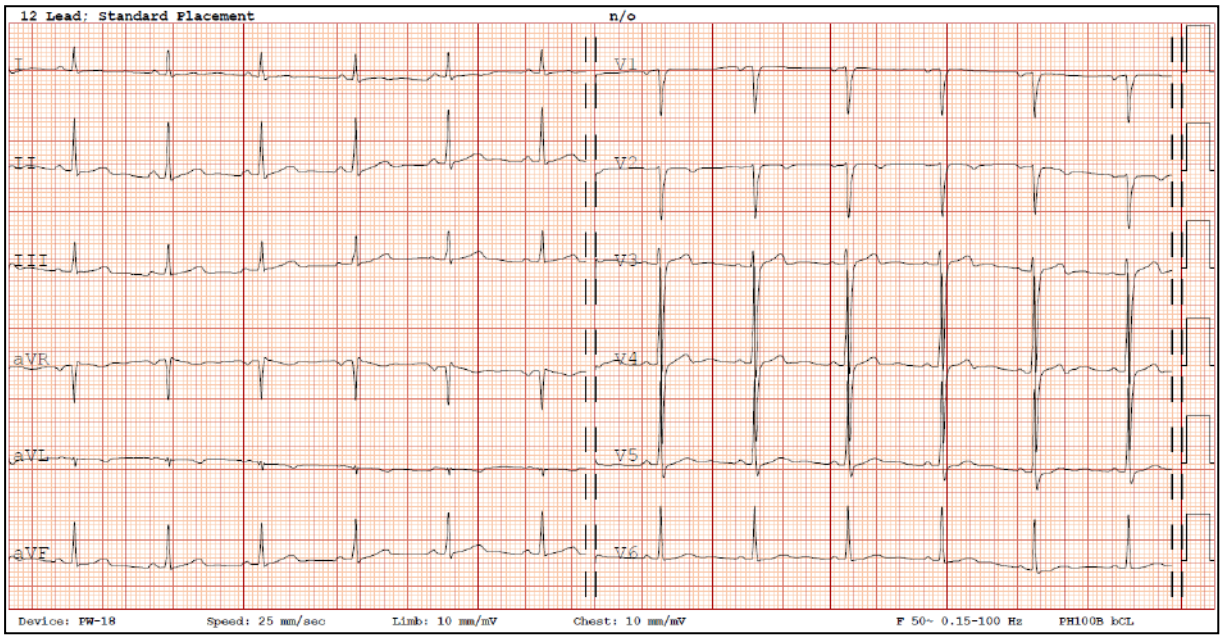
Parametr	**Pacjenci z AIP** (n=70)	**Grupa kontrolna** (n=70)	**p**
Rytm	70 (100)	70 (100)	1,000
Częstość rytmu (pob./min.)	70,3 ± 13,0	68,2 ± 10,7	0,326
Czas trwania odstępu PQ [ms]	146,0 ± 22,8	147,3 ± 23,6	0,759
Odstęp PQ < 120 ms	8 (11,4)	8 (11,4)	1,000
Odstęp PQ > 200 ms	0 (0)	1 (1,4)	1,000
Czas trwania zespołu QRS [ms]	92,3 ± 9,9	94,2 ± 9,0	0,254
Zaburzenia przewodzenia śródkomorowego			
RBBB	0 (0)	0 (0)	1,000
LBBB	0 (0)	0 (0)	1,000
LAFB	4 (5,7)	0 (0)	0,120
LPFB	0 (0)	0 (0)	1,000
Cechy martwicy (załamki Q)	4 (5,7)	3 (4,3)	1,000
Cechy przerostu			
prawego przedsionka	1 (1,4)	0 (0)	1,000
lewego przedsionka	5 (7,1)	1 (1,4)	0,209
prawej komory	1 (1,4)	0 (0)	1,000
lewej komory	5 (7,1)	4 (5,7)	1,000
Zaburzenia repolaryzacji			
Uniesienie odcinka ST	1 (1,4)	1 (1,4)	1,000
Obniżenie odcinka ST / ujemne załamki T	7 (10,0)	3 (4,3)	0,189
Czas trwania odstępu QT [ms]	384 ± 31,1	388 ± 27,4	0,473
QTc Bazett [ms]	409 [399 ; 431]	410 [394 ; 427]	0,643
QTc_B > normy	1 (1,4)	1 (1,4)	1,000
QTc Fridericia [ms]	401 [388 ; 417]	402 [386 ; 419]	0,980
QTc_F > normy	0 (0)	0 (0)	1,000
QTc Hodges [ms]	401 [388 ; 417]	400 [387 ; 416]	0,862
QTc_H > normy	0 (0)	0 (0)	1,000

Wartości są przedstawione jako n (%), średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]; Skróty vide tabela 12

Zaburzenia repolaryzacji mięśnia sercowego o różnym stopniu nasilenia obserwowano u 30% chorych z zaostrzeniem AIP. U kilku osób zmiany te były znaczne i dynamiczne. Nie ustalono związku pomiędzy ich etiologią a obecnością innych chorób. Jako przykład mogą posłużyć przedstawione na rycinach 13 i 14 zapisy EKG z występującymi przejściowo głębokimi ujemnymi załamkami T w odprowadzeniach I, aVL, V1-V6. Pacjent miał ciężką hiponatremię (108 mmol/l) w przebiegu AIP.



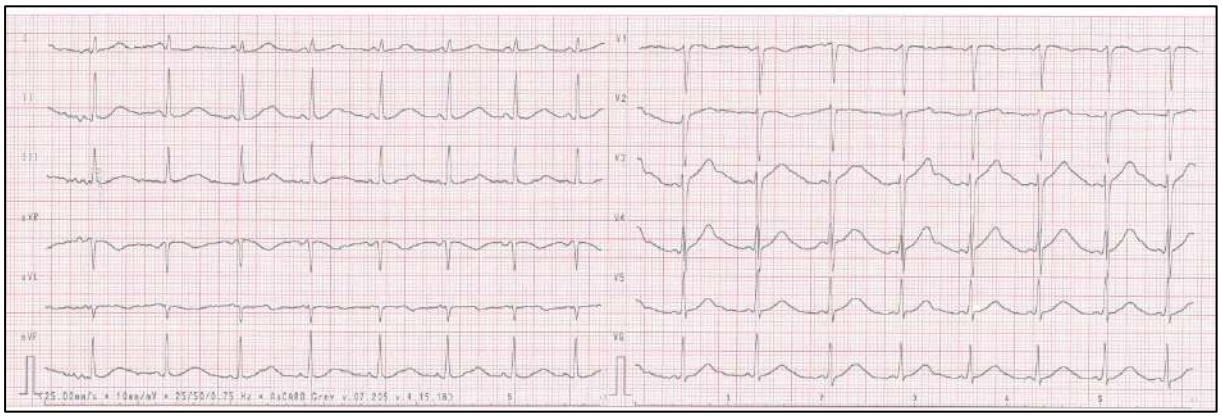
Rycina 13. EKG 41-letniego mężczyzny w dniu wypisu ze szpitala po zaostrzeniu AIP



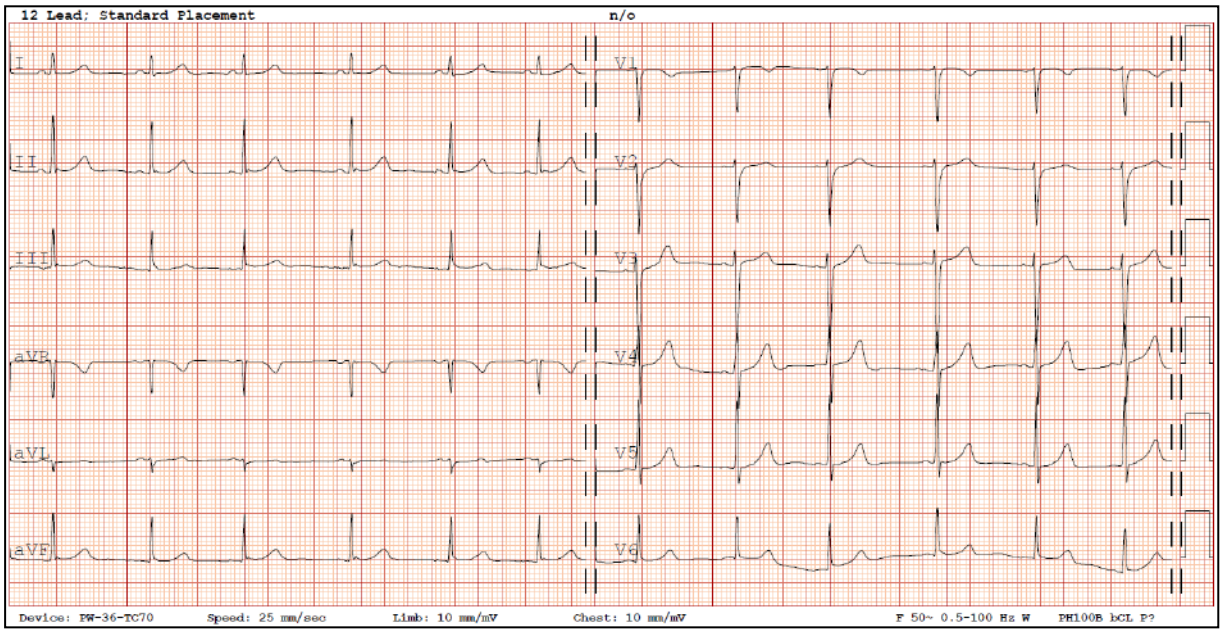
Rycina 14. Kontrolny zapis EKG pacjenta po 24 dniach w fazie remisji

W spoczynkowym badaniu EKG stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania odstępów QT i QTc w trakcie zaostrzeń AIP w porównaniu z remisją, niezależnie od stosowanej formuły korekcji. Nie wykazano różnic pomiędzy chorymi w fazie remisji i grupą kontrolną. W okresie zaostrzeń AIP wydłużony odstęp QTc (> 460 ms u kobiet i > 450 ms u mężczyzn) według wzoru Bazetta był obecny u 9 (25%) chorych. Po korekcji QT zgodnie ze wzorami Fridericii lub Hodgesa nieprawidłowe QTc stwierdzono u 3 (8,3%) pacjentów.

U jednej osoby w okresie zaostrzenia choroby odstęp QT miał wartość ok. 600 ms, po zastosowanym leczeniu powrócił do normy (ryciny 15 i 16). Rozpoznano zespół długiego QT, włączono leczenie propranololem (planowana zamiana na nadolol). Z uwagi na wywiad omdleń z objawami prodromalnymi wskazującymi na możliwość mechanizmu wazowagalnego pacjentce wszczepiono rejestrator pętlowy (ILR – ang. *implantable loop recorder*), przed ewentualną kwalifikacją do implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD – ang. *implantable cardioverter-defibrillator*). W ramach pogłębienia diagnostyki w kierunku wrodzonego zespołu długiego QT (LQTS – ang. *long QT syndrome*) zaplanowano badanie genetyczne.



Rycina 15. EKG 24-letniej kobiety z długim odstępem QT/QTc w czasie zaostrzenia AIP



Rycina 16. Kontrolny zapis EKG pacjentki w czasie remisji AIP

5.4. Monitorowanie EKG metodą Holtera

Wyniki monitorowania EKG metodą Holtera zestawiono w tabelach 14 i 15. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania zaburzeń rytmu serca pomiędzy fazami AIP ani w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 14. Wyniki monitorowania EKG w okresach zaostrzeń i remisji AIP

Parametr	**Zaostrzenie AIP** (n=36)	**Remisja AIP** (n=36)	**p**
HR śr. (pob./min.)	84,4 ± 17,2	80,5 ± 9,2	0,597
HR maks. (pob./min.)	132,5 ± 21,5	133,0 ± 16,4	0,879
HR min. (pob./min.)	64,1 ± 15,1	58,4 ± 7,9	0,106
ExSV	31 (86,1)	29 (80,6)	0,564
ExSV (liczba na badanie)	7,5 [2,5 ; 26,0]	6 [2 ; 23,5]	0,444
Pary ExSV	9 (25,0)	8 (22,2)	0,739
SVT	6 (16,7)	5 (13,9)	0,739
SVT najdłuższy (liczba pobudzeń)	3 [3 ; 4]	4 [3 ; 5]	0,814
SVT najszybszy (pob./min.)	126,5 [120 ; 129]	120 [115 ; 155]	0,939
AF / AFl	0 (0)	0 (0)	1,000
ExV	23 (63,9)	24 (66,7)	0,781
ExV (liczba na badanie)	6 [2 ; 58]	3 [1 ; 13]	0,622
Pary ExV	2 (5,6)	5 (13,9)	0,180
VT	1 (2,8)	0 (0)	0,564
VT (liczba epizodów)	6	-	-
VT najdłuższy (liczba pobudzeń)	13	-	-
VT najszybszy (pob./min.)	178	-	-
Pauzy > 2 sek.	0 (0)	1 (2,8)	0,564
Blok AV I st.	5 (13,9)	3 (8,3)	0,479
Blok AV II st.	0 (0)	1 (2,8)	0,564
Blok AV III st.	0 (0)	0 (0)	1,000

Wartości są przedstawione jako n (%), średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]

AF – migotanie przedsionków; AFl – trzepotanie przedsionków; AIP – ostra porfiria przerywana; AV – przedsionkowo-komorowy; ExSV – przedwczesne pobudzenie nadkomorowe; ExV – przedwczesne pobudzenie komorowe; HR – częstość rytmu serca; Q – kwartyl; SD – odchylenie standardowe; SVT – częstoskurcz nadkomorowy; VT – częstoskurcz komorowy

Tabela 15. Wyniki monitorowania EKG u pacjentów z remisją AIP i w grupie kontrolnej

Parametr	**Pacjenci z AIP** (n=70)	**Grupa kontrolna** (n=70)	**p**
HR śr. (pob./min.)	79,5 ± 10,3	76,7 ± 6,8	0,055
HR maks. (pob./min.)	131,0 ± 19,3	129,6 ± 15,6	0,624
HR min. (pob./min.)	56,7 ± 9,6	54,3 ± 6,8	0,088
ExSV	60 (85,7)	61 (87,1)	0,805
ExSV (liczba na badanie)	10 [4 ; 24]	10 [4 ; 24]	0,893
Pary ExSV	15 (21,4)	18 (25,7)	0,550
SVT	9 (12,9)	12 (17,1)	0,478
SVT najdłuższy (liczba pobudzeń)	6 [4 ; 9]	4 [3 ; 6]	0,276
SVT najszybszy (pob./min.)	131 [115 ; 145]	121 [100 ; 155]	0,531
AF / AFl	0 (0)	0 (0)	1,000
ExV	49 (70,0)	52 (74,3)	0,572
ExV (liczba na badanie)	3 [2 ; 16]	4 [2 ; 27]	0,561
Pary ExV	9 (12,9)	8 (11,4)	0,796
VT	0 (0)	1 (1,4)	1,000
VT (liczba epizodów)	-	1	-
VT najdłuższy (liczba pobudzeń)	-	3	-
VT najszybszy (pob./min.)	-	113	-
Pauzy > 2 sek.	1 (1,4)	1 (1,4)	1,000
Blok AV I st.	6 (8,6)	13 (18,6)	0,084
Blok AV II st.	4 (5,7)	3 (4,3)	1,000
Blok AV III st.	0 (0)	0 (0)	1,000

Wartości są przedstawione jako n (%), średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]
AF – migotanie przedsionków; AFl – trzepotanie przedsionków; AIP – ostra porfiria przerywana; AV – przedsionkowo-komorowy; ExSV – przedwczesne pobudzenie nadkomorowe; ExV – przedwczesne pobudzenie komorowe; HR – częstość rytmu serca; Q – kwartyl; SD – odchylenie standardowe; SVT – częstoskurcz nadkomorowy; VT – częstoskurcz komorowy

Różnica średnich wartości częstości rytmu serca u pacjentów zbadanych w obydwu fazach AIP nie osiągnęła istotności statystycznej. Jednakże u 8 (22%) chorych w czasie zaostrzeń obserwowano tachykardię zatokową ze średnimi wartościami częstości rytmu w ciągu doby > 100 pobudzeń na minutę.

5.5. Monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi

W tabeli 16 przedstawiono wyniki 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego u pacjentów zbadanych w czasie zaostrzeń i w remisji AIP.

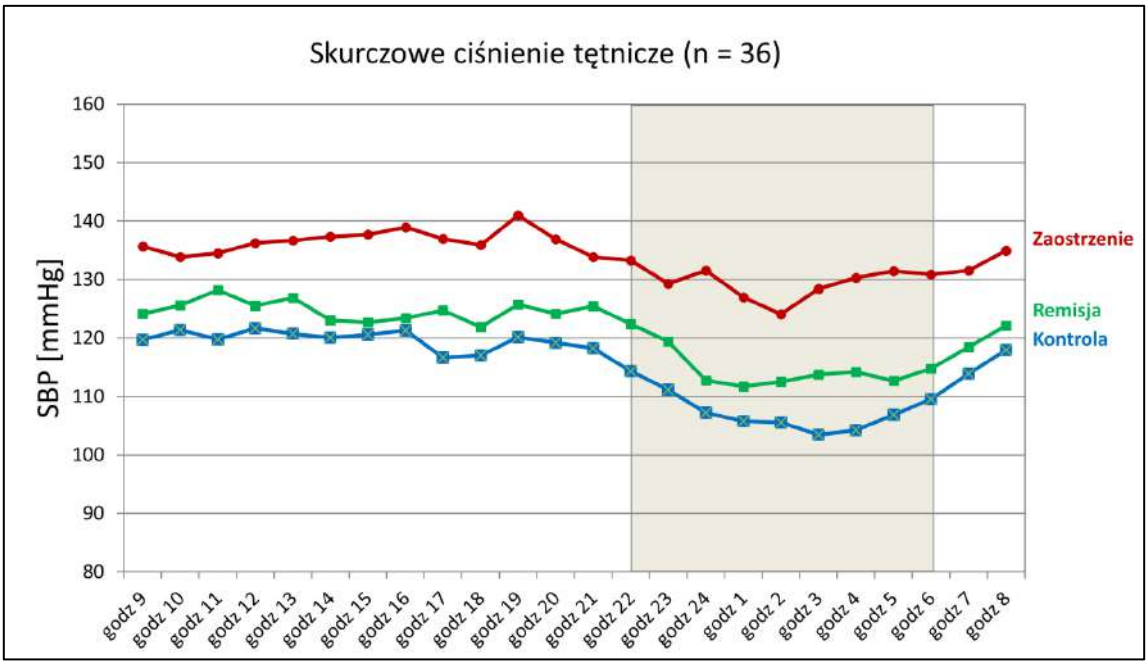
Tabela 16. Wyniki ABPM w okresach zaostrzeń i remisji AIP

Parametr	**Zaostrzenie AIP** (n=36)	**Remisja AIP** (n=36)	**p**
SBP śr. 24h [mmHg]	133,9 ± 17,9	122,2 ± 12,2	**<0,001**
DBP śr. 24h [mmHg]	83,4 ± 12,5	76,4 ± 9,7	**<0,001**
MBP śr. 24h [mmHg]	103,7 ± 13,8	94,2 ± 11,6	**<0,001**
PP śr. 24h [mmHg]	50,5 ± 9,6	45,8 ± 6,4	**<0,001**
HR śr. 24h [pob./min.]	83,5 ± 15,9	78,2 ± 9,5	**0,032**
SBP maks. 24h [mmHg]	166,4 ± 19,3	158,2 ± 15,9	**0,004**
DBP maks. 24h [mmHg]	113,5 ± 15,0	109,6 ± 17,7	**0,040**
MBP maks. 24h [mmHg]	131,8 ± 16,2	128,2 ± 19,9	0,160
PP maks. 24h [mmHg]	77,0 ± 14,9	76,3 ± 14,5	0,822
Ładunek SBP 24h (%)	54,8 ± 35,6	31,0 ± 29,6	**<0,001**
Ładunek DBP 24h (%)	57,4 ± 33,4	38,5 ± 29,9	**<0,001**
SBP śr. aktywność [mmHg]	135,4 ± 17,6	125,2 ± 12,6	**<0,001**
DBP śr. aktywność [mmHg]	84,7 ± 12,3	79,4 ± 10,4	**0,005**
SBP śr. sen [mmHg]	129,2 ± 19,1	113,8 ± 15,1	**<0,001**
DBP śr. sen [mmHg]	79,1 ± 14,0	68,2 ± 11,9	**<0,001**
Nocny spadek SBP (%)	4,6 ± 5,5	9,1 ± 7,8	**0,004**
Nocny spadek DBP (%)	6,7 ± 7,7	14,0 ± 10,3	**<0,001**
Prawidłowy nocny spadek SBP i DBP	6 (16,7)	17 (47,2)	**0,008**
Nadciśnienie tętnicze	27 (75,0)	20 (55,6)	**0,020**

Wartości są przedstawione jako n (%) lub średnia ± SD
ABPM – całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego; AIP – ostra porfiria przerywana; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR – częstość rytmu serca; MBP – średnie ciśnienie tętnicze; PP – ciśnienie tętna; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; SD – odchylenie standardowe

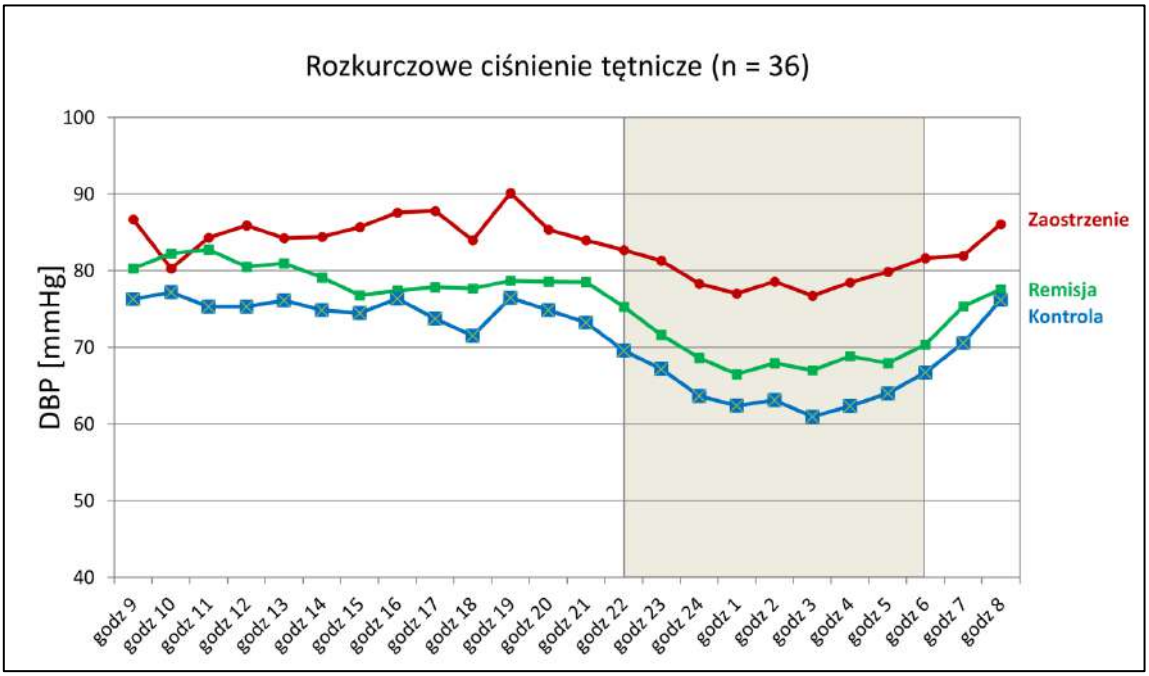
W trakcie zaostrzeń AIP obserwowano istotny wzrost średnich wartości ciśnienia tętniczego: SBP o 11,7 mmHg (p<0,001), DBP o 7 mmHg (p<0,001). Największa różnica wynosiła 47 mmHg (165 vs. 118 mmHg) dla SBP i 29 mmHg (105 vs. 76 mmHg) dla DBP.

Stwierdzono ją u 32-letniej pacjentki bez wywiadu chorób przewlekłych. Normalizacja ciśnienia tętniczego nastąpiła w trakcie leczenia AIP. Chora nie wymagała leczenia hipotensyjnego. Na rycinach 17 i 18 zaprezentowano dobowe profile ciśnienia tętniczego na podstawie średnich pomiarów w poszczególnych godzinach badania.



Rycina 17. Porównanie dobowych profilów skurczowego ciśnienia tętniczego

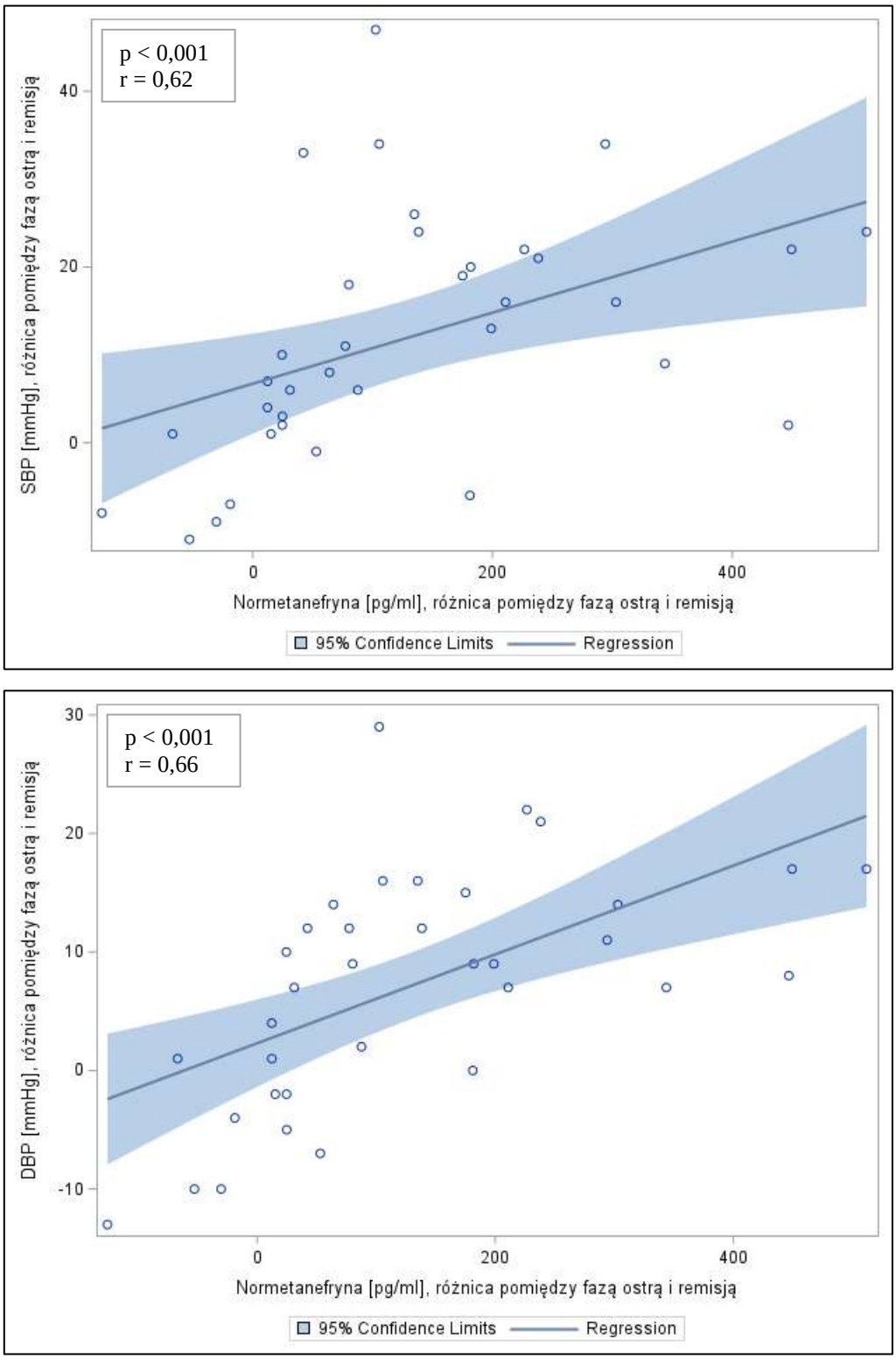
SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze



Rycina 18. Porównanie dobowych profilów rozkurczowego ciśnienia tętniczego

DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Zmiany ciśnienia tętniczego korelowały dodatnio ze zmianami stężeń normetanefryny, co zilustrowano na rycinie 19. Stwierdzono również korelacje średnich wartości DBP w ciągu doby ze stężeniami PBG (r=0,46; p=0,008) i ALA (r=0,41; p=0,021) w moczu.



Rycina 19. Wykresy korelacji pomiędzy zmianami wartości ciśnienia tętniczego i stężeń normetanefryny w osoczu w trakcie zaostrzeń AIP

W tabeli 17 przedstawiono porównanie wartości ciśnienia tętniczego pomiędzy pacjentami z AIP w fazie remisji i grupą kontrolną.

Tabela 17. Wyniki ABPM w badanych grupach

Parametr	**Pacjenci z AIP** (n=70)	**Grupa kontrolna** (n=70)	**p**
SBP śr. 24h [mmHg]	123,6 ± 13,5	118,1 ± 10,9	**0,009**
DBP śr. 24h [mmHg]	77,6 ± 9,6	73,8 ± 7,2	**0,009**
MBP śr. 24h [mmHg]	95,4 ± 12,1	91,7 ± 9,0	**0,039**
PP śr. 24h [mmHg]	46,1 ± 8,2	44,4 ± 6,4	0,167
HR śr. 24h [pob./min.]	78,2 ± 9,9	74,4 ± 7,9	**0,016**
SBP maks. 24h [mmHg]	160,3 ± 16,3	150,2 ± 15,7	**<0,001**
DBP maks. 24h [mmHg]	109,2 ± 15,4	102,3 ± 11,7	**0,004**
MBP maks. 24h [mmHg]	127,6 ± 17,6	120,2 ± 13,8	**0,006**
PP maks. 24h [mmHg]	76,7 ± 14,8	71,1 ± 11,5	**0,014**
Ładunek SBP 24h (%)	23 [8 ; 55]	14,5 [3 ; 36]	**0,046**
Ładunek DBP 24h (%)	43 [16 ; 64]	25 [11 ; 51]	**0,025**
SBP śr. aktywność [mmHg]	126,7 ± 14,0	122,0 ± 11,1	**0,029**
DBP śr. aktywność [mmHg]	80,6 ± 10,0	77,3 ± 7,4	**0,025**
SBP śr. sen [mmHg]	114,7 ± 15,0	105,6 ± 10,4	**<0,001**
DBP śr. sen [mmHg]	68,9 ± 11,2	62,6 ± 7,3	**<0,001**
Nocny spadek SBP (%)	9,4 ± 6,8	13,4 ± 4,9	**<0,001**
Nocny spadek DBP (%)	14,5 ± 8,7	18,8 ± 6,2	**0,001**
Prawidłowy nocny spadek SBP i DBP	34 (48,6)	58 (82,9)	**<0,001**
Nadciśnienie tętnicze	42 (60,0)	23 (32,9)	**0,001**

Wartości są przedstawione jako n (%), średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]
ABPM – całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego; AIP – ostra porfiria przerywana; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR – częstość rytmu serca; MBP – średnie ciśnienie tętnicze; PP – ciśnienie tętna; Q – kwartyl; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; SD – odchylenie standardowe

Pacjenci z AIP charakteryzowali się istotnie wyższymi średnimi wartościami ciśnienia tętniczego w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,009 dla SBP, p=0,009 dla DBP). Nadciśnienie tętnicze zdiagnozowano u 42 (60%) chorych z AIP i 23 (32,9%) osób z grupy kontrolnej. W większości przypadków było to nadciśnienie tętnicze wcześniej niewykryte, odpowiednio u 22 (31%) i 13 (19%) uczestników badania.

W tabeli 18 przedstawiono wyniki analizy jednoczynnikowej zależności nadciśnienia tętniczego od charakterystyki klinicznej chorych z AIP oraz wybranych parametrów laboratoryjnych.

Tabela 18. Wyniki jednoczynnikowej analizy zależności rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z AIP od danych klinicznych i laboratoryjnych

Parametr		**Pacjenci z NT** (n=42)	**Pacjenci bez NT** (n=28)	**OR [95% CI]**	**p**
Płeć męska		12 (28,6)	2 (7,1)	**5,20 [1,06-25,4]**	**0,028**
Wiek [lata]		44,1 ± 10,0	32,6 ± 8,2	**1,14 [1,06-1,21]**	**<0,001**
BMI [kg/m^2]		25,5 ± 4,7	21,5 ± 3,1	**1,30 [1,12-1,52]**	**<0,001**
Nikotynizm		17 (40,5)	6 (21,4)	2,60 [0,87-7,77]	0,083
Czas od rozpoznania [lata]		13,5 [6 ; 20]	3 [1 ; 8]	**1,13 [1,05-1,22]**	**0,001**
Liczba zaostrzeń ogółem		7 [2 ; 40]	3,5 [1 ; 10,5]	1,01 [1,00-1,02]	0,066
Liczba zaostrzeń w roku		1 [0 ; 3]	1 [1 ; 2]	1,13 [0,94-1,35]	0,527
Objawy neurol. lub psych.	Śpiączka	15 (35,7%)	5 (17,9%)	2,57 [0,81-8,11]	0,105
	Niedowład	31 (73,8%)	5 (17,9%)	**12,96 [3,96-42,48]**	**<0,001**
	Omamy	23 (54,8%)	9 (32,1%)	2,56 [0,94-6,94]	0,063
Kreatynina [mg/dl]		1,00 [0,85 ; 1,32]	0,87 [0,76 ; 1,01]	**8,95 [1,24-64,49]**	**0,033**
eGFR [ml/min/1,73 m^2]		77 [56 ; 101]	93,5 [76,5 ; 108,0]	**0,974 [0,953-0,995]**	**0,018**
Kortyzol [µg/dl]		7,48 [5,0 ; 12,97]	6,42 [4,18 ; 9,39]	1,057 [0,956-1,168]	0,266
Metanefryna [pg/ml]		39,2 [30,6 ; 53,6]	37,9 [27,5 ; 52,4]	1,012 [0,984-1,040]	0,419
Normetanefryna [pg/ml]		91,9 [67,3 ; 121,4]	96,1 [67,3 ; 121,9]	0,999 [0,988-1,011]	0,853
PBG [µmol/mmol kreat.]		18,5 [7,8 ; 29,0]	25,7 [11,2 ; 35,5]	0,979 [0,947-1,013]	0,180
ALA [µmol/mmol kreat.]		10,7 [5,6 ; 18,0]	13,6 [5,8 ; 22,5]	0,973 [0,929-1,019]	0,436

Wartości są przedstawione jako n (%), średnia ± SD lub mediana [Q1 ; Q3]
ALA – kwas delta-aminolewulinowy; BMI – wskaźnik masy ciała; CI – przedział ufności; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; NT – nadciśnienie tętnicze; OR – iloraz szans; PBG – porfobilinogen; Q – kwartyl; SD – odchylenie standardowe

Obecność nadciśnienia tętniczego w analizie jednoczynnikowej była zależna od płci, wieku, BMI, czasu od wystąpienia pierwszych objawów AIP, stężenia kreatyniny oraz eGFR. Nie stwierdzono związku pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a poziomami kortyzolu, metoksykatecholamin ani wydalaniem PBG i ALA z moczem. Nie obserwowano również istotnego wpływu liczby przebytych zaostrzeń AIP na nadciśnienie tętnicze. Porównanie

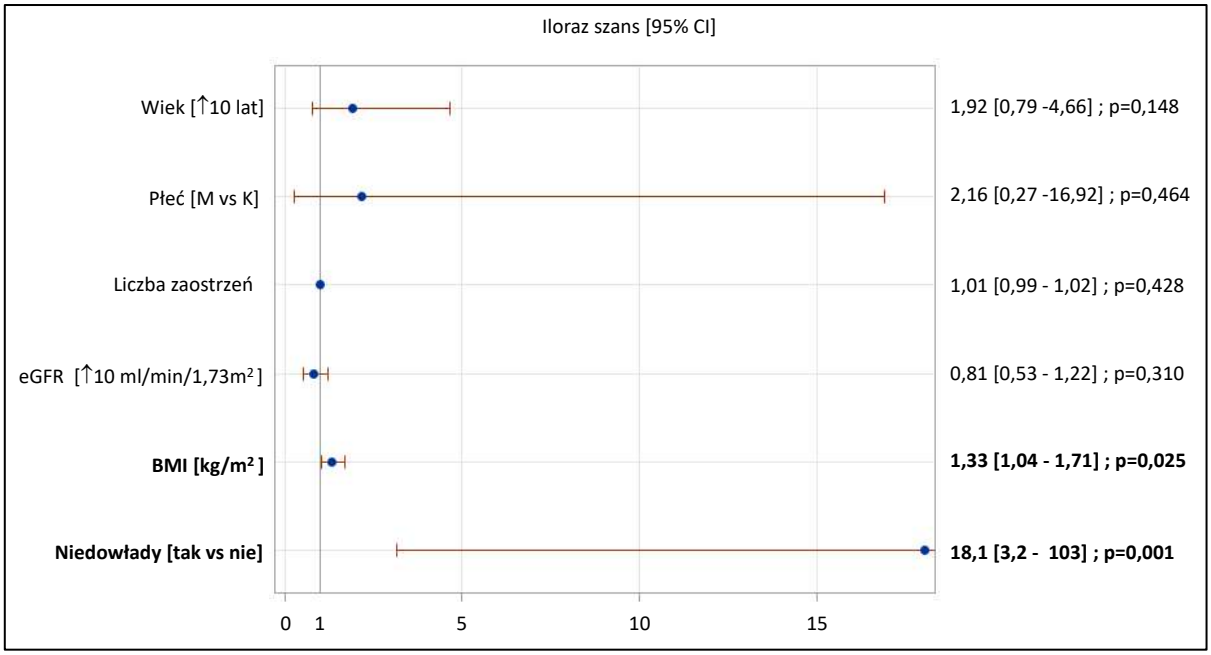
podgrup pacjentów podzielonych według powikłań neurologicznych wykazało, że u chorych z niedowładami w wywiadzie częściej występowało nadciśnienie tętnicze (p<0,001).

Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej ujawniła, że niezależnymi czynnikami związanymi z występowaniem nadciśnienia tętniczego były wzrost BMI oraz niedowład mięśni. Wyniki te przedstawiono w tabeli 19 oraz na rycinie 20. Pozostawiono wybrane zmienne podstawowej charakterystyki pacjentów (wiek, płeć, BMI) i potencjalne wskaźniki zaawansowania choroby o możliwym wpływie na nadciśnienie tętnicze.

Tabela 19. Wyniki wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej badającej związki pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a danymi klinicznymi i wybranymi parametrami

Parametr	**OR [95% CI]**	**p**
Wiek (↑ 10 lat)	1,922 [0,792 - 4,660]	0,148
Płeć męska (M vs. K)	2,157 [0,275 - 16,92]	0,464
Liczba zaostrzeń AIP (ogółem)	1,006 [0,992 - 1,020]	0,428
eGFR (↑ 10 ml/min/1,73 m^2)	0,808 [0,535 - 1,220]	0,310
BMI (↑ 1 kg/m^2)	**1,330 [1,036 - 1,707]**	**0,025**
Niedowład w wywiadzie (tak vs. nie)	**18,10 [3,16 - 103,20]**	**0,001**

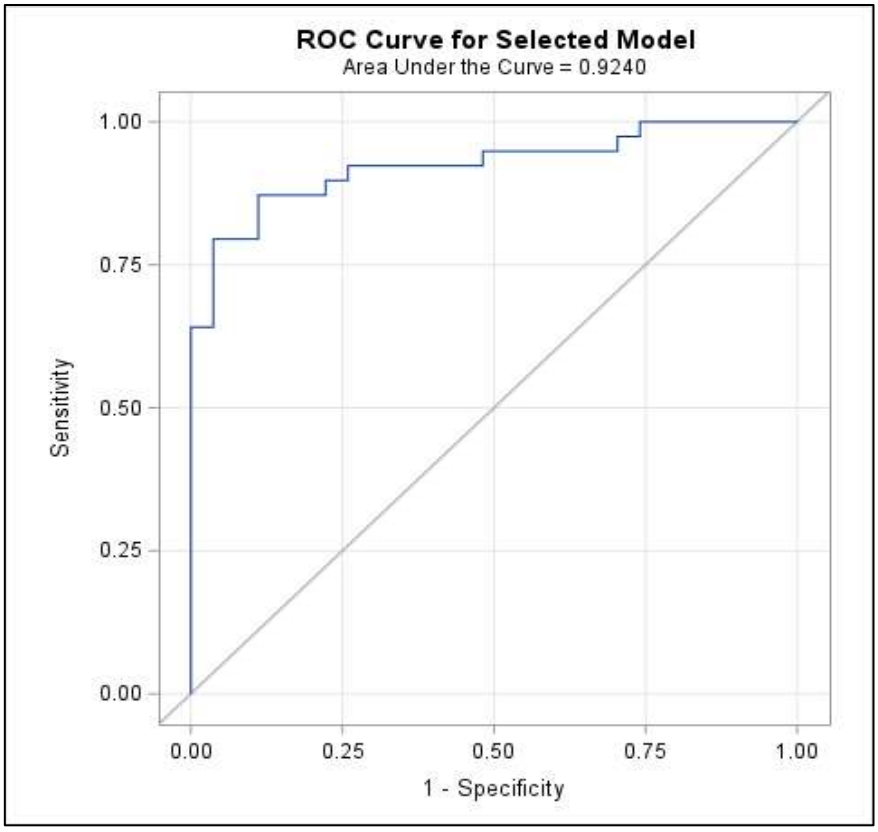
BMI – wskaźnik masy ciała; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; OR – iloraz szans



Rycina 20. Wykres leśny ilorazów szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego dla wynikowego modelu regresji logistycznej

BMI – wskaźnik masy ciała; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Na rycinie 21 przedstawiono wykres krzywej ROC dla modelu regresji logistycznej zależności nadciśnienia tętniczego od wyżej wymieniownych parametrów u chorych z AIP (AUC=0,924).



Rycina 21. Krzywa ROC dla proponowanego modelu ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z AIP

W grupie pacjentów z AIP stwierdzono częstsze występowanie zaburzeń dobowego profilu ciśnienia tętniczego. U 51,4% chorych obserwowano zmniejszony spadek ciśnienia w czasie snu (ang. *non-dippers*).

5.6. Echokardiografia

Wymiary jam serca, grubość ścian lewej komory oraz wybrane parametry funkcji komór w obydwu fazach AIP przedstawiono w tabeli 20. W trakcie zaostrzeń choroby obserwowano nieznacznie wyższą LVEF oraz skurczową prędkość pierścienia mitralnego w TDI (LV s'). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla większości parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory.

Tabela 20. Wyniki badań echokardiograficznych w obydwu fazach AIP

Parametr			**Zaostrzenie AIP** (n=36)	**Remisja AIP** (n=36)	**p**
Prawa komora	RVOT PLAX [mm]		28,2 ± 4,0	28,4 ± 4,5	0,633
	RVIT wymiar podstawny [mm]		31,9 ± 5,1	32,7 ± 4,7	0,362
	RVIT wymiar środkowy [mm]		26,6 ± 4,4	26,2 ± 3,7	0,624
Lewa komora	wymiar 2D rozkurcz [mm]		44,7 ± 4,8	44,8 ± 5,1	0,866
	objętość rozkurcz [ml]		75,0 ± 21,4	75,6 ± 19,1	0,794
	wymiar 2D skurcz [mm]		27,3 ± 3,6	27,5 ± 3,6	0,650
	objętość skurcz [ml]		28,0 ± 9,7	30,0 ± 10,1	0,088
Przegroda międzykomorowa [mm]			10,6 ± 2,2	10,0 ± 1,7	**0,003**
Ściana dolno-boczna (tylna) lewej komory [mm]			9,1 ± 1,4	8,7 ± 1,3	0,053
Masa mięśnia lewej komory [g]			147,1 [119 ; 182]	134,6 [112 ; 175]	**0,003**
Wskaźnik masy lewej komory [g/m^2]			86,9 [73,7 ; 97,2]	75,5 [70,4 ; 96,8]	**0,004**
Względna grubość ścian			0,40 [0,36 ; 0,46]	0,38 [0,35 ; 0,44]	**0,046**
Lewy przedsionek	wymiar AP [mm]		34,4 ± 5,4	34,6 ± 5,3	0,747
	pole [cm^2]		17,3 ± 4,2	17,1 ± 3,7	0,759
	LAVI [ml/m^2]		27,7 ± 10,5	27,4 ± 10,0	0,876
Prawy przedsionek	pole [cm^2]		13,8 ± 3,7	13,6 ± 3,0	0,659
Frakcja wyrzutowa lewej komory met. Simpsona [%]			63,2 ± 6,4	61,1 ± 4,6	**0,044**
Frakcja skracania lewej komory [%]			38,7 ± 4,1	38,5 ± 5,9	0,945
Amplituda ruchu pierścienia mitralnego (MAPSE) [mm]			14,2 ± 2,4	13,8 ± 1,8	0,291
Prędkość skurczowa pierścienia mitralnego [cm/s]			11,5 ± 2,6	10,4 ± 1,7	**0,029**
Globalne odkształcenie podłużne lewej komory [%]			-19,9 ± 3,1	-19,8 ± 2,8	0,535
Maks. prędkość fali E napływu mitralnego [cm/s]			70,4 ± 14,9	75,2 ± 14,9	0,160
Maks. prędkość fali A napływu mitralnego [cm/s]			61,9 ± 13,2	60,8 ± 13,9	0,581
Stosunek prędkości fal E/A napływu mitralnego			1,21 ± 0,43	1,32 ± 0,45	0,186
Czas deceleracji fali E [ms]			204 ± 37	196 ± 50	0,377
Maksymalna prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego (e')		część przegrodowa [cm/s]	8,3 ± 2,0	8,7 ± 2,2	0,675
		część boczna [cm/s]	12,4 ± 3,8	12,7 ± 3,5	0,940
		średnia [cm/s]	10,4 ± 2,6	10,7 ± 2,7	1,000
Stosunek prędkości E/e'		część przegrodowa	8,7 ± 1,8	8,8 ± 1,8	0,724
		część boczna	6,0 ± 1,6	6,2 ± 2,0	0,797
		średnia	7,0 ± 1,5	7,2 ± 1,7	0,423
Czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego [ms]			94,4 ± 13,9	95,2 ± 15,0	0,535
RV FAC [%]			51,2 ± 7,1	50,5 ± 6,4	0,652
Amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE) [mm]			22,6 ± 5,0	22,4 ± 3,4	0,601
Prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego [cm/s]			13,0 ± 2,4	12,2 ± 2,1	0,061
RV FWLS [%]			-26,1 ± 4,0	-26,6 ± 3,7	0,537
Szacowane RVSP [mmHg]			25,7 ± 5,7	25,7 ± 5,0	0,575
Płyn w jamie osierdzia, n (%)			6 (16,7)	3 (8,3)	0,257

AIP – ostra porfiria przerywana; AP – przednio-tylny; LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka; PLAX – oś przymostkowa długa; RV FAC – procentowa zmiana pola powierzchni prawej komory; RV FWLS – odkształcenie podłużne wolnej ściany prawej komory; RVIT – droga napływu prawej komory; RVOT – droga odpływu prawej komory; RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze

W zaostrzeniach AIP u niektórych chorych obserwowano wyraźne zmiany patologiczne, które ustępowały w trakcie leczenia. Dotyczyły one przede wszystkim grubości ścian i masy lewej komory. Na podstawie analizy przedstawionej w tabeli 21 stwierdzono, że rolę w tym procesie może odgrywać hiponatremia. Wartości stężenia sodu w surowicy jako jedynego parametru biochemicznego korelowały ujemnie ze zmianą masy lewej komory.

Tabela 21. Zależności pomiędzy zmianą masy i wskaźnika masy lewej komory a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w trakcie zaostrzeń AIP

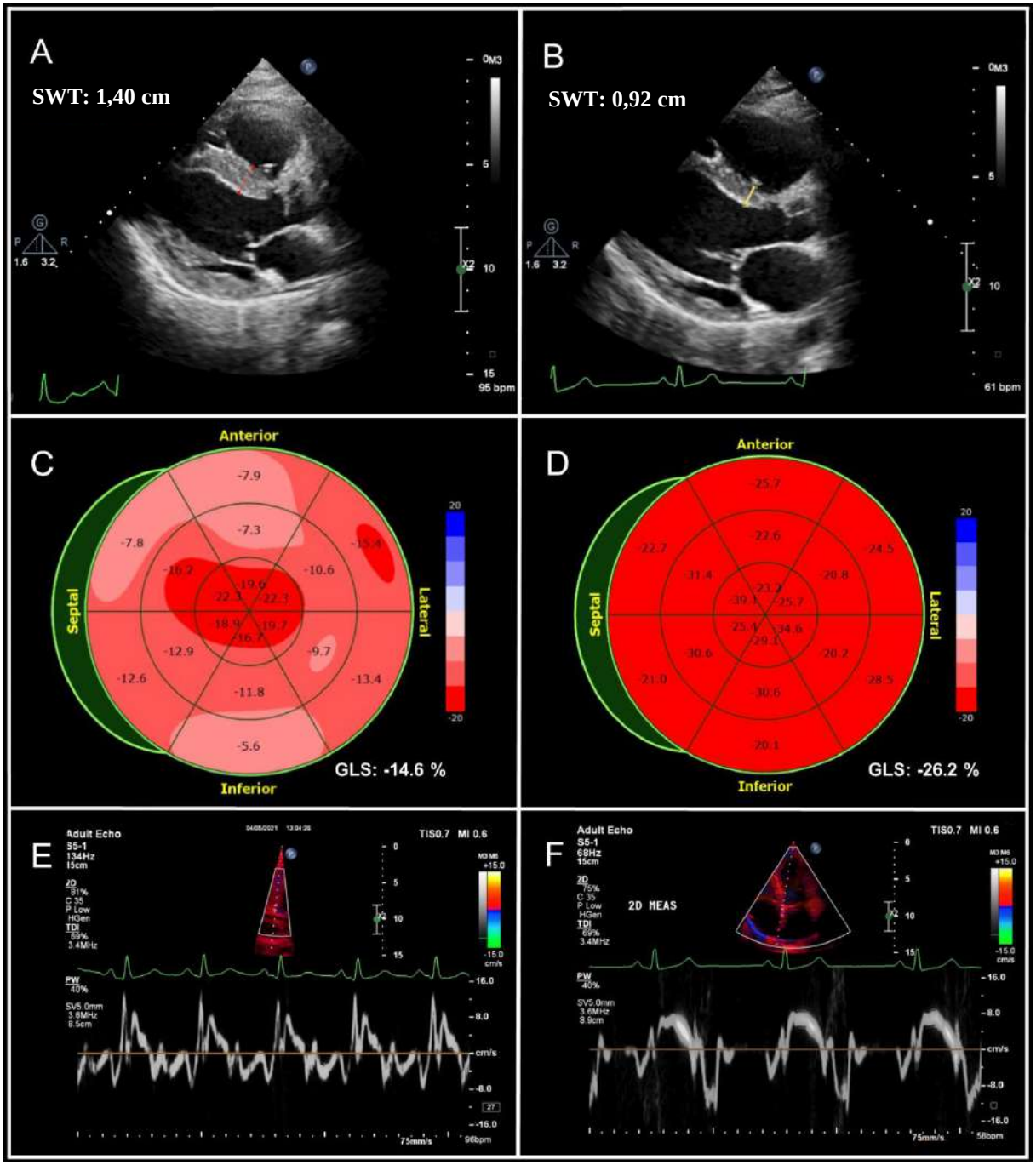
Parametr	**Masa mięśnia lewej komory**		**Wskaźnik masy lewej komory**	
	r	**p**	**r**	**p**
Sód	**-0,36**	**0,030**	**-0,36**	**0,032**
Kreatynina	-0,18	0,303	-0,20	0,249
eGFR	0,16	0,357	0,18	0,306
Kortyzol	0,18	0,317	0,22	0,212
Metanefryna	0,11	0,537	0,13	0,467
Normetanefryna	0,22	0,211	0,22	0,205
PBG	-0,23	0,219	-0,24	0,201
ALA	-0,24	0,197	-0,24	0,192

ALA – kwas delta-aminolewulinowy; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; PBG – porfobilinogen; r – współczynnik korelacji

W badanej grupie nie stwierdzono wpływu zaostrzeń AIP na funkcję prawej komory serca ani szacowane ciśnienie skurczowe w pniu płucnym (PASP – ang. *pulmonary artery systolic pressure*). Nie zarejestrowano istotnych wad zastawek serca. Niewielką ilość płynu w jamie osierdzia obserwowano dwukrotnie częściej w ostrej fazie choroby, ale różnica nie była istotna statystycznie.

Na rycinie 22 przedstawiono obrazy echokardiograficzne pacjentki ze stężeniem sodu 107 mmol/l przy przyjęciu do szpitala i ostrym uszkodzeniem mięśnia sercowego, charakteryzującym się koncentrycznym pogrubieniem ścian lewej komory, dysfunkcją włókien podłużnych oraz zaburzeniami funkcji rozkurczowej lewej komory. Po zastosowanym leczeniu w ciągu 3 dni nastąpiła całkowita rezolucja zmian ze spadkiem stężenia NT-proBNP z wartości 1390 pg/ml do 78 pg/ml, a troponiny T z 30 ng/l do 15 ng/l. Po kolejnych 2 tygodniach stężenia tych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego wynosiły odpowiednio 53 pg/ml i 4,8 ng/l.

Opis przypadku został opublikowany w czasopiśmie *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* [168].



Rycina 22. Zestawienie grubości ścian, odkształcenia podłużnego mięśnia lewej komory oraz parametrów funkcji rozkurczowej w doplerze tkankowym u pacjentki w okresie zaostrzenia AIP (panele A, C, E) i po leczeniu (panele B, D, F)

GLS – globalne odkształcenie podłużne lewej komory; SWT – grubość przegrody międzykomorowej

W tabeli 22 porównano wyniki badań echokardiograficznych u pacjentów z AIP i w grupie kontrolnej.

Tabela 22. Parametry echokardiograficzne u osób w remisji AIP i w grupie kontrolnej

Parametr		**Pacjenci z AIP** (n=70)	**Grupa kontrolna** (n=70)	**p**
Prawa komora	RVOT PLAX [mm]	28,0 ± 4,3	27,7 ± 3,5	0,652
	RVIT wymiar podstawny [mm]	33,2 ± 4,5	33,0 ± 4,6	0,823
	RVIT wymiar środkowy [mm]	25,8 ± 4,4	25,3 ± 4,1	0,525
Lewa komora	wymiar 2D rozkurcz [mm]	45,0 ± 4,3	45,7 ± 3,4	0,282
	objętość rozkurcz [ml]	83,7 ± 21,0	91,8 ± 19,2	**0,019**
	wskaźnik objętości rozkurcz [ml/m^2]	47,3 ± 10,3	51,5 ± 9,2	**0,013**
	wymiar 2D skurcz [mm]	28,0 ± 4,6	27,8 ± 4,0	0,799
	objętość skurcz [ml]	32,2 ± 8,8	32,3 ± 8,6	0,961
	wskaźnik objętości skurcz [ml/m^2]	18,2 ± 4,4	17,9 ± 4,3	0,680
Przegroda międzykomorowa [mm]		10,0 ± 1,9	8,6 ± 1,4	**<0,001**
Ściana dolno-boczna (tylna) lewej komory [mm]		9,1 ± 1,2	8,0 ± 1,0	**<0,001**
Masa mięśnia lewej komory [g]		135,7 [108 ; 162]	115,8 [96 ; 141]	**0,001**
Wskaźnik masy lewej komory [g/m^2]		77,0 [68,8 ; 93,8]	65,2 [58,2 ; 74,8]	**<0,001**
Względna grubość ścian		0,40 [0,37 ; 0,44]	0,34 [0,32 ; 0,37]	**<0,001**
Lewy przedsionek	wymiar AP [mm]	33,5 ± 5,3	33,3 ± 3,9	0,771
	pole [cm^2]	18,1 ± 3,9	17,4 ± 3,2	0,236
	LAVI [ml/m^2]	31,0 ± 8,7	27,9 ± 5,8	**0,015**
Prawy przedsionek	pole [cm^2]	13,9 ± 3,1	13,7 ± 2,5	0,643
Frakcja wyrzutowa lewej komory met. Simpsona [%]		61,0 ± 4,8	64,2 ± 3,3	**<0,001**
Frakcja skracania lewej komory [%]		37,7 ± 7,1	39,1 ± 2,9	0,208
Amplituda ruchu pierścienia mitralnego [mm]		13,7 ± 2,2	15,8 ± 2,1	**<0,001**
Prędkość skurczowa pierścienia mitralnego [cm/s]		9,7 ± 2,5	10,1 ± 2,0	0,309
Globalne odkształcenie podłużne lewej komory [%]		-19,3 ± 2,1	-21,3 ± 1,6	**<0,001**
Wskaźnik sprawności mięśnia serca (MPI)		0,39 ± 0,10	0,34 ± 0,09	**0,002**
Maks. prędkość fali E napływu mitralnego [cm/s]		73,6 ± 16,1	86,4 ± 17,4	**<0,001**
Maks. prędkość fali A napływu mitralnego [cm/s]		62,1 ± 16,7	60,4 ± 13,9	0,514
Stosunek prędkości fal E/A		1,26 ± 0,45	1,49 ± 0,41	**0,002**
Czas deceleracji fali E [ms]		213 ± 42,6	186 ± 30,7	**<0,001**
Maksymalna prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego (e')	część przegrodowa [cm/s]	9,2 ± 2,7	12,4 ± 3,2	**<0,001**
	część boczna [cm/s]	12,5 ± 4,1	16,5 ± 4,0	**<0,001**
	średnia [cm/s]	10,8 ± 3,3	14,4 ± 3,5	**<0,001**
Stosunek prędkości E/e'	część przegrodowa	8,0 [6,7 ; 9,7]	6,7 [6,1 ; 8,0]	**<0,001**
	część boczna	5,8 [5,1 ; 7,0]	5,1 [4,6 ; 5,9]	**<0,001**
	średnia	6,6 [5,8 ; 8,0]	5,7 [5,3 ; 6,9]	**<0,001**
Czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego [ms]		98 [89 ; 108]	86 [77 ; 94,5]	**<0,001**
Prędkość propagacji fali E (Vp) [cm/s]		78,0 ± 26,1	87,3 ± 25,5	**0,041**
Zmiana pola powierzchni prawej komory [%]		49,1 ± 7,2	51,3 ± 6,2	0,061
Amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego [mm]		22,4 ± 3,7	24,3 ± 3,5	**0,002**
Prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego [cm/s]		12,0 ± 2,9	14,0 ± 3,1	**<0,001**
Szacowane RVSP [mmHg]		26,0 ± 4,8	25,1 ± 4,0	0,248
Płyn w jamie osierdzia, n (%)		3 (4,3)	1 (1,4)	0,619

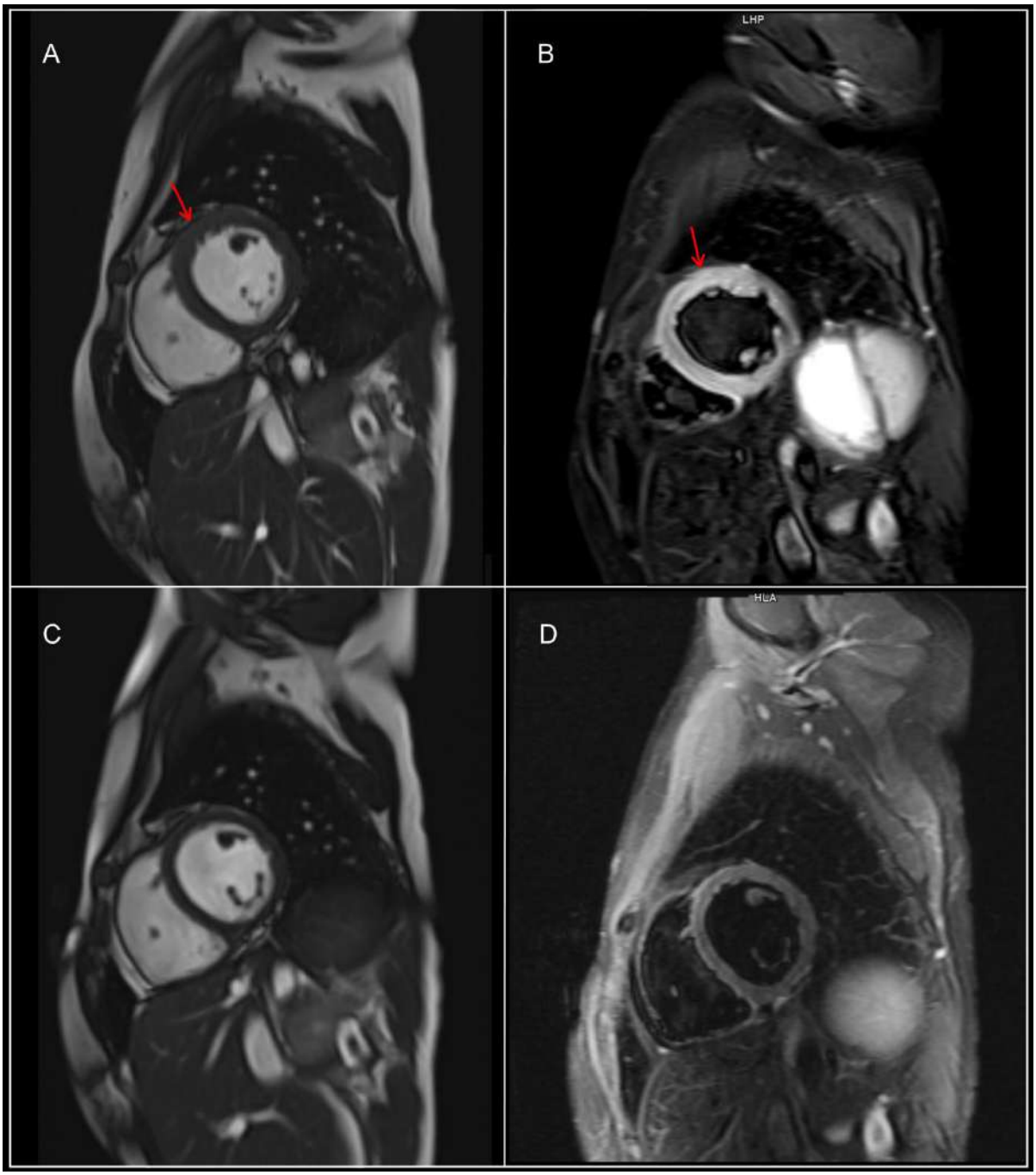
AP – przednio-tylny; LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka; RVIT – droga napływu prawej komory; RVOT – droga odpływu prawej komory; RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze

W porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z AIP częściej występowały koncentryczny przerost mięśnia serca (p=0,003) oraz cechy dysfunkcji skurczowej lewej komory, głównie za sprawą upośledzenia kurczliwości włókien podłużnych. Świadczy o tym zmniejszone odkształcenie podłużne (GLS) przy braku różnicy we frakcji skracania lewej komory. Łagodnie obniżoną LVEF (< 52% u mężczyzn lub < 54% u kobiet) stwierdzono u 4 (5,7%) pacjentów z AIP. Funkcja skurczowa włókien podłużnych prawej komory była niższa u chorych z AIP niż w grupie kontrolnej. Badane populacje różniły się także wynikami wybranych parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory. Dysfunkcję rozkurczową lewej komory rozpoznano u 9 (12,9%) pacjentów, w tym I stopnia u 8 z nich, II stopnia u 1 osoby.

Na podstawie objawów klinicznych oraz obrazu echokardiograficznego u 6 z 70 (8,6%) chorych rozpoznano niewydolność serca z zachowaną LVEF (HFpEF – ang. *heart failure with preserved ejection fraction*). U 2 pacjentów zdiagnozowano przewlekłą niewydolność serca z łagodnie obniżoną LVEF (HFmrEF – ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*). Nie stwierdzono niewydolności serca z obniżoną LVEF (HFrEF – ang. *heart failure with reduced ejection fraction*). W grupie kontrolnej kryteria niewydolności serca były spełnione u 2 osób (HFpEF), istotnie rzadziej niż u chorych z AIP (p=0,049).

U znacznej większości badanych osób nie uwidoczniono odcinkowych zaburzeń kurczliwości lewej komory. W przypadku 24-letniej pacjentki z licznymi zaostrzeniami AIP obserwowano przejściowo hipokinezę przegrody międzykomorowej i ściany przedniej. Towarzyszył temu wzrost stężeń troponiny T do 25 ng/l i NT-proBNP do 4351 pg/ml. Chora nie zgłaszała objawów infekcji, a parametry stanu zapalnego pozostawały w granicach normy. W badaniu EKG zarejestrowano nieobecne wcześniej ujemne załamki T w odprowadzeniach V1-V3. W angiografii metodą tomografii komputerowej nie stwierdzono istotnych patologii w tętnicach wieńcowych ani w tętnicach płucnych. Wykonano badanie MRI serca, w którym uwidoczniono obrzęk miokardium o niejasnej etiologii w obrębie ściany przedniej i przegrody międzykomorowej. Wynik nie spełniał kryteriów zapalenia mięśnia sercowego. W badaniach kontrolnych po 7 tygodniach stwierdzono ustąpienie powyższych zmian i normalizację stężenia NT-proBNP (119 pg/ml). Wybrane obrazy MRI serca przedstawiono na rycinie 23.

Pacjenci z AIP mieli większą średnicę aorty wstępującej w porównaniu do grupy kontrolnej (29,7 mm ± 4,1 vs. 28,3 mm ± 3,7, p=0,03). Różnice były także obecne po zindeksowaniu wartości względem BSA (17,0 mm ± 2,5 vs. 15,7 mm ± 2,0, p<0,001). Nie stwierdzono istotnych wad zastawkowych w żadnej z badanych grup.



Rycina 23. Badanie MRI serca u pacjentki z nietypowym bólem w klatce piersiowej

Panel A. Zwiększona grubość ściany przedniej i przegrody międzykomorowej (sekwencja cine)

Panel B. Obrzęk mięśnia sercowego (sekwencja STIR – ang. *short tau inversion recovery*)

Panele C i D. Prawidłowy obraz mięśnia sercowego po 7 tygodniach

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

6.1. Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych z ostrą porfirią przerywaną

6.1.1. Niewydolność serca

Zgodnie z obowiązującą uniwersalną definicją niewydolność serca jest zespołem klinicznym z występującymi obecnie lub w przeszłości objawami podmiotowymi i/lub przedmiotowymi spowodowanymi strukturalnymi i/lub czynnościowymi nieprawidłowościami w sercu, potwierdzonymi przez podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych i/lub obiektywnie stwierdzone cechy zastoju w krążeniu płucnym lub systemowym [169].

Duszność nie jest typowym objawem AIP, chociaż opisywano przypadki niewydolności oddechowej jako pierwszej manifestacji tej choroby [170]. W prezentowanym badaniu duszność, głównie wysiłkowa, była zgłaszana przez 20 (28,6%) pacjentów z AIP, istotnie statystycznie częściej w porównaniu z grupą kontrolną.

W piśmiennictwie poświęconym ostrym porfiriom spotykane są głównie opisy przypadków oraz nieliczne badania przeprowadzone na grupach o małej liczebności pacjentów. W publikacjach kazuistycznych opisywano kardiomiopatie, zespół takotsubo, a także zwapnienia osierdzia [80,97,171,172]. W badaniach autopsyjnych obserwowano ogniska martwicy miokardium, włóknienie, dezorganizację kardiomiocytów, hipoplazję aorty oraz płyn w jamie osierdzia [90,173,174]. Serce określano jako małe z przerostem ścian [99,173]. Po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe zauważono różową fluorescencję, wtórną do obecności porfiryn [173]. W jedynej pracy porównującej funkcję skurczową lewej komory u 25 chorych z AIP i w tak samo licznej grupie kontrolnej Panwar i wsp. stwierdzili istotnie statystycznie większą grubość przegrody międzykomorowej oraz mniejszą LVEF u pacjentów z AIP. Do oceny funkcji lewej komory zastosowano nierekomendowaną obecnie metodę Teichholza, a wszyscy pacjenci byli badani w okresie remisji choroby [175]. W innej publikacji Kordac i wsp. przedstawili trzy przypadki, w których obniżona LVEF wzrosła w trakcie leczenia argininianem hemu i cytochromem C. Autorzy wnioskowali, że przejściowe upośledzenie funkcji lewej komory mogło wynikać ze stanu hipoksji w mięśniu sercowym na skutek niedoboru hemu potrzebnego do prawidłowego funkcjonowania łańcucha oddechowego. Ponadto obserwowane u dwóch pacjentów zwiększenie amplitudy załamka P przypisano możliwemu wzrostowi ciśnienia w tętnicy

płucnej [176]. Nie dokonano jednak pomiaru inwazyjnego ani szacowania w oparciu o metody echokardiograficzne. W okresie zaostrzeń AIP często obserwuje się tachykardię i podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Długotrwałe utrzymywanie się tych stanów może prowadzić do upośledzenia funkcji komór serca [177]. Jedną z przyczyn ostrej niewydolności serca może być znaczący wzrost ciśnienia tętniczego.

Według wiedzy autora niniejszej pracy nie przeprowadzono dotychczas innego badania oceniającego markery uszkodzenia mięśnia sercowego ani niewydolności serca w populacji chorych z AIP. W prezentowanym badaniu pacjenci z AIP w porównaniu do grupy kontrolnej wyróżniali się statystycznie wyższymi stężeniami troponiny T i NT-proBNP. U większości chorych w ramach dalszej diagnostyki nie wykazano innych niż porfiria przyczyn tego zjawiska. U osób z podejrzeniem przewlekłej niewydolności serca za nieprawidłowe uznaje się stężenia BNP ≥ 35 pg/ml, a NT-proBNP ≥ 125 pg/ml [178]. Kryterium to spełniło 69% pacjentów ocenionych w trakcie zaostrzeń AIP i 36% w fazie remisji. Stężenia peptydów natriuretycznych mogą być również podwyższone w wielu innych stanach patologicznych, takich jak ostre zespoły wieńcowe, zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatie, wady zastawkowe, wady wrodzone serca, guzy serca, zaburzenia rytmu serca, zatorowość płucna, dysfunkcja nerek lub wątroby, udar mózgu, sepsa, ciężka niedokrwistość [169]. Spośród tych licznych przyczyn nie można wykluczyć wpływu upośledzenia funkcji nerek na prezentowane wyniki. Ze względu na fakt, że w trakcie zaostrzeń AIP stężenia NT-proBNP wzrosły średnio 2,8-krotnie, a wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej nie zmieniły się istotnie, najpewniej inne czynniki mają większe znaczenie. Parametrami biochemicznymi związanymi ze wzrostem stężeń NT-proBNP były stężenia sodu i kortyzolu we krwi. Wzrost wartości markerów niewydolności serca można częściowo tłumaczyć podwyższonym ciśnieniem tętniczym, ale nie we wszystkich przypadkach.

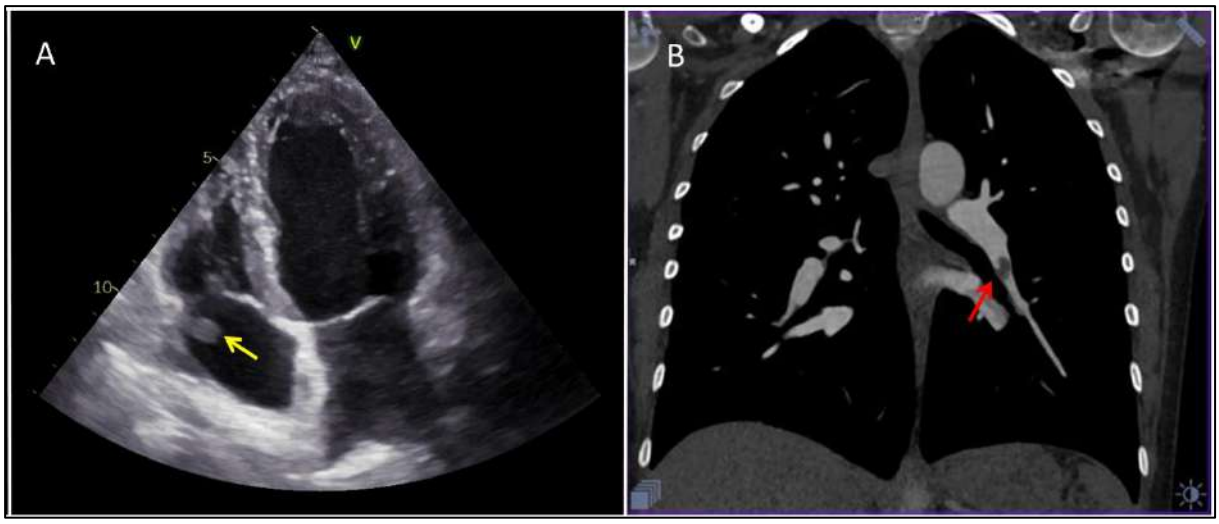
W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono istotnych różnic w funkcji lewej komory pomiędzy zaostrzeniami i remisją AIP. Nieznacznie wyższa LVEF w trakcie objawów wynikała prawdopodobnie z hiperkatecholaminemii. Zwraca uwagę natomiast różnica w grubości ścian, której przykład przedstawiono na rycinie 22. Zmiany te dotyczyły tylko części chorych. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że istotny wpływ może wywierać hiponatremia. Wymaga to jednak dalszych badań.

Patomechanizm uszkodzenia oraz zaburzeń funkcji mięśnia sercowego w przebiegu porfirii jest nieznany, może być złożony i różny u poszczególnych chorych. Należy rozważyć kilka hipotez.

Pinelli i wsp. zasugerowali kardiotoksyczne działanie ALA, po tym jak po jego podaniu dożylnym w modelu zwierzęcym obserwowali wzrost stężenia troponiny [179]. Na działanie potencjalnie uszkadzające miocyty wskazują opisy przypadków rabdomiolizy u pacjentów z AIP [180,181]. Powikłanie to może mieć związek z hiponatremią, gdyż występuje również w przebiegu innych chorób prowadzących do SIADH [39]. Należy mieć również na uwadze szkodliwy wpływ zbyt szybkiego wyrównania zaburzeń elektrolitowych [182].

Gospodarka żelazem jest dość często zaburzona u pacjentów z porfiriami [183]. Zwiększone stężenie ALA powoduje uszkodzenie białka ferrytyny i mobilizację jonów żelaza, co może częściowo tłumaczyć uszkodzenia narządowe [184]. W AIP do gromadzenia się żelaza w organizmie mogą prowadzić liczne infuzje preparatów hemu – 100 mg heminy zawiera 8 mg żelaza, czyli 22,7 mg na dawkę [61,185]. Willandt i wsp. obserwowali cechy włóknienia wątroby z nadmiernym gromadzeniem żelaza na skutek częstego stosowania argininianu hemu. Nie uwidoczniono jednak takiego powikłania w obrębie serca na podstawie badania MRI [186]. Schmitt i wsp. oprócz gromadzenia żelaza w hepatocytach i komórkach Kupffera wykazali cechy reakcji zapalnej i zwiększoną produkcję cytokin u pacjentów z licznymi zaostrzeniami AIP [140]. O nadmiarze żelaza może świadczyć podwyższone stężenie ferrytyny [186]. Niektórzy autorzy sugerują oznaczanie tego markera co 3-6 miesięcy u chorych wymagających długotrwałego podawania heminy. U wybranych osób zaleca się stosowanie flebotomii lub chelatorów żelaza, aby utrzymać stężenie ferrytyny poniżej 500 ng/ml, a nawet 150 ng/ml [60,152]. W przypadku dysfunkcji lewej komory i podejrzenia hemosyderozy należałoby rozważyć MRI serca ukierunkowane na tę patologię. Wykonaliśmy takie badanie u dwóch pacjentów, ale nie stwierdziliśmy odchyleń od normy.

Pacjenci z AIP mogą być narażeni na wystąpienie zatorowości płucnej. Czynnikami ryzyka są: długotrwałe unieruchomienie w okresie zaostrzeń i/lub w związku z niedowładami mięśni szkieletowych, odwodnienie spowodowane wymiotami, a także cewniki i porty naczyniowe w żyłach centralnych zakładane w celu podaży leków [17,187]. W obserwowanej przez nas grupie chorych z AIP stwierdzono u jednej osoby skrzeplinę w prawym przedsionku z towarzyszącą zatorowością płucną, bez objawów klinicznych (rycina 24). Po włączeniu leczenia przeciwkrzepliwego uzyskano rezolucję skrzeplin. Usunięto port naczyniowy, który prawdopodobnie przyczynił się do tego powikłania. Inny pacjent z ciężkim przebiegiem AIP zmarł w przebiegu zatorowości płucnej po wielomiesięcznym pobycie w Oddziale Intensywnej Terapii.



Rycina 24. Wykryta przypadkowo skrzeplina w prawym przedsionku (panel A) powikłana zatorowością płucną potwierdzoną w angiografii metodą tomografii komputerowej (panel B)

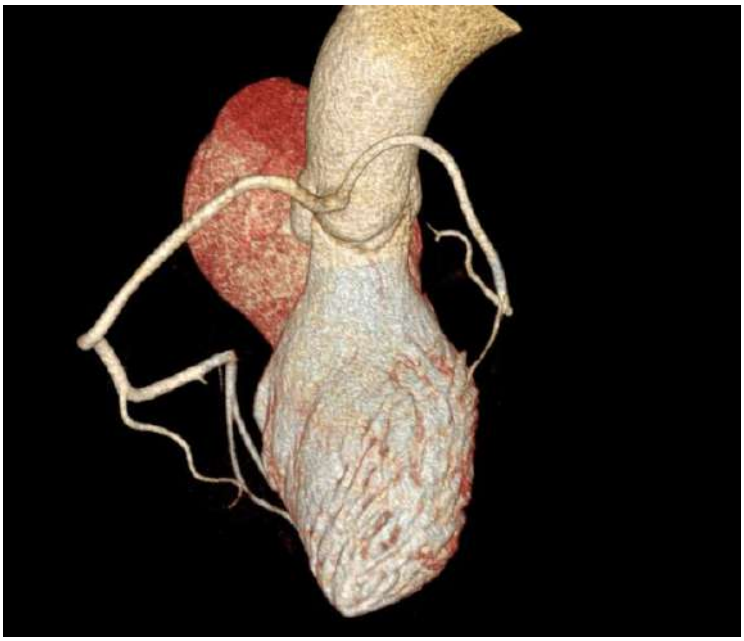
6.1.2. Choroba niedokrwienna serca

Bóle w klatce piersiowej u pacjentów z AIP zdarzają się w okresach zaostrzeń, jak i w remisji choroby [6,8,32]. W diagnostyce niedokrwienia mięśnia sercowego, niezależnie od etiologii, kluczową rolę pełnią obserwowane w EKG zaburzenia repolaryzacji oraz podwyższone stężenia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, głównie troponin. Zmiany odcinka ST-T oraz cechy martwicy mięśnia sercowego w EKG były raportowane w pojedynczych opisach przypadków [74,75,176]. Eilenberg i Scobie przedstawili pacjentkę z zaostrzeniem AIP i istotnymi nieprawidłowościami w EKG pod postacią odwrócenia załamków T w odprowadzeniach I, II, aVL, aVF oraz przedsercowych. Zmiany te ustąpiły w trakcie leczenia, wraz z poprawą stanu neurologicznego. Pacjentka nie zgłaszała bólów w klatce piersiowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niskie stężenie sodu (115 mmol/l). Odchylenia od normy przypisano tzw. kardiomiopatii porfirynowej [97]. Koziołek i wsp. opisali przypadek chorej z porażeniem czterokończynowym i zapisami EKG sugerującymi zawał serca [188]. Chaudhry i wsp. u pacjentki z podobnymi odwracalnymi zmianami w EKG w przebiegu zaostrzenia VP rozpoznali zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia [189]. Z drugiej strony niektórzy badacze opisywali prawidłowe EKG pomimo ciężkiego przebiegu choroby [190,191].

Etiologia zaburzeń repolaryzacji mięśnia sercowego w AIP pozostaje niejasna i wymaga dalszych badań, podobnie jak wpływ porfirii na rozwój choroby niedokrwiennej serca. Z uwagi na obserwowaną w zaostrzeniach AIP skłonność do wazokonstrykcji

wysunięto hipotezę, że przejściowe zmiany w EKG mogą wynikać ze skurczu tętnic wieńcowych [63]. Za tym mechanizmem przemawia udokumentowany w MRI odwracalny skurcz tętnic mózgowych i tętnicy szyjnej wewnętrznej u pacjentów z zaniewidzeniem i udarem mózgu w przebiegu AIP [192,193]. Podobnie skurcz tętnic trzewnych może doprowadzić do martwicy jelit [36]. Albright i wsp. oraz Brugsch i wsp. opublikowali opisy przypadków zawału serca u pacjentów z porfiriami [194,195].

W prezentowanym badaniu w ramach pogłębienia diagnostyki w kierunku choroby wieńcowej u 5 pacjentów wykonano angiografię tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej, a u jednego scyntygrafię perfuzyjną serca. Nie uwidoczniono cech istotnej miażdżycy. U jednej pacjentki rozpoznano pojedynczą tętnicę wieńcową, co jest najpewniej koincydencją dwóch rzadkich patologii (rycina 25).



Rycina 25. Badanie angiografii metodą tomografii komputerowej (rekonstrukcja objętościowa) obrazujące pojedynczą tętnicę wieńcową u 40-letniej kobiety z bólami w klatce piersiowej

Badania te były jednak przeprowadzone w fazie remisji AIP, wskutek czego nie można wykluczyć skurczu tętnic wieńcowych jako przyczyny dolegliwości i zmian w EKG. Poza nielicznymi opisami badań autopsyjnych brakuje danych dotyczących zmian w naczyniach wieńcowych u osób z AIP [174,196]. Z powodu przewidywanych trudności z uzyskaniem dostępu dożylnego oraz zaburzeń funkcji nerek na etapie planowania projektu naukowego zdecydowano o ograniczeniu zaawansowanej diagnostyki obrazowej do wskazań klinicznych.

6.1.3. Zaburzenia rytmu serca

Uczucie „kołatania serca" należy do najczęstszych dolegliwości sugerujących nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym. W prezentowanym badaniu były one zgłaszane przez 24 (34%) pacjentów z AIP i 17 (24%) osób w grupie kontrolnej. Dane dotyczące zaburzeń rytmu serca u chorych z AIP są ograniczone głównie do opisów tachykardii zatokowej, która może występować w ponad 60% przypadków podczas zaostrzeń choroby [74,197,198]. Częstość rytmu serca jest uznawana za czynnik prognostyczny oraz wskaźnik uzyskania remisji AIP [199]. Po leczeniu hematyną obserwowano normalizację częstości rytmu serca po ok. 7 dniach [200]. Menawat i wsp. osiągnęli adekwatną kontrolę tętna i ciśnienia tętniczego po 10-15 dniach leczenia propranololem [197]. Tachykardia może jednak utrzymywać się przez tygodnie lub miesiące [201]. Nasila się przy współistnieniu objawów neurologicznych. Za przyczynę zaburzeń rytmu serca uznaje się uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego [198]. Opisano przypadek pacjenta, u którego konieczne było wszczepienie układu stymulującego serce z powodu objawowej bradykardii zatokowej na skutek dysfunkcji układu nerwowego w przebiegu AIP [202]. Dhoble i wsp. na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej wysnuli wniosek o częstszym występowaniu migotania przedsionków (AF – ang. *atrial fibrillation*) lub trzepotania przedsionków (AFl – ang. *atrial flutter*) u pacjentów z AIP w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku i płci [203]. Leonhardt obserwował bigeminię komorową w okresie zaostrzenia VP. Częstość występowania zaburzeń rytmu serca związanych z AIP oszacowano na < 10% [74].

Niektórzy badacze donosili o skróceniu czasu trwania przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz wydłużeniu odstępu QT w przebiegu AIP, ale dane na ten temat są rozbieżne [176,204,205]. Nabin i wsp. opisali pacjentkę, która zmarła w mechanizmie częstoskurczu komorowego w zaostrzeniu AIP. Zdarzenie było poprzedzone wydłużeniem QTc [206]. Przedstawiono również przypadki nagłego zatrzymania krążenia u chorych z AIP [207,208]. Monitorowanie EKG umożliwia ocenę uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego, które może zwiększać ryzyko wystąpienia złożonych arytmii komorowych [209].

W prezentowanym badaniu nie stwierdziliśmy istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zaburzeń rytmu serca i przewodzenia pomiędzy fazami AIP ani ocenianymi grupami. Dotyczy to zarówno arytmii komorowej, jak i nadkomorowej. Średnia częstość rytmu serca w monitorowaniu EKG metodą Holtera była porównywalna u pacjentów z AIP i w grupie kontrolnej. Co zaskakujące, różnica pomiędzy obydwoma fazami choroby nie

osiągnęła istotności statystycznej. Nie można wykluczyć, że pewien wpływ na ten wynik mogła mieć farmakoterapia stosowana w zaostrzeniach AIP. Z uwagi na ograniczenia objętościowe rozprawy pominięto w niej wyniki analiz zmienności rytmu serca (HRV – ang. *heart rate variability*) oraz naprzemienności załamka T (TWA – ang. *T-wave alternans*). Prezentowane dane sugerują, że zaostrzenie AIP może wiązać się z wydłużeniem odstępu QT u osób do tego predysponowanych.

Spośród leków antyarytmicznych beta-adrenolityki i sotalol (pod kontrolą QTc) mogą być bezpiecznie stosowane u pacjentów z AIP [210]. Do środków prawdopodobnie porfirynogennych należą amiodaron i propafenon [211].

6.1.4. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze w ostrej porfirii po raz pierwszy opisał Melkersson w 1925 roku [212]. W piśmiennictwie częstość współwystępowania nadciśnienia tętniczego z AIP szacowana jest na 30-75% przypadków, w zależności od populacji, fazy choroby i przyjętej definicji [11,70,213,214]. W trakcie zaostrzenia AIP wartości ciśnienia tętniczego mogą sięgać 290/160 mmHg i prowadzić do encefalopatii, krwotoków śródczaszkowych, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego i/lub niewydolności serca [96,124,212]. Wysokie wartości ciśnienia tętniczego, przewyższające zdolności autoregulacji przepływu mózgowego, są uznawane za możliwą przyczynę obrzęku mózgu przebiegającego pod postacią PRES [215,216]. Jako stany pilne wymagają natychmiastowego leczenia [217]. Hift i wsp. obserwowali maksymalne wartości ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca ok. 48 godzin od przyjęcia do szpitala [70]. W czasie zaostrzenia AIP reakcja hipertensyjna może częściowo wynikać z bólu i wyrzutu katecholamin, który obserwowaliśmy również w grupie badanej. Jednakże wiązanie wysokiego ciśnienia tętniczego wyłącznie z tymi czynnikami stwarza ryzyko inercji diagnostycznej i terapeutycznej. Przemawia za tym stwierdzony w prezentowanym badaniu wysoki odsetek nowo wykrytego nadciśnienia tętniczego. Na podstawie uzyskanych wyników rozpoczęto lub zmodyfikowano leczenie hipotensyjne u 26 pacjentów z AIP oraz u 12 osób z grupy kontrolnej.

Przedstawione wyniki badania są zgodne z większością poprzednich doniesień. Church i wsp. opisali dużą rodzinę z ostrą porfirią i wysokimi odsetkami występowania nadciśnienia tętniczego (62%) oraz upośledzenia funkcji nerek (50%) [218]. Andersson i wsp. rozpoznali nadciśnienie tętnicze u 56% pacjentów z objawową AIP, 16% pacjentów z utajoną AIP i u 33% osób w grupie kontrolnej. Nie stwierdzili różnicy w częstości występowania chorób

nerek [219]. Bonkovsky i wsp. ocenili częstość występowania nadciśnienia tętniczego na 41% w populacji pacjentów z AIP, wyższą niż w dobranej grupie kontrolnej [18]. Natomiast Neeleman i wsp. obserwowali nadciśnienie tętnicze prawie u 73% pacjentów z często nawracającymi zaostrzeniami AIP, 71% osób z jawną postacią AIP i u 26% osób z chorobą utajoną [220]. W jedynym dostępnym w literaturze badaniu wykorzystującym ABPM Bandyopadhyay i wsp. stwierdzili nadciśnienie tętnicze u 37% pacjentów z AIP. Wszyscy chorzy z ponad 5-letnim wywiadem objawów AIP mieli nadciśnienie tętnicze. Jednak opisana grupa była młodsza niż populacja, którą badaliśmy. Autorzy nie podali również informacji o przebiegu klinicznym choroby ani nie porównali wyników z grupą kontrolną [221]. Buendía-Martínez i wsp. nie stwierdzili częstszego występowania nadciśnienia tętniczego u osób z AIP w porównaniu do danych raportowanych dla populacji ogólnej. Rozpoznanie było oparte na wywiadzie klinicznym i przyjmowanych lekach, a średni czas od ostatniego zaostrzenia AIP wynosił ponad 15 lat [71]. Biorąc pod uwagę wyniki naszego badania wielu pacjentów z AIP może być nieświadomych nadciśnienia tętniczego.

Patofizjologia nadciśnienia wtórnego do porfirii nie została w pełni wyjaśniona. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego mogą być związane z reakcją na ból i stres [102]. Przemawiają za tym opisy przypadków normalizacji ciśnienia tętniczego w miarę ustępowania objawów. Porfiryny lub ich prekursory mogą bezpośrednio powodować skurcz mięśni gładkich, co zostało wykazane w kilku eksperymentach. W jednym badaniu na modelu mysim odpowiedź proskurczowa była bardziej widoczna u osobników płci żeńskiej [222]. W analizie jednoczynnikowej prezentowanych danych stwierdziliśmy jednak większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u mężczyzn niż u kobiet.

Innym wyjaśnieniem podwyższonego ciśnienia tętniczego jest wzmożona aktywność współczulna spowodowana uszkodzeniem autonomicznego układu nerwowego lub obniżonym wychwytem zwrotnym katecholamin wywołanym przez PBG i ALA [223]. Możliwe są również zmiany wrażliwości receptorów adrenergicznych [212]. Badania histopatologiczne wykazały demielinizację odcinkową oraz zwyrodnienie aksonów autonomicznych nerwów obwodowych, zwłaszcza nerwu błędnego. Opisano również chromatolizę w jądrach pnia mózgu i komórkach zwojów układu współczulnego. Może to skutkować pandysautonomią obserwowaną czasami w ostrej fazie AIP. Do głównych hipotez sugerujących mechanizm dysfunkcji neuronów należą neurotoksyczność ALA i/lub zmniejszony wewnątrzkomórkowy poziom hemu. Cechy subklinicznej neuropatii występują także w fazie latentnej choroby [224]. Nadmierne wydalanie metabolitów katecholamin z moczem podczas zaostrzeń AIP opisywano w kilku doniesieniach. Z drugiej strony

u niektórych pacjentów było ono prawidłowe [36,212,217,225]. Ciśnienie tętnicze koreluje z wydalaniem katecholamin, których stężenie w czasie zaostrzenia AIP może wzrosnąć nawet 10-krotnie [36,223]. Ze względu na podobny obraz kliniczny AIP należy różnicować z guzem chromochłonnym [70,226,227]. Masuda i wsp. opisali przypadek fałszywie dodatniego wyniku badania scyntygraficznego z użyciem meta-jodo-benzyloguanidyny (MIBG – ang. *metaiodobenzylguanidine*) u pacjenta z zaostrzeniem AIP [225]. Jako mechanizm leżący u podstaw częstoskurczu i nadciśnienia obserwowanego w porfirii sugeruje się neuropatię autonomiczną z deaferentacją baroreceptorów spowodowaną uszkodzeniem nerwu błędnego i/lub językowo-gardłowego [228]. Niewiele jednak wiadomo na temat wpływu katecholamin na ciśnienie krwi w okresie remisji AIP. Leiwah i wsp. przeprowadzili badanie oceniające nieprawidłowości w autonomicznym układzie nerwowym w okresach zaostrzeń i remisji choroby. Wykazali, że w przebiegu AIP występuje dysfunkcja zarówno części współczulnej, jak i przywspółczulnej, z poprawą po ustąpieniu objawów. Układ przywspółczulny był jednak bardziej podatny na uszkodzenie, a jego niewydolność utrzymywała się w okresie remisji [229]. W prezentowanym badaniu pacjenci bez objawów zaostrzenia AIP mieli wyższe stężenia metabolitów noradrenaliny niż grupa kontrolna. Wartości metoksykatecholamin były jednak zbliżone w podgrupach chorych z i bez nadciśnienia tętniczego.

Kolejna hipoteza dotycząca patofizjologii nadciśnienia tętniczego w AIP zakłada niedobór syntazy tlenku azotu, białka zależnego od hemu. Tlenek azotu wywiera silne działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Dysfunkcja śródbłonka wyrażona zmniejszoną aktywnością syntazy tlenku azotu i podwyższonym stężeniem endoteliny 1 może odpowiadać za część powikłań AIP [230,231].

W prezentowanym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniami kortyzolu w grupie badanej i w grupie kontrolnej. W okresie zaostrzeń AIP 5 pacjentów miało podwyższony poziom kortyzolu. Może to być efektem opisywanej przez Selye reakcji alarmowej. Różnicy w stężeniach kortyzolu u chorych z AIP i w grupie kontrolnej nie wykazali Storjord i wsp., chociaż zauważyli korelacje pomiędzy stężeniami tego hormonu we krwi a poziomami wydalanego z moczem ALA [145]. W badaniach autopsyjnych stwierdzano przerost kory nadnerczy, co mogłoby wskazywać na ich nadczynność [92]. Z drugiej strony Waxman i wsp. opisali przypadek wtórnej niedoczynności nadnerczy u pacjenta z porfirią [232]. Larion i wsp. oraz Pozo i wsp. stwierdzili niższe wartości kortyzolu oraz zaburzenia jego cyklu dobowego u chorych z AIP w porównaniu do grupy kontrolnej [233,234]. Może to świadczyć o dysfunkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza lub o bezpośrednim wpływie prekursorów hemu na steroidogenezę [234].

Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron w patofizjologii nadciśnienia tętniczego w AIP jest mniej prawdopodobna. Pierwotny hiperaldosteronizm może wywoływać objawy porfirii [235]. Opisano jeden przypadek hiperaldosteronizmu wtórnego w przebiegu AIP [236]. Jednakże Schley i wsp. nie stwierdzili podwyższonych poziomów aldosteronu ani reniny w ostrej fazie AIP [237].

Wreszcie AIP często wiąże się z uszkodzeniem nerek, które poprzez wiele mechanizmów może przyczyniać się do wzrostu ciśnienia krwi. Tematykę dysfunkcji nerek jako powikłania AIP omówiono w dalszej części dyskusji.

Podsumowując, wyniki prezentowanego badania i kilku przeprowadzonych wcześniej wskazują, że pacjenci z AIP są podatni na rozwój nadciśnienia tętniczego, które może być odpowiedzialne za wiele zgonów [218,238]. Istotne znaczenie jako czynniki ryzyka mogą mieć wzrost BMI oraz przebyte niedowłady mięśni.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u osoby z AIP bywa trudne, ponieważ niektóre leki są przeciwwskazane, a ciśnienie tętnicze często znacznie wzrasta podczas zaostrzeń choroby i zmniejsza się w czasie remisji. Niestabilne ciśnienie krwi i niedociśnienie ortostatyczne były również zgłaszane jako oznaki dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego [63,239]. Nadciśnienie tętnicze w zaostrzeniu AIP może być oporne [57]. Kluczowe znaczenie ma leczenie choroby podstawowej. Obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano średnio po 24-36 godzinach od podania hematyny [200]. Biorąc pod uwagę przedstawione i wcześniej opublikowane wyniki badań beta-adrenolityki wydają się być najbardziej odpowiednimi lekami hipotensyjnymi pierwszego wyboru [10,197,212]. Są skuteczne również w leczeniu tachykardii i nie zwiększają aktywności ALAS. W badaniach eksperymentalnych oraz opisach przypadków stwierdzono nawet redukcję wydalania prekursorów hemu oraz wzrost jego stężenia w komórkach po podaniu propranololu [240,241]. Należy jednak zachować ostrożność przy stosowaniu dużych dawek beta-adrenolityków ze względu na zwiększone ryzyko dekompensacji układu krążenia, zwłaszcza u pacjentów z hipowolemią [10,34]. Teoria skurczu naczyń w patofizjologii nadciśnienia tętniczego wtórnego do AIP sugeruje, że leki rozszerzające naczynia, takie jak doksazosyna lub antagoniści wapnia, mogą być skuteczne w terapii [36,242]. Wykorzystanie inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron jest u niektórych pacjentów ograniczone przez zaburzenia czynności nerek i okres rozrodczy u kobiet. Metylodopa, podstawowy lek w terapii nadciśnienia tętniczego podczas ciąży, jest przeciwwskazany w AIP [197]. Podobnie z uwagi na działanie indukujące ALAS nie należy stosować spironolaktonu ani hydralazyny [243]. Dane dotyczące klonidyny są rozbieżne [243,244]. Nifedypina jest bardziej porfirynogenna niż diltiazem, a enalapryl niż kaptopryl

i lizynopryl [245]. Lekarz powinien zawsze sprawdzać bezpieczeństwo poszczególnych substancji w aktualnych bazach, np. skandynawskiej „napos" lub Amerykańskiej Fundacji Porfirii, dostępnych na stronach www.porphyriadrugs.com i www.porphyriafoundation.org [62]. Informacje zawarte w powyższych wykazach nie są spójne dla wszystkich leków. Z uwagi na fakt, że AIP jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu należy rozważyć włączanie leków o niepewnym bezpieczeństwie w warunkach szpitalnych z monitorowaniem stanu klinicznego oraz stężeń ALA i PBG w moczu. Jeśli wystąpią objawy kliniczne lub biochemiczne zaostrzenia AIP po ekspozycji, nowy lek należy odstawić. Jeśli nie wystąpi żadna istotna zmiana w wydalaniu prekursorów hemu, a terapia będzie dobrze tolerowana, prawdopodobnie będzie ona bezpieczna dla tego pacjenta [177,246]. Regeneracja neuronów ruchowych i autonomicznych może trwać kilka tygodni lub miesięcy, dlatego leczenie wymaga okresowej oceny konieczności zmniejszenia lub zwiększenia dawek [190].

6.1.5. Przewlekła choroba nerek

U niektórych pacjentów z AIP rozwija się ostra lub przewlekła choroba nerek (PChN), niekiedy wymagająca transplantacji [57,247,248]. W badaniu EXPLORE 68% osób miało eGFR < 90 ml/min/1,73 m^2, a 38% < 60 ml/min/1,73 m^2 [17]. W niewydolności nerek dochodzi do zmniejszenia wydalania PBG i ALA, zwiększenia ich stężeń we krwi i ryzyka zaostrzenia choroby [249].

Dysfunkcja nerek w AIP może być następstwem niedokrwienia spowodowanego skurczem naczyń, wodonercza związanego z zastojem moczu w pęcherzu moczowym, nefrotoksyczności ALA lub powikłaniem nadciśnienia tętniczego [247,250,251]. Skurcz naczyń jest uważany za jeden z czynników etiologicznych PRES [252,253]. W zaostrzeniu AIP u części chorych dochodzi do zmniejszenia przepływu krwi w mózgu [254]. Nie można wykluczyć podobnego mechanizmu w krążeniu nerkowym.

Niektórzy autorzy wskazywali na nadciśnienie tętnicze jako najważniejszy czynnik przyczyniający się do PCHN w AIP. Inni sugerowali nefropatię spowodowaną lekami przeciwbólowymi i nefrotoksyczne działanie porfiryn lub ich prekursorów [251]. Do uszkodzenia nerek może prowadzić także częste podawanie heminy [37]. Stosowanie giwosyranu u części pacjentów wiąże się z pogorszeniem funkcji nerek na skutek zaburzeń wewnątrznerkowego przepływu krwi lub zmniejszenia syntezy hemu [255]. Mardsen i wsp. nie znaleźli dowodów na kłębuszkowe zmiany chorobowe u pacjentów z uszkodzeniem nerek i AIP. Obecne były natomiast cechy choroby cewkowo-śródmiąższowej. Sprzyja to teorii

o nefrotoksycznym działaniu prekursorów hemu jako mechanizmie dysfunkcji nerek [256]. W badaniu Palleta i wsp. 59% objawowych pacjentów z AIP miało PCHN, a roczny spadek eGFR wynosił ok. 1 ml/min/1,73 m^2. U większości chorych nie stwierdzono białkomoczu. AIP była niezależnie od nadciśnienia tętniczego związana z rozwojem PCHN. W badaniu histopatologicznym stwierdzono cechy przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej z ogniskowym zanikiem kory i hiperplazją włóknistą błony wewnętrznej naczyń. Powyższe zmiany autorzy przypisali działaniu PBG i/lub ALA [257]. W czasie zaostrzeń AIP wzrasta stężenie lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofili (NGAL – ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), białka wskazującego na uszkodzenie cewek nerkowych [37,257]. W prezentowanym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach funkcji nerek pomiędzy fazami zaostrzeń i remisji AIP. Z uwagi na fakt, że wykorzystany w pracy wynik wydalania ALA i PBG zawiera odniesienie do stężenia kreatyniny w moczu ocena korelacji ze stężeniem kreatyniny we krwi i eGFR byłaby trudna do interpretacji, przez co została pominięta. Co ważne, stężenia prekursorów porfiryn zmieniają się w czasie, więc nawet brak ewentualnych korelacji w danej chwili nie wyklucza związku przyczynowego. Nerki mogły zostać nieodwracalnie uszkodzone podczas wcześniejszych nawracających i/lub ciężkich zaostrzeń AIP [71]. Schley i wsp. oraz Neeleman i wsp. stwierdzili zależność pomiędzy dysfunkcją nerek a liczbą przebytych zaostrzeń [220,258]. Z drugiej strony Andersson i wsp. nie wykazali takiego związku [259]. Tchernitchko i wsp. udowodnili, że wrażliwość na toksyczne działanie ALA zależy od wariantu genu kodującego transporter peptydowy typu 2 (PEPT2) [260]. Niższe powinowactwo transportera do ALA zmniejsza jego wychwyt z przesączu kłębuszkowego i ogranicza szkodliwe działanie. Lekiem blokującym to białko jest losartan, co może wskazywać na jego nefroprotekcyjne działanie [260].

U większości chorych nie występuje albuminuria lub jest ona na niskim poziomie. Świadczy to o względnie zachowanej integralności kłębuszków nerkowych [259]. Z drugiej strony w niektórych pracach opisywano białkomocz w przebiegu AIP [261]. Upośledzenie funkcji nerek może wiązać się ze zmniejszoną produkcją erytropoetyny i ryzykiem rozwoju niedokrwistości [220,262].

W końcowym stadium niewydolności nerek wzrastają stężenia porfiryn, zwłaszcza uroporfiryny I, oraz stosunek PBG/ALA w moczu [248,263]. Może to prowadzić do zmian skórnych typowych dla porfirii skórnej późnej (PCT – ang. *porphyria cutanea tarda*) [248,264]. Przeszczepienie nerek wiąże się ze zmniejszeniem liczby zaostrzeń AIP [248]. U wszystkich pacjentów z objawami AIP należy monitorować stężenie kreatyniny i eGFR przynajmniej raz w roku [83,251].

6.1.6. Inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

W toku prowadzonej pracy stwierdzono różnice w częstości występowania niektórych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do grupy kontrolnej.

Około 33% osób z AIP w czasie rekrutacji do badania zgłaszało czynny nikotynizm. Skłonność do tego nałogu może mieć związek z gorszą jakością życia pacjentów wymagających licznych hospitalizacji. Z drugiej strony zaprzestanie palenia papierosów jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów z AIP, gdyż substancje zawarte w dymie tytoniowym zwiększają ryzyko zaostrzeń choroby [13,265]. W badaniu Storjord i wsp. stężenia ALA w moczu korelowały z liczbą papierosów wypalanych w ciągu doby [145]. Palacze tytoniu z porfiriami mogą być bardziej podatni na rozwój raka płuc [266]. Sama nikotyna jest prawdopodobnie bezpieczna, dlatego nikotynowa terapia zastępcza może być stosowana jako wsparcie przy rzuceniu nałogu [32].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej nie są typowe dla AIP, chociaż opisywano serie przypadków współwystępowania cukrzycy i porfirii [267]. W trakcie zaostrzeń stwierdzano przejściową nietolerancję glukozy, prawdopodobnie na skutek insulinooporności na poziomie receptorów [268]. Pacjenci z AIP wykazywali niższe wydzielanie insuliny i C-peptydu w porównaniu do grupy kontrolnej. Stosunek glukozy do insuliny był większy u osób z wyższym stężeniem PBG w moczu [269]. Różnice w insulinooporności oraz glikemii na czczo mogą występować również u pacjentów w fazie remisji AIP [270]. W modelu zwierzęcym po ograniczeniu podaży pożywienia obserwowano upośledzenie glikogenolizy na rzecz glukoneogenezy i ketogenezy [271]. Bylesjö i wsp. stwierdzili wartości HbA1c > 6,0% u 7 z 16 (44%) badanych pacjentów z AIP [272]. Podobnie wyższymi poziomami HbA1c w porównaniu z grupą kontrolną charakteryzowali się pacjenci z AIP w grupie opisanej przez Storjord i wsp. [273]. Z drugiej strony, z uwagi na „efekt glukozy", hiperglikemia w przebiegu cukrzycy może wpłynąć na zmniejszenie liczby zaostrzeń AIP [274]. Redukuje także aktywność dehydratazy ALA [275]. W prezentowanej pracy nie stwierdziliśmy różnicy w częstości występowania cukrzycy, w wartościach glikemii ani HbA1c pomiędzy badanymi grupami. Patofizjologia ewentualnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej w AIP jest nieustalona. Opisywano uszkodzenie trzustki w trakcie zaostrzeń choroby [276]. Nie bez znaczenia może być również nadmierne gromadzenie żelaza [277]. Ważnym czynnikiem wydaje się być dieta bogatokaloryczna stosowana u osób z AIP w ramach profilaktyki zaostrzeń. W badaniu Storjord i wsp. stosowanie diety o większej zawartości kalorii, w tym cukrów prostych, było związane z niższymi poziomami

biochemicznych wskaźników aktywności AIP, ale nie stwierdzono różnicy pomiędzy osobami z objawami klinicznymi i bez nich [145]. Balwani i wsp. nie zalecają długotrwałej diety bogatej w węglowodany, ponieważ w ich badaniu nie zapobiegała ona nawracającym zaostrzeniom choroby [60].

Zaburzenia lipidowe należą do najważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Już w 1950 roku Grubschmidt i wsp. zauważyli okresowo podwyższone stężenia cholesterolu u pacjentki z porfirią. Hipercholesterolemia była opisywana także w innych pojedynczych przypadkach porfirii oraz w badaniach eksperymentalnych [278,279]. Storjord i wsp. stwierdzili wyższe wartości stężeń cholesterolu całkowitego, LDL oraz triglicerydów w porównaniu z grupą kontrolną [145]. Cholesterol całkowity był częściej podwyższony w badanej przez nas populacji pacjentów z AIP niż w grupie kontrolnej, ale wynikało to głównie z wyższych stężeń frakcji HDL. Zarówno przyczyna jak i znaczenie kliniczne tego zjawiska nie są jasne. Wartości stężeń HDL korelowały ze stężeniami ALA w moczu niezależnie od wieku oraz BMI. Były one odwrotnie proporcjonalne do liczby zaostrzeń choroby, co może wskazywać na wpływ leczenia argininianem hemu lub postępujących zmian w metabolizmie wątroby. W jednym z dwóch badań z grupą kontrolną podejmujących tematykę zaburzeń gospodarki lipidowej w AIP Mustajoki i wsp. obserwowali wyższe stężenia frakcji cholesterolu HDL przy podobnych stężeniach cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów [280]. Z kolei Fernández-Miranda i wsp. stwierdzili u pacjentów z AIP podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz HDL przy porównywalnych poziomach triglicerydów i lipoproteiny (a). Aktywność lipazy wątrobowej była niższa w grupie badanej. Autorzy sugerowali, że zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe związane z podwyższonymi wartościami lipoprotein aterogennych może być równoważone przez ochronny wpływ frakcji HDL [281]. Storjord i wsp. stwierdzili korelacje pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego i HDL we krwi a stężeniami PBG wydalanego z moczem [145]. Buchberg i Kinniburgh zauważyli w modelu zwierzęcym indukowanej porfirii wzrost syntezy apolipoproteiny A-IV [282]. Tłumaczyć to można odpowiedzią adaptacyjną na zmieniony metabolizm wątroby. W trakcie leczenia hematyną obserwowano zmniejszenie stężeń cholesterolu [200]. Większość statyn jest prawdopodobnie bezpieczna w AIP, chociaż należy zachować ostrożność przy ich stosowaniu. W badaniu eksperymentalnym simwastatyna indukowała produkcję porfiryn [283].

Choroby, w przebiegu których występuje stan zapalny wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy i częstszym występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Prekursory hemu mogą wywierać działanie prozapalne, np. poprzez stymulację wydzielania

interleukin 2, 6, 17, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa – ang. *tumor necrosis factor alfa*) oraz wielu innych cytokin, chemokin i czynników wzrostu. Kluczową rolę w procesie zapalnym może odgrywać pentraksyna 3 [273]. W prezentowanym badaniu nie stwierdziliśmy istotnej różnicy w wartościach stężeń hsCRP pomiędzy pacjentami w remisji AIP a grupą kontrolną. W trakcie zaostrzeń choroby poziomy tego markera stanu zapalnego nieznacznie wzrastały. Niewykluczone, że u niektórych osób objawy AIP były wywołane stanem zapalnym [185].

Zaburzenia psychiczne i niski status socjoekonomiczny są uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Jakość życia chorych z AIP jest istotnie niższa w porównaniu do populacji ogólnej [284]. U pacjentów z AIP częściej występują depresja, zaburzenia lękowe oraz skłonności samobójcze [71,285]. Z uwagi na ograniczenia objętościowe pracy nie prezentujemy w niej wyników dotyczących jakości życia w badanych przez nas grupach.

6.1.7. Omówienie pozostałych nieprawidłowości stwierdzonych w trakcie badania

U części pacjentów w ostrej fazie AIP stwierdzono następujące zmiany w badaniach laboratoryjnych: leukocytozę, wzrost stężenia hemoglobiny, hiponatremię i hipokaliemię, podwyższoną aktywność ALT. Obserwacje takie poczyniono wcześniej na pojedynczych przypadkach [286]. Pacjenci z AIP charakteryzowali się niższą liczbą płytek krwi, prawdopodobnie na skutek działania preparatów hemu i/lub zmian zakrzepowych w naczyniach żylnych [135]. Niedokrwistość może wynikać ze zmniejszonej produkcji erytropoetyny przez nerki lub zaburzeń syntezy hemu w szpiku kostnym. W badaniu Neelemana i wsp. niedokrwistość występowała częściej w grupie z licznymi zaostrzeniami AIP [220]. Zwiększona aktywność aminotransferaz świadczy o uszkodzeniu wątroby i była opisywana u 13% pacjentów z objawami AIP, co jest zgodne z naszymi obserwacjami [60]. W badaniu EXPLORE nieznacznie podwyższoną aktywność ALT miało 16% osób z ciężkim przebiegiem klinicznym [17]. Jako choroba ogólnoustrojowa AIP może prowadzić do zaburzeń wielu szlaków metabolicznych. Omówienie przyczyn i implikacji klinicznych tych zmian wykracza poza zakres prezentowanej pracy.

6.1.8. Zależności pomiędzy wydalaniem prekursorów hemu a zmianami w układzie sercowo-naczyniowym

Istnieje słaba korelacja pomiędzy objawami klinicznymi a stężeniami PBG i ALA w moczu [128]. Część pacjentów manifestuje objawy przy niezbyt podwyższonym wydalaniu

prekursorów hemu, inni pozostają bezobjawowi pomimo wysokich poziomów PBG i ALA [287]. Z drugiej strony Kauppinen i wsp. oraz Fraunberg i wsp. stwierdzili zależność pomiędzy ryzykiem wystąpienia zaostrzeń AIP a stężeniami PBG w moczu u pacjentów z remisją choroby [288]. Wydalanie PBG i ALA zazwyczaj jest wyższe w czasie zaostrzeń niż w remisji [289]. Należy jednak pamiętać, że stężenia prekursorów hemu są zmienne, dlatego duże znaczenie ma czas pobrania materiału do badania [269]. W prezentowanej pracy stwierdzono istotne statystycznie różnice w wydalaniu PBG i ALA pomiędzy okresami zaostrzeń a remisji choroby pod warunkiem, że oznaczeń dokonano w ciągu pierwszych 48 godzin od przyjęcia do szpitala. W trakcie leczenia heminą dochodzi do szybkiego zmniejszenia aktywności ALAS, która następnie u niektórych pacjentów stopniowo wzrasta. Chorzy z często nawracającymi zaostrzeniami mogli być oceniani w fazie remisji w okresie poprzedzającym o kilka dni kolejne zaostrzenie AIP. Wartości stężeń ALA były zbliżone do wyników w badaniu EXPLORE, obejmującym pacjentów z licznymi zaostrzeniami AIP [17].

Nie stwierdziliśmy związku pomiędzy wydalaniem prekursorów hemu a stężeniami markerów uszkodzenia serca. Stężenia PBG i ALA w moczu korelowały dodatnio z wartościami ciśnienia tętniczego w czasie zaostrzeń AIP. Wykazywały również zależności ze stężeniami cholesterolu całkowitego, LDL oraz HDL u pacjentów w okresie remisji choroby.

6.2. Przyszłe kierunki badań

Prezentowane badanie jako jedno z nielicznych podejmuje tematykę powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z AIP. Przedstawione wyniki mogą stanowić podstawę do dalszych badań. Celowe byłoby pogłębienie diagnostyki powikłań nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w zakresie PCHN oraz zmian neurologicznych. Badanie w kierunku mikroalbuminurii i/lub białkomoczu mogłoby poszerzyć wiedzę o związkach przyczynowo-skutkowych pomiędzy dysfunkcją nerek a nadciśnieniem tętniczym u chorych z AIP. Wskazana byłaby również ocena dna oka, czego nie uczyniono z uwagi na ograniczoną możliwość przeprowadzenia diagnostyki okulistycznej w ośrodkach biorących udział w badaniu. Zgłębienia wymagają odchylenia w lipidogramie w przebiegu AIP, a zwłaszcza etiologia i znaczenie kliniczne wysokich stężeń cholesterolu frakcji HDL. Do intrygujących kierunków badań naukowych należą długoterminowa obserwacja zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z AIP oraz ocena wpływu giwosyranu, przełomowego leku w terapii ostrych porfirii wątrobowych.

7. OGRANICZENIA BADANIA

Prezentowane badanie ma kilka ograniczeń.

1. Liczba włączonych do badania pacjentów jest stosunkowo niewielka, zwłaszcza w części dotyczącej oceny zmian w czasie zaostrzeń i remisji AIP. Choroba ta jest jednak rzadka, a pacjenci są leczeni w różnych ośrodkach w kraju, co utrudnia wykonywanie dużych badań. Opublikowane dotychczas prace stanowiły przede wszystkim opisy przypadków i analizy wyników obserwacji grup złożonych z maksymalnie kilkudziesięciu osób. Wiele zagadnień poruszonych w prezentowanym badaniu pozostaje nowatorskich.

2. Pacjenci, u których wcześniej rozpoznano nadciśnienie tętnicze i otrzymywali terapię hipotensyjną nie zostali wykluczeni z badania. Wyniki ABPM oraz monitorowania EKG metodą Holtera mogłyby być inne, gdyby tacy pacjenci nie byli leczeni. Z dużym prawdopodobieństwem nie wpłynęło to jednak na wnioski dotyczące częstości występowania nadciśnienia tętniczego.

3. Odstępy czasowe pomiędzy oceną w fazie remisji a ostatnim zaostrzeniem AIP były różne ze względu na fakt, że u niektórych pacjentów hospitalizacje były bardzo częste. Inni chorzy natomiast mieli zaledwie jedno lub kilka zaostrzeń w życiu. Zdecydowaną większość osób w okresie remisji AIP badano po upływie co najmniej 4 tygodni od zaostrzenia.

4. Stopień ciężkości przebiegu klinicznego AIP został zdefiniowany na podstawie ilości zaostrzeń wymagających hospitalizacji. Część pacjentów zgłaszała liczne objawy, które ustępowały w warunkach domowych. U niektórych uczestników badania dane dotyczące powikłań uzyskiwano wyłącznie na podstawie wywiadu, przez co mogą być one obarczone pewnym błędem.

5. Czterech chorych nie mogło zostać włączonych do badania, ponieważ zmarli z powodu powikłań AIP przed planowaną rekrutacją. Jedna pacjentka przeżyła nagłe zatrzymanie krążenia w trakcie pierwszorazowego zaostrzenia AIP, ale ze względu na stan neurologiczny nie była w stanie wyrazić świadomej zgody na udział w badaniu.

8. PODSUMOWANIE

Prezentowane badanie jest jednym z większych pod względem liczby uczestników oraz zastosowanych metod diagnostycznych oceniających chorych z AIP. Według wiedzy autora nie przeprowadzono do tej pory badań porównujących stężenia troponiny, NT-proBNP oraz parametry funkcji rozkurczowej lewej komory serca w populacji pacjentów z AIP i w grupach kontrolnych. Nowością była także ocena funkcji skurczowej lewej komory z wykorzystaniem zaawansowanych technik echokardiografii. Poprzez mnogość poruszanych aspektów oraz prospektywną obserwację części chorych praca pozwoliła na całościowe spojrzenie pod kątem zmian w układzie krążenia związanych z AIP.

Głównym celem badania było ustalenie częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z AIP. W związku z napadowym charakterem choroby zwrócono szczególną uwagę na porównanie wyników uzyskanych w okresach zaostrzeń oraz remisji. Udowodniono, że w ostrej fazie AIP dochodzi do licznych zmian ogólnoustrojowych z obniżeniem stężeń sodu i potasu, a zwiększeniem stężeń hsCRP oraz metoksykatecholamin. Wpływ AIP na serce przejawiał się znamiennym, średnio 2,8-krotnym, wzrostem stężeń NT-proBNP w czasie zaostrzeń choroby. Można to częściowo tłumaczyć nadciśnieniem tętniczym, również częstym w trakcie objawów. Niezależnie od tego u kilku pacjentów obserwowano istotne, dynamiczne zmiany w badaniach EKG i echokardiograficznych, niewytłumaczalne innymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. W porównaniu do grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku, płci i BMI pacjenci z AIP mieli wyższe stężenia troponiny, NT-proBNP i normetanefryny, a niższe wartości eGFR. Na podstawie badań echokardiograficznych u pacjentów z AIP częściej stwierdzano przerost mięśnia lewej komory, a jej funkcja skurczowa i rozkurczowa była gorsza. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w badanej populacji chorych z AIP została oszacowana na 60% i była prawie dwukrotnie wyższa niż w grupie kontrolnej. Główne czynniki ryzyka stanowiły wzrost BMI oraz przebyty niedowład mięśni. Podobnie u pacjentów z AIP częściej występowały zaburzenia dobowego profilu ciśnienia tętniczego. Patofizjologia nadciśnienia tętniczego w przebiegu AIP jest prawdopodobnie złożona. ABPM stanowi użyteczną metodę weryfikacji rozpoznania. Wyniki prezentowanego badania wskazują na możliwy wpływ uszkodzenia układu nerwowego oraz dysfunkcji nerek na zmiany w układzie sercowo-naczyniowym. Intrygującą obserwacją jest wyższy poziom stężeń cholesterolu HDL, być może na skutek zaburzonego metabolizmu wątroby.

9. IMPLIKACJE KLINICZNE

Wyniki uzyskane w toku prezentowanego badania posiadają nie tylko walor naukowy, ale przede wszystkim praktyczny. Ustalenie potencjalnych odchyleń od normy w zakresie badań laboratoryjnych w czasie zaostrzeń AIP stanowi wskazówkę dla lekarzy prowadzących, czego mogą spodziewać się u konkretnego pacjenta. Markery niewydolności serca, zwłaszcza NT-proBNP, mogą być przydatne do oceny wpływu choroby na układ sercowo-naczyniowy. Ich normalizacja w trakcie leczenia sugeruje ustępowanie zaostrzenia. Z kolei w razie istotnego wzrostu stężeń troponiny i/lub NT-proBNP należy rozważyć badanie obrazowe serca. Podobnie ważne jest wykorzystanie badania EKG, szczególnie u pacjentów zgłaszających bóle w klatce piersiowej, duszność i/lub kołatania serca.

Zaburzenia rytmu serca, oprócz tachykardii zatokowej, nie są typowe dla obrazu klinicznego AIP. Ich pojawienie się powinno skłonić do pogłębienia diagnostyki kardiologicznej.

U znacznej części chorych z AIP rozpoznano nadciśnienie tętnicze oraz wdrożono odpowiednią, bezpieczną w warunkach porfirii terapię. W większości przypadków w fazie remisji dochodzi do zmniejszenia wartości ciśnienia tętniczego, ale wskazana jest okresowa kontrola, np. za pomocą ABPM.

W ramach poszerzenia diagnostyki u wybranych pacjentów przeprowadziliśmy w celach klinicznych dodatkowe badania obrazowe, tj. angiografię tętnic wieńcowych i płucnych metodą tomografii komputerowej, MRI serca, scyntygrafię perfuzyjną serca. Nie obserwowaliśmy powikłań, a wyniki przyczyniły się do rozpoznania istotnych patologii: zatorowości płucnej, pojedynczej tętnicy wieńcowej, ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu zaostrzenia AIP. Z uwagi na pewne trudności, np. w uzyskaniu obwodowego dostępu dożylnego, oraz ograniczoną wiedzę o możliwych powikłaniach AIP diagnostyka wymaga doświadczonego personelu lekarskiego i pielęgniarskiego.

W przypadku wystąpienia powikłań kardiologicznych leczenie chorych z AIP powinno uwzględniać potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem niektórych leków i innych metod terapeutycznych. W wątpliwych przypadkach celowa może być konsultacja z doświadczonym ekspertem.

10. WNIOSKI

1. W trakcie zaostrzeń ostrej porfirii przerywanej (AIP) dochodzi do wzrostu we krwi stężeń N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz katecholamin. Obniżeniu ulegają natomiast stężenia sodu i potasu. U większości pacjentów poziomy markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, takich jak troponina T i CK-MB mass, nie różnią się istotnie pomiędzy okresami zaostrzeń i remisji choroby.
2. Pomimo fazy remisji pacjenci z AIP mają wyższe stężenia troponiny T i NT-proBNP niż populacja bez tej choroby o zbliżonych wartościach BMI i cechach demograficznych.
3. W okresie zaostrzeń AIP u niektórych pacjentów wzrasta grubość ścian oraz masa lewej komory. W większości przypadków funkcja komór serca nie zmienia się istotnie. Ewentualne zaburzenia mogą mieć charakter dynamiczny i ustąpić po leczeniu. Markery niewydolności serca (NT-proBNP) stanowią obiecujące narzędzie do monitorowania stanu chorych.
4. Pacjenci z AIP w porównaniu do osób tej samej płci, o zbliżonym wieku i BMI cechują się częstszym przerostem mięśnia lewej komory oraz gorszą jej funkcją skurczową i rozkurczową.
5. Zaburzenia rytmu serca są rzadko spotykane w AIP. W trakcie zaostrzeń choroby mogą pojawić się nieprawidłowości w zakresie repolaryzacji mięśnia sercowego, w tym wydłużenie odstępów QT/QTc.
6. W porównaniu do populacji o podobnej charakterystyce (wiek, płeć, BMI) pacjenci z AIP mają wyższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, a jego dobowy profil jest częściej zaburzony. W okresie zaostrzeń choroby dochodzi do znacznych wzrostów ciśnienia, prawdopodobnie na skutek wyrzutu katecholamin.
7. U chorych z AIP częściej występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia funkcji nerek, natomiast różnice w poziomach cholesterolu całkowitego wynikają głównie z wyższych stężeń frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL).
8. Przebieg kliniczny AIP oraz stężenia biochemicznych markerów aktywności choroby wykazują zależności z niektórymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

11. STRESZCZENIE

Wstęp

Porfirie stanowią niejednorodną grupę chorób metabolicznych wynikających z zaburzeń syntezy hemu. Ostra porfiria przerywana (AIP – ang. *acute intermittent porphyria*) jest najczęstszą ostrą porfirią wątrobową w Polsce. U jej podłoża leżą mutacje w genie kodującym syntazę hydroksymetylobilanu, trzeci enzym w szlaku syntezy hemu. Przebieg kliniczny choroby może być bardzo zróżnicowany. Około 90% nosicieli mutacji w genie HMBS nie wykazuje przez całe życie żadnych objawów związanych z porfirią. Z drugiej strony część pacjentów cierpi na nawracające zaostrzenia wymagające pilnego leczenia i prowadzące do powikłań narządowych. Do najczęstszych objawów AIP należą: bóle brzucha, nudności, wymioty, niedowłady mięśni oraz zaburzenia psychiczne. Mogą im towarzyszyć tachykardia i podwyższone ciśnienie tętnicze. W rzadkich przypadkach AIP może prowadzić do zgonu na skutek porażenia mięśni oddechowych lub zaburzeń rytmu serca. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, kiedy choroba nie została odpowiednio wcześnie rozpoznana lub stosowane były przeciwwskazane leki.

Dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na określenie w sposób jednoznaczny zmian w układzie sercowo-naczyniowym u osób z AIP. W piśmiennictwie spotykane są głównie opisy przypadków oraz nieliczne badania przeprowadzone na grupach o małej liczebności pacjentów. Do powikłań ostrych porfirii w doniesieniach kazuistycznych należały: zawały mięśnia sercowego, kardiomiopatie, zespół takotsubo, a także zwapnienia osierdzia. W badaniach autopsyjnych obserwowano ogniska martwicy miokardium. W jedynej pracy oceniającej funkcję skurczową lewej komory stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą frakcję wyrzutową u osób z AIP w porównaniu do grupy kontrolnej. Autorzy zastosowali nierekomendowaną obecnie metodę Teichholza, a wszyscy chorzy byli w okresie remisji. W innej publikacji przedstawiono trzy przypadki pacjentów z zaostrzeniem AIP, u których obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) poprawiła się w trakcie leczenia argininianem hemu.

Niektórzy badacze donosili o wydłużeniu odstępu QT w przebiegu AIP, ale dane na ten temat są ograniczone i sprzeczne. Predyspozycja do zaburzeń rytmu serca w AIP nie została dotychczas zbadana przy pomocy monitorowania EKG metodą Holtera.

Według wiedzy autora prezentowanej pracy nie przeprowadzono do tej pory badań porównujących stężenia troponiny, N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego

typu B (NT-proBNP) ani funkcję rozkurczową lewej komory serca w populacji pacjentów z AIP i w grupach kontrolnych. Nie dokonano również oceny funkcji skurczowej lewej komory z wykorzystaniem zalecanych aktualnie zaawansowanych technik echokardiografii.

Patomechanizm ewentualnych zmian w układzie krążenia w przebiegu AIP także pozostaje niejasny. Istnieją przesłanki, że wpływ mogą wywierać: toksyczne działanie kwasu delta-aminolewulinowego (ALA), niedobór hemu i/lub uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego. Hipotezy te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach naukowych.

Cele

Celem pracy była ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz częstości występowania wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z AIP.

Cele szczegółowe:

- porównanie morfologii serca oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego w okresach zaostrzeń i remisji AIP;
- ocena stężeń biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego (troponin) i niewydolności serca (NT-proBNP) w czasie zaostrzeń i remisji AIP;
- ocena częstości występowania zaburzeń rytmu serca oraz odchyleń w badaniu elektrokardiograficznym (cech przerostu lewej komory, zaburzeń depolaryzacji i repolaryzacji, w tym odstępów QT, QTc) u osób z AIP;
- analiza dobowego profilu ciśnienia tętniczego w czasie zaostrzeń oraz podczas remisji AIP;
- ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, upośledzenie funkcji nerek u osób z AIP;
- ocena potencjalnych zależności pomiędzy przebiegiem klinicznym AIP oraz stężeniami prekursorów hemu w moczu a patologicznymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

Materiał i metodyka

Badanie było realizowane w ramach pracy statutowej (nr 2.39/VII/18) w Narodowym Instytucie Kardiologii oraz Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w okresie

od kwietnia 2019 roku do marca 2023 roku. Uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Kardiologii (nr IK-NPIA-0021-47/1711/18).

Badanie miało charakter kliniczno-kontrolny z obserwacją prospektywną części chorych. Grupę badaną stanowili pacjenci z jawną postacią AIP w wieku 18-65 lat (kobiety i mężczyźni), a grupę kontrolną – osoby z populacji ogólnej dobrane pod względem wieku, płci oraz wskaźnika masy ciała (BMI).

Kryteria włączenia:

- ostra porfiria przerywana rozpoznana na podstawie oznaczenia stężeń porfobilinogenu (PBG) oraz ALA w moczu i/lub badań genetycznych;
- co najmniej jedno zaostrzenie AIP wymagające hospitalizacji.

Kryteria wyłączenia: przebyty zawał serca, niewydolność serca o ustalonej (innej niż porfiria) etiologii, ciężkie wady zastawek serca, wady wrodzone serca, przebyte zapalenie mięśnia sercowego, stan po wszczepieniu układu stymulującego serce, nadczynność lub niedoczynność tarczycy (z wyj. adekwatnego leczenia substytucyjnego), przewlekłe zaawansowane choroby płuc, brak zgody na udział w badaniu.

Wykonywane badania:

1. Badania podmiotowe i przedmiotowe
2. Badania laboratoryjne
   a) oznaczenie morfologii krwi, stężeń w surowicy sodu, potasu, kreatyniny, glukozy, hemoglobiny glikowanej, elementów lipidogramu, troponiny T (hsTnT), izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB mass), NT-proBNP, białka C-reaktywnego (hsCRP), kortyzolu, żelaza, ferrytyny, aktywności aminotransferazy alaninowej
   b) oznaczenie stężeń metanefryny, normetanefryny, 3-metoksytyraminy w osoczu krwi
   c) oznaczenie stężeń ALA i PBG w moczu
3. EKG spoczynkowe
4. 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera
5. 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM)
   a) ocena średnich wartości ciśnienia tętniczego w okresie aktywności, w czasie snu oraz w ciągu całej doby

b) ocena dobowej zmienności ciśnienia tętniczego (obecność nocnego spadku)

6. Badania echokardiograficzne wykonywane wg aktualnych zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego oraz Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego obejmowały ocenę:

a) wielkości jam serca, grubości ścian oraz masy lewej komory
b) funkcji skurczowej (globalnej, odcinkowej) i rozkurczowej komór serca (metodami tradycyjnymi, z wykorzystaniem technik doplera tkankowego oraz śledzenia markerów akustycznych)
c) zastawek serca (morfologii płatków oraz ew. zwężeń i/lub niedomykalności)
d) płynu w jamie osierdzia.

U pacjentów badanych w trakcie zaostrzeń AIP dokonywano ponownej oceny w remisji choroby.

Wyniki

Do badania włączono łącznie 144 osoby. Ostatecznej analizie poddano 70 pacjentów w fazie remisji AIP i 70 uczestników w grupie kontrolnej. Dwukrotnej oceny (w zaostrzeniu i remisji) dokonano u 36 chorych.

Średni wiek badanych populacji wynosił 39,5 roku (zakres od 18 do 63 lat), kobiety stanowiły 80% obydwu grup. Mediana liczby zaostrzeń AIP w ciągu życia wynosiła 5, a największa ich liczba 276. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z AIP częściej zgłaszali duszność ($p=0,002$), nadciśnienie tętnicze ($p=0,039$) oraz przyjmowanie leków beta-adrenolitycznych ($p=0,004$).

W okresie zaostrzeń choroby obserwowano istotny wzrost stężeń we krwi NT-proBNP ($p<0,001$), hsCRP ($p=0,030$), metanefryny ($p=0,009$) i normetanefryny ($p<0,001$). Natomiast stężenia sodu i potasu ulegały zmniejszeniu ($p<0,001$). Nie stwierdzono różnic w wartościach stężeń troponiny, CK-MB mass, kortyzolu, kreatyniny ani wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Podwyższone stężenia NT-proBNP (>125 pg/ml) były obecne u 69,4% pacjentów w czasie zaostrzeń i 35,7% chorych w okresie remisji AIP. W ostrej fazie AIP stężenia NT-proBNP korelowały ujemnie ze stężeniami sodu, a dodatnio ze stężeniami kortyzolu we krwi. W porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z AIP stwierdzono wyższe stężenia NT-proBNP ($p<0,001$), troponiny T ($p<0,001$), normetanefryny ($p<0,001$), potasu ($p=0,001$), kreatyniny ($p<0,001$), cholesterolu całkowitego ($p<0,001$) oraz frakcji lipoprotein o wysokiej

gęstości (HDL) (p<0,001). Stężenia PGB i ALA w moczu korelowały dodatnio ze stężeniami cholesterolu HDL i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w surowicy krwi.

W czasie zaostrzeń AIP częściej obserwowano obniżenie odcinka ST i/lub patologiczne ujemne załamki T oraz wydłużenie odstępów QT/QTc. Większość zmian ustąpiła w trakcie leczenia choroby podstawowej. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach badań EKG pomiędzy pacjentami w okresie remisji a grupą kontrolną.

W monitorowaniu EKG metodą Holtera nie zarejestrowano wpływu AIP na zaburzenia rytmu serca ani zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Zaostrzeniom choroby towarzyszył istotny wzrost średnich wartości ciśnienia tętniczego: skurczowego (SBP) o 11,7 mmHg (p<0,001) i rozkurczowego (DBP) o 7 mmHg (p<0,001). U 75% osób spełniały one kryteria diagnostyczne dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono korelacje pomiędzy zmianami wartości ciśnienia tętniczego i stężeń normetanefryny w osoczu. Wraz z ustąpieniem objawów obserwowano redukcję ciśnienia tętniczego, ale było ono istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (p=0,009 dla SBP, p=0,009 dla DBP). Przewlekłe nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 42 (60%) pacjentów z AIP i u 23 (32,9%) osób z grupy kontrolnej. Niezależnymi czynnikami związanymi z występowaniem nadciśnienia tętniczego były wzrost BMI i dodatni wywiad w kierunku niedowładów mięśni. Grupy różniły się także dobowym profilem ciśnienia tętniczego, z mniejszym odsetkiem osób o prawidłowym spadku ciśnienia w godzinach snu wśród chorych z AIP (p<0,001).

Badania echokardiograficzne wykazały u części pacjentów hospitalizowanych z powodu AIP wzrost masy mięśnia lewej komory (p=0,003) oraz względnej grubości ścian (p=0,046). Wartości stężeń sodu w surowicy krwi korelowały ujemnie z tymi zmianami. Funkcja skurczowa lewej komory wyrażona frakcją wyrzutową i prędkością ruchu pierścienia mitralnego w obrazowaniu metodą doplera tkankowego była nieznacznie wyższa w trakcie zaostrzeń AIP. Nie stwierdzono różnic w pozostałych parametrach funkcji skurczowej ani rozkurczowej lewej komory. W porównaniu do grupy kontrolnej chorzy z AIP mieli wyższy wskaźnik masy lewej komory oraz względną grubość ścian (p<0,001). Frakcja wyrzutowa lewej komory, globalne odkształcenie podłużne oraz amplituda ruchu pierścienia mitralnego były niższe u pacjentów z AIP (p<0,001). Różnice dotyczyły również wybranych parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory (E', E/e' śr., prędkości propagacji fali wczesnego napływu przez zastawkę mitralną, czasu rozkurczu izowolumetrycznego, wskaźnika objętości lewego przedsionka). Na podstawie objawów klinicznych i obrazu echokardiograficznego u 6 z 70 (8,6%) chorych rozpoznano niewydolność serca z zachowaną LVEF. U 2 pacjentów zdiagnozowano niewydolność serca z łagodnie obniżoną LVEF.

Wnioski

1. W trakcie zaostrzeń ostrej porfirii przerywanej (AIP) dochodzi do wzrostu we krwi stężeń N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz katecholamin. Obniżeniu ulegają natomiast stężenia sodu i potasu. U większości pacjentów poziomy markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, takich jak troponina T i CK-MB mass, nie różnią się istotnie pomiędzy okresami zaostrzeń i remisji choroby.
2. Pomimo fazy remisji pacjenci z AIP mają wyższe stężenia troponiny T i NT-proBNP niż populacja bez tej choroby o zbliżonych wartościach BMI i cechach demograficznych.
3. W okresie zaostrzeń AIP u niektórych pacjentów wzrasta grubość ścian oraz masa lewej komory. W większości przypadków funkcja komór serca nie zmienia się istotnie. Ewentualne zaburzenia mogą mieć charakter dynamiczny i ustąpić po leczeniu. Markery niewydolności serca (NT-proBNP) stanowią obiecujące narzędzie do monitorowania stanu chorych.
4. Pacjenci z AIP w porównaniu do osób tej samej płci, o zbliżonym wieku i BMI cechują się częstszym przerostem mięśnia lewej komory oraz gorszą jej funkcją skurczową i rozkurczową.
5. Zaburzenia rytmu serca są rzadko spotykane w AIP. W trakcie zaostrzeń choroby mogą pojawić się nieprawidłowości w zakresie repolaryzacji mięśnia sercowego, w tym wydłużenie odstępów QT/QTc.
6. W porównaniu do populacji o podobnej charakterystyce (wiek, płeć, BMI) pacjenci z AIP mają wyższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, a jego dobowy profil jest częściej zaburzony. W okresie zaostrzeń choroby dochodzi do znacznych wzrostów ciśnienia, prawdopodobnie na skutek wyrzutu katecholamin.
7. U chorych z AIP częściej występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia funkcji nerek, natomiast różnice w poziomach cholesterolu całkowitego wynikają głównie z wyższych stężeń frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL).
8. Przebieg kliniczny AIP oraz stężenia biochemicznych markerów aktywności choroby wykazują zależności z niektórymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

12. ABSTRACT

Background

Porphyrias are the group of metabolic disorders associated with impaired heme synthesis. Acute intermittent porphyria (AIP) is the most common acute hepatic porphyria in Poland. It is caused by the mutations in the gene encoding hydroxymethylbilane synthase, the third enzyme in the heme biosynthesis pathway. The clinical course of AIP can be various. About 90% of carriers of pathological variants in the HMBS gene do not present any porphyria-related symptoms throughout their lives. On the other hand, some patients suffer from recurrent exacerbations which require urgent treatment and lead to the complications in multiple organs. The most common symptoms of AIP include: abdominal pain, nausea, vomiting, paresis and mental disorders. They may be accompanied by tachycardia and elevated blood pressure. In rare cases AIP may lead to death due to respiratory muscle paralysis or cardiac arrhythmias. This applies particularly to the circumstances in which the disease was not diagnosed early enough or contraindicated drugs were used.

Scientific data published so far do not allow to clearly define changes in the cardiovascular system in people with AIP. They mainly consist of case reports and a few studies conducted on groups with a small number of patients. The following cardiac complications of acute porphyrias have been described: myocardial infarction, cardiomyopathies, takotsubo syndrome, pericardial calcifications. Foci of myocardial necrosis were observed in the autopsies. The only study assessing left ventricular systolic function revealed significantly lower ejection fraction (LVEF) in patients with AIP compared to the control group. The authors used Teichholz method, which is currently not recommended. All patients had the remission of AIP. Another article presented three cases of AIP exacerbation in whom decreased LVEF improved during treatment with heme arginate.

Some authors reported QT prolongation in AIP but data regarding this topic are limited and conflicting. The predisposition to arrhythmias in AIP has not yet been investigated with Holter ECG monitoring.

To the best of our knowledge, no studies comparing the concentrations of troponin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and left ventricular diastolic function in patients with AIP and in control groups have been conducted so far. Nor has the left ventricular systolic function been assessed with the currently recommended advanced techniques of echocardiography.

The pathophysiology of potential changes in the cardiovascular system in the course of AIP also remains unclear. There are premises that the toxicity of delta-aminolevulinic acid (ALA), heme deficiency and/or damage to the autonomic nervous system may contribute to them. However, these hypotheses require confirmation in scientific research.

Aims

The aim of this study was to assess the structural and functional changes in the heart and to evaluate the prevalence of selected cardiovascular risk factors in patients with AIP.

Specific goals:

- assessment of cardiac morphology and function during AIP exacerbations and in the remission,
- assessment of the concentrations of myocardial injury (troponins) and heart failure (NT-proBNP) biomarkers during AIP exacerbations and in the remission,
- assessment of the prevalence of cardiac arrhythmias and electrocardiographic abnormalities (features of left ventricular hypertrophy, changes in depolarization and repolarization, including QT, QTc intervals) in patients with AIP,
- analysis of blood pressure profiles during the exacerbations and in the remission of AIP,
- assessment of selected cardiovascular risk factors, such as smoking, arterial hypertension, disorders of lipid and carbohydrate metabolism, chronic kidney disease in patients with AIP,
- assessment of the potential relations between clinical course of AIP, concentrations of heme precursors in urine and pathological changes in the cardiovascular system.

Material and methods

The study (no. 2.39/VII/18) was conducted at National Institute of Cardiology and Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw during the period from April 2019 to March 2023. The protocol was approved by Local Bioethics Committee at National Institute of Cardiology.

It was a case-control study with follow-up of the subgroup of patients assessed during the exacerbations of AIP. The studied group consisted of patients with overt AIP aged 18-65 (women and men), and the control group included people from the general population matched by age, sex and body mass index (BMI).

Inclusion criteria:

- acute intermittent porphyria (AIP) diagnosed by elevated concentrations of porphobilinogen (PBG) and ALA in urine and/or by genetic testing,

- at least one exacerbation of AIP requiring hospitalization in a lifetime.

Exclusion criteria: previous myocardial infarction, heart failure of established (other than porphyria) etiology, severe heart valve diseases, congenital heart defects, past or active myocarditis, pacemaker, thyrotoxicosis or hypothyroidism (unless treated adequately), chronic advanced lung diseases, no consent to participate in the study.

Procedures performed:

1. Anamnesis and physical examination
2. Laboratory tests
   a) complete blood count, concentrations of sodium, potassium, creatinine, glucose, glycated hemoglobin, lipid profile, troponin T (hsTnT), creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB mass), NT-proBNP, C-reactive protein (hsCRP), cortisol, iron, ferritin, alanine aminotransferase (ALT) activity in serum,
   b) concentrations of metanephrine, normetanephrine, 3-methoxytyramine in plasma,
   c) concentrations of ALA and PBG in urine
3. Resting ECG examination
4. 24-hour Holter ECG monitoring
5. 24-hour blood pressure monitoring (ABPM)
   a) assessment of the average values of blood pressure during activity, at night and throughout the whole day
   b) assessment of diurnal blood pressure variability (nocturnal dipping)

6. Echocardiographic examinations performed according to the current recommendations of American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging included assessment of the following parameters:

a) cardiac chambers size, wall thickness and left ventricular mass
b) systolic (global, segmental) and diastolic function of both ventricles with traditional methods, using tissue Doppler imaging and speckle tracking techniques
c) heart valves structure and function
d) pericardial effusion.

Patients assessed during the exacerbations of AIP were re-examined in the remission phase.

Results

A total of 144 people were enrolled to the study. The final analysis included 70 patients in the remission of AIP and 70 participants in the control group. The assessment in both phases of AIP was performed in 36 patients.

The mean age of the studied groups was 39.5 years (range 18 to 63 years), 80% were women. The median number of prior AIP exacerbations was 5, and the highest number was 276. In comparison to the control group patients with AIP more often reported dyspnea ($p=0.002$), arterial hypertension ($p=0.039$) and treatment with beta-blockers ($p=0.004$).

During the exacerbations of AIP a significant increase in the concentrations of NT-proBNP ($p<0.001$), hsCRP ($p=0.030$), metanephrine ($p=0.009$) and normetanephrine ($p<0.001$) in blood was observed. Conversely, sodium and potassium concentrations decreased ($p<0.001$). There were no significant differences in the values of troponin, CK-MB mass, cortisol and glomerular filtration rate (eGFR). The abnormal concentrations of NT-proBNP (> 125 pg/ml) were detected in 69.4% of patients during the exacerbations of AIP and in 35.7% of patients in the remission. In the acute phases of AIP the concentrations of NT-proBNP were correlated negatively with the concentrations of sodium and positively with the concentrations of cortisol in blood. In comparison to the control group patients with AIP had higher concentrations of NT-proBNP ($p<0.001$), troponin T ($p<0.001$), creatinine ($p<0.001$), potassium ($p=0.001$), normetanephrine ($p<0.001$), total cholesterol ($p<0.001$) and high-density lipoproteins (HDL) ($p<0.001$). The values of HDL and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol correlated positively with the levels of PBG and ALA in urine.

During AIP exacerbations ST segment depression and/or T wave inversion and QT/QTc prolongation in ECG were more common than in the remission. Most of the changes resolved after treatment of the underlying disease. No significant differences in the ECG results were found between patients in the remission of AIP and the control group.

Holter ECG monitoring showed no influence of AIP on cardiac arrhythmias or atrioventricular conduction.

The acute phase of AIP was associated with a significant increase in the mean values of blood pressure: systolic (SBP) by 11.7 mmHg ($p<0.001$), diastolic (DBP) by 7 mmHg ($p<0.001$). They reached the threshold for the diagnosis of hypertension in 75% of patients. The correlations between changes in blood pressure and concentrations of normetanephrine in plasma were revealed. With the resolution of symptoms blood pressure decreased but it was significantly higher than in the control group ($p=0.009$ for SBP, $p=0.009$ for DBP). Chronic hypertension was diagnosed in 42 (60%) patients with AIP and in 23 (32.9%) participants in the control group. Independent factors associated with arterial hypertension were the increase in BMI and the history of paresis. The studied populations also differed in the 24-hour blood pressure profiles, mainly in a lower percentage of normal reduction of blood pressure during sleep (“dippers”) among patients with AIP ($p<0.001$).

Echocardiography showed an increase in left ventricular mass ($p=0.003$) and relative wall thickness ($p=0.046$) in some patients hospitalized due to AIP symptoms. Sodium concentrations correlated negatively with these changes. Left ventricular systolic function expressed as LVEF and mitral annular systolic velocity in TDI was slightly higher during exacerbations. There were no significant differences in other parameters of left ventricular systolic or diastolic function. Patients with AIP had higher left ventricular mass indices and relative wall thickness when compared with the control group ($p<0.001$). Left ventricular ejection fraction, global longitudinal strain and mitral annular plane systolic excursion were lower in patients with AIP ($p<0.001$). Differences also concerned selected parameters of left ventricular diastolic function (E', E/e' ratio, flow propagation velocity, isovolumic relaxation time, left atrial volume index).

Based on the clinical symptoms and echocardiography 6 out of 70 (8.6%) patients were diagnosed with heart failure with preserved LVEF (HFpEF). Two patients had heart failure with mildly reduced LVEF (HFmrEF).

Conclusions

1. During acute intermittent porphyria (AIP) exacerbations there is an increase in the concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and catecholamines in blood. The concentrations of sodium and potassium decrease. In most patients the levels of markers of myocardial injury, such as troponin T and CK-MB mass, do not differ significantly between episodes of exacerbations and the remission of AIP.
2. Despite the remission phase patients with AIP have higher concentrations of troponin T and NT-proBNP than the population without this disease with comparable values of BMI and demographic characteristics.
3. During AIP exacerbations some patients experience an increase in left ventricular mass and wall thickness. In most cases the cardiac function do not change significantly. If some abnormalities occur, they may be dynamic and improve with treatment. Heart failure biomarkers (NT-proBNP) seem to be the promising tools for monitoring of patient's condition.
4. In patients with AIP left ventricular hypertrophy is more common than in people of the same sex, with similar age and BMI and they have worse systolic and diastolic function of the left ventricle.
5. Cardiac arrhythmias are rare in AIP. The abnormalities in myocardial repolarization, including prolongation of QT/QTc intervals, may occur during the exacerbations of this disease.
6. In comparison to the population with similar characteristics (age, sex, BMI) patients with AIP have higher systolic and diastolic blood pressure, and its daily profile is more often disturbed. During exacerbations of AIP blood pressure increases, probably due to the release of catecholamines.
7. Patients with AIP are more likely to have some cardiovascular risk factors, such as hypertension and renal dysfunction, whereas the differences in the concentrations of total cholesterol result mainly from the higher levels of high density lipoproteins (HDL).
8. The clinical course of AIP and the values of biochemical markers of its activity are related to some changes in the cardiovascular system.

13. SPIS TABEL I RYCIN

13.1. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja porfirii w zależności od objawów i przebiegu klinicznego

Tabela 2. Wartości referencyjne wybranych parametrów laboratoryjnych

Tabela 3. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych grup

Tabela 4. Farmakoterapia stosowana w obydwu grupach przed włączeniem do badania

Tabela 5. Charakterystyka dotychczasowego przebiegu klinicznego AIP

Tabela 6. Częstość objawów klinicznych zgłaszanych przez uczestników badania

Tabela 7. Wyniki badań laboratoryjnych w zaostrzeniach i remisji AIP

Tabela 8. Zależności pomiędzy stężeniami NT-proBNP a wybranymi parametrami biochemicznymi

Tabela 9. Wyniki badań laboratoryjnych u chorych z remisją AIP i w grupie kontrolnej

Tabela 10. Zależności pomiędzy podwyższonymi stężeniami troponiny T a wybranymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi

Tabela 11. Zależności pomiędzy stężeniami ALA i PBG w moczu a wybranymi parametrami biochemicznymi u pacjentów z remisją AIP

Tabela 12. Wyniki badań EKG w okresach zaostrzeń i remisji AIP

Tabela 13. Wyniki badań EKG u pacjentów w czasie remisji AIP i w grupie kontrolnej

Tabela 14. Wyniki monitorowania EKG w okresach zaostrzeń i remisji AIP

Tabela 15. Wyniki monitorowania EKG u pacjentów z remisją AIP i w grupie kontrolnej

Tabela 16. Wyniki ABPM w okresach zaostrzeń i remisji AIP

Tabela 17. Wyniki ABPM w badanych grupach

Tabela 18. Wyniki jednoczynnikowej analizy zależności rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z AIP od danych klinicznych i laboratoryjnych

Tabela 19. Wyniki wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej badającej związki pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a danymi klinicznymi i wybranymi parametrami

Tabela 20. Wyniki badań echokardiograficznych w obydwu fazach AIP

Tabela 21. Zależności pomiędzy zmianą masy i wskaźnika masy lewej komory a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w trakcie zaostrzeń AIP

Tabela 22. Parametry echokardiograficzne u osób w remisji AIP i w grupie kontrolnej

13.2. Spis rycin

Rycina 1. Szlak syntezy hemu oraz wykaz porfirii według defektu enzymatycznego

Rycina 2. Porównanie surowicy krwi pacjentów w okresie zaostrzenia (strona prawa) i remisji AIP (strona lewa)

Rycina 3. Zestawienie barwy moczu pacjentki z zaostrzeniem AIP bez dostępu do światła (strona lewa) i po około 5-godzinnej ekspozycji (strona prawa)

Rycina 4. Algorytm diagnostyczny dysfunkcji rozkurczowej lewej komory u osób z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory

Rycina 5. Algorytm oceny stopnia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory

Rycina 6. Rozkład liczb zaostrzeń AIP w ciągu dotychczasowego życia

Rycina 7. Rozkład liczb zaostrzeń AIP w okresie ostatnich 12 miesięcy przed rekrutacją

Rycina 8. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniami NT-proBNP, sodu i kortyzolu

Rycina 9. Histogramy rozkładów eGFR wg wzoru MDRD w badanych grupach

Rycina 10. Histogramy rozkładów eGFR wg wzoru CKD-EPI 2021 w badanych grupach

Rycina 11. Częstość występowania nieprawidłowych wyników wybranych badań

Rycina 12. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego i frakcji HDL w surowicy a stężeniami ALA w moczu

Rycina 13. EKG 41-letniego mężczyzny w dniu wypisu ze szpitala po zaostrzeniu AIP

Rycina 14. Kontrolny zapis EKG pacjenta po 24 dniach w fazie remisji AIP

Rycina 15. EKG 24-letniej kobiety z długim odstępem QT/QTc w czasie zaostrzenia AIP

Rycina 16. Kontrolny zapis EKG pacjentki w czasie remisji AIP

Rycina 17. Porównanie dobowych profilów skurczowego ciśnienia tętniczego

Rycina 18. Porównanie dobowych profilów rozkurczowego ciśnienia tętniczego

Rycina 19. Wykresy korelacji pomiędzy zmianami wartości ciśnienia tętniczego i stężeń normetanefryny w osoczu w trakcie zaostrzeń AIP

Rycina 20. Wykres leśny ilorazów szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego dla wynikowego modelu regresji logistycznej

Rycina 21. Krzywa ROC dla proponowanego modelu ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z AIP

Rycina 22. Zestawienie grubości ścian, odkształcenia podłużnego mięśnia lewej komory oraz parametrów funkcji rozkurczowej w doplerze tkankowym u pacjentki w okresie zaostrzenia AIP (panele A, C, E) i po leczeniu (panele B, D, F)

Rycina 23. Badanie MRI serca u pacjentki z nietypowym bólem w klatce piersiowej. Panel A. Zwiększona grubość ściany przedniej i przegrody międzykomorowej (sekwencja cine); Panel B. Obrzęk mięśnia sercowego (sekwencja STIR – ang. *short tau inversion recovery*); Panele C i D. Prawidłowy obraz mięśnia sercowego po 7 tygodniach

Rycina 24. Wykryta przypadkowo skrzeplina w prawym przedsionku (panel A) powikłana zatorowością płucną potwierdzoną w angiografii metodą tomografii komputerowej (panel B)

Rycina 25. Badanie angiografii metodą tomografii komputerowej (rekonstrukcja objętościowa) obrazujące pojedynczą tętnicę wieńcową u 40-letniej kobiety z bólami w klatce piersiowej

PIŚMIENNICTWO

1. Crimlisk HL. The little imitator - porphyria: a neuropsychiatric disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 62(4): 319-28.

2. Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, i wsp. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. Compr Physiol. 2013; 3(1): 365-401.

3. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. Gastroenterology. 2019; 157(2): 365-81.e4.

4. Reuben A. Seeing purple. Hepatology. 2006; 43(6): 1403-9.

5. Sassa S. Gene-environmental interactions: Lessons from porphyria. Environ Health Prev Med. 2003; 7(6): 254-3.

6. Foran SE, Abel G. Guide to porphyrias. A historical and clinical perspective. Am J Clin Pathol. 2003; 119 Suppl: 86-93.

7. Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. Mol Genet Metab. 2019; 128(3): 164-77.

8. Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. Metabolites. 2014; 4(4): 977-1006.

9. Discombe G, D'Silva JL. Acute Idiopathic Porphyria. Br Med J. 1945; 2(4423): 491-3.

10. Bonkovsky HL. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005; 24-30.

11. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. J Clin Pathol. 2012; 65(11): 976-80.

12. Elder G, Harper P, Badminton M, i wsp. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inherit Metab Dis. 2013; 36(5): 849-57.

13. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. Scand J Clin Lab Invest. 2009; 69(5): 612-8.

14. Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, i wsp. Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease. Hum Mutat. 2016; 37(11): 1215-22.

15. Szlendak U, Bykowska K, Lipniacka A. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyria. Adv Clin Exp Med. 2016; 25(2): 361-8.

16. Lenglet H, Schmitt C, Grange T, i wsp. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. Hum Mol Genet. 2018; 27(7): 1164-73.

17. Gouya L, Ventura P, Balwani M, i wsp. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. Hepatology. 2020; 71(5): 1546-58.

18. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, i wsp. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med. 2014; 127(12): 1233-41.

19. Pearce VR, Payne B. Porphyria in the elderly: case reports. J Am Geriatr Soc. 1981; 29(7): 316-8.

20. Jaramillo-Calle DA, Martinez YA, Balwani M, i wsp. Porphyria attacks in prepubertal children and adolescents. Mol Genet Metab. 2021; 133(3): 242-9.

21. Song G, Li Y, Cheng C, i wsp. Structural insight into acute intermittent porphyria. FASEB J. 2009; 23(2): 396-404.

22. Puy H, Deybach JC, Lamoril J, i wsp. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. Am J Hum Genet. 1997; 60(6): 1373-83.

23. Hu Y, Li W, Kang N, i wsp. Identification and molecular analysis of 17 novel variants of hydroxymethylbilane synthase in Chinese patients with acute intermittent porphyria. Clin Genet. 2022; 101(1): 116-21.

24. Bustad HJ, Kallio JP, Vorland M, i wsp. Acute Intermittent Porphyria: An Overview of Therapy Developments and Future Perspectives Focusing on Stabilisation of HMBS and Proteostasis Regulators. Int J Mol Sci. 2021; 22(2): 675.

25. Whatley SD, Roberts AG, Elder GH. De-novo mutation and sporadic presentation of acute intermittent porphyria. Lancet. 1995; 346(8981): 1007-8.

26. Floderus Y, Shoolingin-Jordan PM, Harper P. Acute intermittent porphyria in Sweden. Molecular, functional and clinical consequences of some new mutations found in the porphobilinogen deaminase gene. Clin Genet. 2002; 62(4): 288-97.

27. de Rooij FWM, Kavelaars FG, Koole-Lesuis H, Wilson JHP. Evidence for an ancestral founder of the common R116W mutation in the hydroxymethylbilane synthase gene in acute intermittent porphyria in The Netherlands. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2009; 55(2): 64-9.

28. Paradisi I, Arias S. Marked geographic aggregation of acute intermittent porphyria families carrying mutation Q180X in Venezuelan populations, with description of further mutations. J Inherit Metab Dis. 2010; 33 Suppl 3: 455-63.

29. Cerbino GN, Gerez EN, Varela LS, i wsp. Acute intermittent porphyria in Argentina: an update. Biomed Res Int. 2015; 2015: 946387.

30. Ma L, Tian Y, Peng C, i wsp. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria. Intractable Rare Dis Res. 2020; 9(4): 196-204.

31. Farrell CP, Nicolas G, Desnick RJ, i wsp. ABCB6 polymorphisms are not overly represented in patients with porphyria. Blood Adv. 2022; 6(3): 760-6.

32. Peters TJ, Sarkany R. Porphyria for the general physician. Clin Med (Lond). 2005; 5(3): 275-81.

33. Wilson-Baig N, Badminton M, Schulenburg-Brand D. Acute hepatic porphyria and anaesthesia: a practical approach to the prevention and management of acute neurovisceral attacks. BJA Educ. 2021; 21(2): 66-74.

34. Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. Mol Genet Metab. 2019; 128(3): 219-27.

35. Ricci A, Di Pierro E, Marcacci M, Ventura P. Mechanisms of Neuronal Damage in Acute Hepatic Porphyrias. Diagnostics (Basel). 2021; 11(12): 2205.

36. Lithner F. Could attacks of abdominal pain in cases of acute intermittent porphyria be due to intestinal angina? J Intern Med. 2000; 247(3): 407-9.

37. Ma Y, Teng Q, Zhang Y, Zhang S. Acute intermittent porphyria: focus on possible mechanisms of acute and chronic manifestations. Intractable Rare Dis Res. 2020; 9(4): 187-95.

38. Slade C. Porphyria. Can Med Assoc J. 1949; 60(4): 392-5.

39. de Souza PVS, Badia B de ML, Farias IB, i wsp. Acute Hepatic Porphyria: Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. Front Neurosci. 2021; 15: 715523.

40. Cavanagh JB, Mellick RS. On the nature of the peripheral nerve lesions associated with acute intermittent porphyria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1965; 28(4): 320-7.

41. Kench JE, Ferguson FR, Graveson GS. Observations on three cases of acute porphyria. Lancet. 1953; 1(6770): 1072-3.

42. Hierons R. Changes in the nervous system in acute porphyria. Brain. 1957; 80(2): 176-92.

43. Litman DA, Correia MA. L-tryptophan: a common denominator of biochemical and neurological events of acute hepatic porphyria? Science. 1983; 222(4627): 1031-3.

44. Sylantiev C, Schoenfeld N, Mamet R, i wsp. Acute neuropathy mimicking porphyria induced by aminolevulinic acid during photodynamic therapy. Muscle Nerve. 2005; 31(3): 390-3.

45. Mustajoki P, Timonen K, Gorchein A, i wsp. Sustained high plasma 5-aminolaevulinic acid concentration in a volunteer: no porphyric symptoms. Eur J Clin Invest. 1992; 22(6): 407-11.

46. Jarrett A, Rimington C, Willoughby DA. Delta-Aminolaevulic acid and porphyria. Lancet. 1956; 270(6908): 125-7.

47. Lindberg RL, Martini R, Baumgartner M, i wsp. Motor neuropathy in porphobilinogen deaminase-deficient mice imitates the peripheral neuropathy of human acute porphyria. J Clin Invest. 1999; 103(8): 1127-34.

48. Percy VA, Shanley BC. Prophyrin precursors in blood, urine and cerebrospinal fluid in acute porphyria. S Afr Med J. 1977; 52(6): 219-22.

49. Ennis SR, Novotny A, Xiang J, i wsp. Transport of 5-aminolevulinic acid between blood and brain. Brain Res. 2003; 959(2): 226-34.

50. Kazamel M, Desnick RJ, Quigley JG. Porphyric Neuropathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Updated Management. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020; 20(12): 56.

51. Fraunberg M von UZ, Pischik E, Udd L, Kauppinen R. Clinical and biochemical characteristics and genotype-phenotype correlation in 143 Finnish and Russian patients with acute intermittent porphyria. Medicine (Baltimore). 2005; 84(1): 35-47.

52. Dixon N, Li T, Marion B, i wsp. Pilot study of mitochondrial bioenergetics in subjects with acute porphyrias. Mol Genet Metab. 2019; 128(3): 228-35.

53. Berger S, Stattmann M, Cicvaric A, i wsp. Severe hydroxymethylbilane synthase deficiency causes depression-like behavior and mitochondrial dysfunction in a mouse model of homozygous dominant acute intermittent porphyria. Acta Neuropathol Commun. 2020; 8(1): 38.

54. Dundee JW, McCleery WN, McLoughlin G. The hazard of thiopental anaesthesia in porphyria. Anesth Analg. 1962; 41: 567-74.

55. Roman W, Oon R, West RF, Reid DP. A case of acute intermittent porphyria treated successfully with zinc sulpate and chelation. Med J Aust. 1969; 1(12): 633-8.

56. Medenica R, Lazovic G, Huschart T, i wsp. Polypeptide levels increase during acute onset of hepatic porphyrias. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 1997; 43(1): 9-27.

57. Wahlin S, Harper P, Sardh E, i wsp. Combined liver and kidney transplantation in acute intermittent porphyria. Transpl Int. 2010; 23(6): e18-21.

58. Al-Samkari H, Patel AA, Schiano TD, Kuter DJ. Recurrence of Acute Intermittent Porphyria After Liver Transplantation. Ann Intern Med. 2019; 170(12): 904-5.

59. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood. 2012; 120(23): 4496-504.

60. Balwani M, Wang B, Anderson KE, i wsp. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology. 2017; 66(4): 1314-22.

61. Cappellini MD, Brancaleoni V, Graziadei G, i wsp. Porphyrias at a glance: diagnosis and treatment. Intern Emerg Med. 2010; 5 Suppl 1: 73-80.

62. Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A, i wsp. Acute porphyrias - A neurological perspective. Brain Behav. 2021; 11(11): e2389.

63. Nesbitt S. Acute porphyria. Journal of the American Medical Association. 1944; 124(5): 286-94.

64. Redeker AG. Atonic neurogenic bladder in porphyria. J Urol. 1956; 75(3): 465-9.

65. Kiloh LG, Nevin S. Acute porphyria with severe neurological changes. Proc R Soc Med. 1950; 43(12): 948-9.

66. Bonkovsky HL, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). Mol Genet Metab. 2019; 128(3): 213-8.

67. Duque-Serrano L, Patarroyo-Rodriguez L, Gotlib D, Molano-Eslava JC. Psychiatric Aspects of Acute Porphyria: a Comprehensive Review. Curr Psychiatry Rep. 2018; 20(1): 5.

68. Cederlöf M, Bergen SE, Larsson H, i wsp. Acute intermittent porphyria: comorbidity and shared familial risks with schizophrenia and bipolar disorder in Sweden. Br J Psychiatry. 2015; 207(6): 556-7.

69. Andersson C, Nilsson A, Bäckström T. Atypical attack of acute intermittent porphyria--paresis but no abdominal pain. J Intern Med. 2002; 252(3): 265-70.

70. Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. Medicine (Baltimore). 2005; 84(1): 48-60.

71. Buendía-Martínez J, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L, i wsp. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1): 106.

72. Simon A, Pompilus F, Querbes W, i wsp. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. Patient. 2018; 11(5): 527-37.

73. Thomas KE, Fletcher D, Mottahedeh M. Colon perforation secondary to porphyria. Ann R Coll Surg Engl. 2010; 92(7): 30-1.

74. Leonhardt KF. Cardiovascular disorders in acute intermittent porphyria (AIP). Wien Klin Wochenschr. 1981; 93(18): 580-4.

75. Markovitz M. Acute intermittent porphyria: a report of five cases and a review of the literature. Ann Intern Med. 1954; 41(6): 1170-88.

76. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. Hepatol Commun. 2019; 3(2): 193-206.

77. Edel Y, Mamet R, Cohen S, i wsp. The clinical importance of early acute hepatic porphyria diagnosis: a national cohort. Intern Emerg Med. 2021; 16(1): 133-9.

78. Schmidt GA, Corbridge TC. Appendicitis masquerading as acute porphyria. Crit Care Med. 1991; 19(3): 443-5.

79. Hollander CS, Scott RL, Tschudy DP, i wsp. Increased protein-bound iodine and thyroxine-binding globulin in acute intermittent porphyria. N Engl J Med. 1967; 277(19): 995-1000.

80. Latina A, Terzolo M, Pia A, i wsp. Acute Primary Adrenal Insufficiency after Hip Replacement in a Patient with Acute Intermittent Porphyria. Case Rep Endocrinol. 2018; 2018: 2353172.

81. Ponciano A, Carvalho JN, Gala D, i wsp. Pearls & Oy-sters: Guillain-Barré syndrome: An unusual presentation of acute intermittent porphyria. Neurology. 2020; 95(10): e1437-40.

82. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet. 2015; 8: 201-14.

83. Wang B. The acute hepatic porphyrias. Transl Gastroenterol Hepatol. 2021; 6: 24.

84. Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. Mol Genet Metab. 2019; 128(3): 320-31.

85. Kevelam SH, Neeleman RA, Waisfisz Q, i wsp. Acute intermittent porphyria-related leukoencephalopathy. Neurology. 2016; 87(12): 1258-65.

86. Stutterd CA, Kidd A, Florkowski C, i wsp. Expanding the clinical and radiological phenotypes of leukoencephalopathy due to biallelic HMBS mutations. Am J Med Genet A. 2021; 185(10): 2941-50.

87. Anderson KE, Desnick RJ, Stewart MF, i wsp. Acute Hepatic Porphyrias: „Purple Flags"-Clinical Features That Should Prompt Specific Diagnostic Testing. Am J Med Sci. 2022; 363(1): 1-10.

88. Tefferi A, Colgan JP, Solberg LAJ. Acute porphyrias: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 1994; 69(10): 991-5.

89. González Estrada A, García-Morillo S, Gómez Morales L, Stiefel García-Junco P. Chronic elevation of liver enzymes in acute intermittent porphyria initially misdiagnosed as autoimmune hepatitis. Int J Hepatol. 2011; 2011: 392049.

90. Abrahams A, Gavey CJ, Maclagan NF. A fatal case of acute porphyria with unusual features. Br Med J. 1947; 2(4521): 327-9.

91. Linder GC. Salt metabolism in acute porphyria; report of two cases. Lancet. 1947; 2(6479): 649-52.

92. Prunty FT. Sodium and chloride depletion in acute porphyria with reference to the status of adrenal cortical function. J Clin Invest. 1949; 28(4): 690-9.

93. Jud P, Hackl G, Reisinger AC, i wsp. Red urine and a red herring - diagnosing rare diseases in the light of the COVID-19 pandemic. Z Gastroenterol. 2022; 60(9): 1326-31.

94. Kumar S, Bhalla A, Sharma N, i wsp. Clinical, Biochemical Characteristics and Hospital Outcome of Acute Intermittent Porphyria Patients: A Descriptive Study from North India. Ann Indian Acad Neurol. 2017; 20(3): 263-9.

95. Halpern RM, Copsey HG. Acute idiopathic porphyria; report of a case. Med Clin North Am. 1946; 30: 385-96.

96. van Heyningen C, Simms DM. Acute intermittent porphyria presenting with a subarachnoid haemorrhage. Ann Clin Biochem. 2008; 45(6): 610-1.

97. Eilenberg MD, Scobile BA. Prolonged neuropsychiatric disability and cardiomyopathy in acute intermittent porphyria. Br Med J. 1960; 1(5176): 858-9.

98. Prunty FT. Acute porphyria: Some properties of porphobilinogen. Biochem J. 1945; 39(5): 446-51.

99. Good MG. Acute porphyria. Br Med J. 1948; 2(4575): 531.

100. Anderson KE, Lobo R, Salazar D, i wsp. Biochemical Diagnosis of Acute Hepatic Porphyria: Updated Expert Recommendations for Primary Care Physicians. Am J Med Sci. 2021; 362(2): 113-21.

101. Oosthuizen NM, Olivier J, Martins J, i wsp. Red-Brown Urine in a Patient with Chronic HIV Infection and Quadriparesis. Clin Chem. 2016; 62(9): 1181-4.

102. Neeleman RA, Wensink D, Wagenmakers MAEM, i wsp. Diagnostic and therapeutic strategies for porphyrias. Neth J Med. 2020; 78(4): 149-60.

103. Deacon AC, Elder GH. ACP Best Practice No 165: front line tests for the investigation of suspected porphyria. J Clin Pathol. 2001; 54(7): 500-7.

104. Watson CJ. Some recent studies of porphyrin metabolism and porphyria. Lancet. 1951; 1(6654): 539-42.

105. Di Pierro E, De Canio M, Mercadante R, i wsp. Laboratory Diagnosis of Porphyria. Diagnostics (Basel). 2021; 11(8): 1343.

106. Schoenfeld N, Mamet R. Individualized workup: a new approach to the biochemical diagnosis of acute attacks of neuroporphyria. Physiol Res. 2006; 55 Suppl 2: 103-108.

107. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ-aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. J Clin Pathol. 2014; 67(1): 60-5.

108. McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Screening for latent acute intermittent porphyria: the value of measuring both leucocyte delta-aminolaevulinic acid synthase and erythrocyte uroporphyrinogen-1-synthase activities. J Med Genet. 1982; 19(4): 271-6.

109. Weremowicz J. Disorders of porphyrin metabolism and porphyrinuria. Pol Arch Med Wewn. 1953; 23(5): 725-35.

110. Rose IS, Young GP, St John DJ, i wsp. Effect of ingestion of hemoproteins on fecal excretion of hemes and porphyrins. Clin Chem. 1989; 35(12): 2290-6.

111. Doss MO, Kühnel A, Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. Alcohol Alcohol. 2000; 35(2): 109-25.

112. Szlendak U, Lipniacka A, Bianketti J, i wsp. Porphobilinogen deaminase gene mutations in Polish patients with non-erythroid acute intermittent porphyria. Adv Clin Exp Med. 2015; 24(1): 63-8.

113. Whatley SD, Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. Ann Clin Biochem. 2013; 50(3): 204-16.

114. King PH, Bragdon AC. MRI reveals multiple reversible cerebral lesions in an attack of acute intermittent porphyria. Neurology. 1991; 41(8): 1300-2.

115. Yang Y, Chen X, Wu H, i wsp. A novel heterozygous mutation in the HMBS gene in a patient with acute intermittent porphyria and posterior reversible encephalopathy syndrome. Mol Med Rep. 2020; 22(1): 516-24.

116. Utz N, Kinkel B, Hedde JP, Bewermeyer H. MR imaging of acute intermittent porphyria mimicking reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Neuroradiology. 2001; 43(12): 1059-62.

117. Dobriner K, Strain WH, Guild H, Localio SA. The excretion of porphyrins in congenital porphyria. J Clin Invest. 1938; 17(6): 761-4.

118. Wider de Xifra EA, Batlle AM, Stella AM, Malamud S. Acute intermittent porphyria--another approach to therapy. Int J Biochem. 1980; 12(5–6): 819-22.

119. Baccino E, Lan Cheong Wah LS, Bressollette L, Mottier D. Cimetidine in the treatment of acute intermittent porphyria. JAMA. 1989; 262(21): 3000.

120. Savage MW, Reed P, Orrman-Rossiter SL, i wsp. Acute intermittent porphyria treated by testosterone implant. Postgrad Med J. 1992; 68(800): 479-81.

121. Winkler AS, Peters TJ, Marsden JT, i wsp. Erythropoietin treatment in the neuropsychiatric porphyrias. Clin Chim Acta. 2003; 338(1–2): 61-6.

122. Laiwah AC, Junor B, MacPhee GJ, i wsp. Charcoal haemoperfusion and haemodialysis in acute intermittent porphyria. Br Med J (Clin Res Ed). 1983; 287(6407): 1746-7.

123. Østergaard MGØ, Erlandsen EJ, Thomsen HH, Randers E. Peritoneal dialysis resulting in discontinuance of recurring attacks of acute intermittent porphyria: A case report. Semin Dial. 2022; 35(1): 93-5.

124. Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A, i wsp. Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971; 68(11): 2725-9.

125. Bissell DM. Treatment of acute hepatic porphyria with hematin. J Hepatol. 1988; 6(1): 1–7.

126. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. Am J Med. 2006; 119(9): 801.e19-24.

127. Siegert SWK, Holt RJ. Physicochemical properties, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous hematin: a literature review. Adv Ther. 2008; 25(9): 842-57.

128. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. Br J Haematol. 2017; 176(4): 527-38.

129. Daimon M, Susa S, Igarashi M, i wsp. Administration of heme arginate, but not hematin, caused anaphylactic shock. Am J Med. 2001; 110(3): 240.

130. Frei P, Minder EI, Corti N, i wsp. Liver Transplantation because of Acute Liver Failure due to Heme Arginate Overdose in a Patient with Acute Intermittent Porphyria. Case Rep Gastroenterol. 2012; 6(1): 190-6.

131. Dover SB, Moore MR, Fitzsimmons EJ, i wsp. Tin protoporphyrin prolongs the biochemical remission produced by heme arginate in acute hepatic porphyria. Gastroenterology. 1993; 105(2): 500-6.

132. Handschin C, Lin J, Rhee J, i wsp. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. Cell. 2005; 122(4): 505-15.

133. Gill L, Burrell S, Chamberlayne J, i wsp. Patient and caregiver experiences of living with acute hepatic porphyria in the UK: a mixed-methods study. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1): 187.

134. Gorchein A. Drug treatment in acute porphyria. Br J Clin Pharmacol. 1997; 44(5): 427-34.

135. Zhao L, Wang X, Zhang X, i wsp. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. Intractable Rare Dis Res. 2020; 9(4): 205-16.

136. Solares I, Tejedor M, Jericó D, i wsp. Management of hyponatremia associated with acute porphyria-proposal for the use of tolvaptan. Ann Transl Med. 2020; 8(17): 1098.

137. Schulenburg-Brand D, Stewart F, Stein P, i wsp. Update on the diagnosis and management of the autosomal dominant acute hepatic porphyrias. J Clin Pathol. 2022; 75: 537-543.

138. Menegueti MG, Gil Cezar AT, Casarini KA, i wsp. Acute intermittent porphyria associated with respiratory failure: a multidisciplinary approach. Crit Care Res Pract. 2011; 2011: 283690.

139. Marsden JT, Guppy S, Stein P, i wsp. Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. JIMD Rep. 2015; 22: 57-65.

140. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, i wsp. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. J Intern Med. 2018; 284(1): 78-91.

141. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, i wsp. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. Lancet. 2004; 363(9410): 705-6.

142. Lissing M, Nowak G, Adam R, i wsp. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria. Liver Transpl. 2021; 27(4): 491-501.

143. Balwani M, Sardh E, Ventura P, i wsp. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020; 382(24): 2289-301.

144. Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, i wsp. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. Liver Int. 2022; 42(1): 161-72.

145. Storjord E, Dahl JA, Landsem A, i wsp. Lifestyle factors including diet and biochemical biomarkers in acute intermittent porphyria: Results from a case-control study in northern Norway. Mol Genet Metab. 2019; 128(3): 254-70.

146. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. J Intern Med. 2003; 254(2): 176-83.

147. Vassiliou D, Lindén Hirschberg A, Sardh E. Treatment with assisted reproduction technologies in women with acute hepatic porphyria. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021; 100(9): 1712-21.

148. New GH, Hsu PY, Wu MH. Acute intermittent porphyria exacerbation following in vitro fertilization treatment. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016; 55(2): 281-4.

149. Baumann K, Kauppinen R. Penetrance and predictive value of genetic screening in acute porphyria. Mol Genet Metab. 2020; 130(1): 87-99.

150. Martin WJ, Heck FJ. The porphyrins and porphyria; a review of eighty-one cases. Am J Med. 1956; 20(2): 239-50.

151. Jeans JB, Savik K, Gross CR, i wsp. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. Am J Med Genet. 1996; 65(4): 269-73.

152. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol. 2015; 3(1): 17-26.

153. Sorensen AW, With TK. Persistent pareses after porphyric attacks. Acta Med Scand. 1971; 190(3): 219–22.

154. Baravelli CM, Aarsand AK, Sandberg S, Tollånes MC. Sick leave, disability, and mortality in acute hepatic porphyria: a nationwide cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1): 56.

155. Baumann K, Kauppinen R. Long-term follow-up of acute porphyria in female patients: Update of clinical outcome and life expectancy. Mol Genet Metab Rep. 2022; 30: 100842.

156. Andant C, Puy H, Bogard C, i wsp. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. J Hepatol. 2000; 32(6): 933-9.

157. Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, i wsp. Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study. J Intern Med. 2017; 282(3): 229-40.

158. Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, i wsp. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: A matched cohort study of 1244 individuals. J Intern Med. 2022; 291(6): 824-836.

159. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, i wsp. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999; 130(6): 461-70.

160. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, i wsp. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med. 2021; 385(19): 1737-49.

161. Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, i wsp. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of phaeochromocytoma. Ann Clin Biochem. 2013; 50(1): 62-9.

162. Baranowski R, Wojciechowski D, Kozłowski D, i wsp. Electrocardiographic criteria for diagnosis of the heart chamber enlargement, necrosis and repolarisation abnormalities including acute coronary syndromes. Experts' group statement of the Working Group on Noninvasive Electrocardiology and Telemedicine. Kardiol Pol. 2016; 74(8): 812-9.

163. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, i wsp. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019; 40(3): 237-69.

164. Williams B, Mancia G, Spiering W, i wsp. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021-104.

165. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, i wsp. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015; 28(1): 1-39.e14.

166. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, i wsp. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016; 17(12): 1321-60.

167. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, i wsp. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022; 23(2): e34-61.

168. Jaworski K, Wasilewski R, Szwed H, Windyga J, Dabrowski R. „Swollen heart" in the course of acute intermittent porphyria associated with severe hyponatraemia. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022; 23(12): e544.

169. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, i wsp. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021; 23(3): 352-80.

170. Tyagi A, Chawla R, Sethi AK, Bhattacharya A. Respiratory failure in acute intermittent porphyria. J Assoc Physicians India. marzec 2002; 50: 443-5.

171. Ghatak T, Azim A, Baronia AK, Poddar B. Cardiac calcification in acute intermittent porphyria. Ann Pediatr Cardiol. 2011; 4(2): 186-8.

172. Messas N, Willemain R, Bilger A, i wsp. Takotsubo syndrome triggered by acute intermittent porphyria attack: An unusual stressor for catecholamine-induced cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2016; 207: 28-30.

173. MacLeod JG, Grant IWB. Intermittent acute porphyria. Edinb Med J. 1953; 60(5): 232-46.

174. Saint EG, Curnow D, Paton R, Stokes JB. Diagnosis of acute porphyria. Br Med J. 1954; 1(4872): 1182-4.

175. Panwar RB, Setia VV, Gupta BK, Saksena HC. Echocardiographic Changes in Cases of Intermittent Acute Porphyria. Echocardiography. 1997; 14(3): 223-30.

176. Kordac V, Kozáková M, Martásek P. Changes of myocardial functions in acute hepatic porphyrias. Role of heme arginate administration. Ann Med. 1989; 21(4): 273-6.

177. Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, Wilder J. Acute Intermittent Porphyria: Current Perspectives And Case Presentation. Ther Clin Risk Manag. 2019; 15: 1443-51.

178. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i wsp. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42(36): 3599-726.

179. Pinelli A, Trivulzio S, Brenna S, Rossoni G. Plasma cardiac necrosis markers C-troponin I and creatine kinase, associated with increased malondialdehyde levels, induced in rabbits by means of 5-aminolevulinic acid injection. Pharmacology. 2009; 84(5): 314-21.

180. Marsden JT, Peters TJ. Rhabdomyolysis in a patient with acute intermittent porphyria. Ann Clin Biochem. 2004; 41(4): 341-3.

181. Kiew CK, Lam ASEL. Unexpected presentation of acute porphyria. BMJ Case Rep. 2021; 14(6): e241580.

182. García-Martul M, Santana-Cabrera L, Santos-Moyano Z, Sánchez-Palacios M. Rhabdomyolysis after correction of severe hyponatremia due to an attack of acute intermittent porphyria. Nefrologia. 2008; 28(5): 563-4.

183. Buzzetti E, Ventura P, Corradini E. Iron in Porphyrias: Friend or Foe? Diagnostics (Basel). 2022; 12(2): 272.

184. Rocha MEM, Dutra F, Bandy B, i wsp. Oxidative damage to ferritin by 5-aminolevulinic acid. Arch Biochem Biophys. 2003; 409(2): 349-56.

185. Seth AK, Badminton MN, Mirza D, i wsp. Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? Liver Transpl. 2007; 13(9): 1219-27.

186. Willandt B, Langendonk JG, Biermann K, i wsp. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. JIMD Rep. 2016; 25: 77-81.

187. Schutte CM, van der Meyden CH, van Niekerk L, i wsp. Severe porphyric neuropathy--importance of screening for porphyria in Guillain-Barré syndrome. S Afr Med J. 2015; 106(1): 44-7.

188. Koziołek M, Robaczyk M, Krzyzanowska-Swiniarska B. Late diagnosis of a severe attack of acute intermittent porphyria (AIP) - diagnostic dilemmas. Pol Arch Med Wewn. 2004; 112(3): 1101-6.

189. Chaudhry MR. Meningism, pericarditis/myocarditis - unrecognized manifestations of acute porphyria. J Pak Med Assoc. 1986; 36(9): 239-43.

190. Dean G. Porphyria. Br Med J. 1953; 2(4849): 1291-4.

191. Crouch RB, Herrmann GR. The electrocardiogram of acute porphyria. Am Heart J. 1955; 49(5): 693-5.

192. Gürses C, Durukan A, Sencer S, i wsp. A severe neurological sequela in acute intermittent porphyria: presentation of a case from encephalopathy to quadriparesis. Br J Radiol. 2008; 81(965): e135-140.

193. Black KS, Mirsky P, Kalina P, i wsp. Angiographic demonstration of reversible cerebral vasospasm in porphyric encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol. 1995; 16(8): 1650-2.

194. Albright LF, Brown FJ. Acute myocardial infarction associated with acute porphyria. Am Heart J. 1954; 47(1): 108-11.

195. Brugsch J. Angina pectoris and heart infarct in porphyria. Z Gesamte Inn Med. 1957; 12(20): 928-33.

196. Sterling K, Silver M, Ricketts HT. Development of porphyria in diabetes mellitus; report of three cases. Arch Intern Med (Chic). 1949; 84(6): 965-75.

197. Menawat AS, Panwar RB, Kochar DK, Joshi CK. Propranolol in acute intermittent porphyria. Postgrad Med J. 1979; 55(646): 546-7.

198. Ridley A, Hierons R, Cavanagh JB. Tachycardia and the neuropathy of porphyria. Lancet. 1968; 2(7570): 708-10.

199. Waldenstrom J, Haeger-Aronsen B. Different patterns of human porphyria. Br Med J. 1963; 2(5352): 272-6.

200. Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, Tschudy DP. Hematin therapy for acute porphyria. Medicine (Baltimore). 1979; 58(3): 252-69.

201. Hierons R. Acute intermittent porphyria. Postgrad Med J. 1967; 43(503): 605-8.

202. Asselbergs FW, Kremer Hovinga TK, Bouwsma C, van Ingen J. Acute intermittent porphyria as a cause of respiratory failure: case report. Am J Crit Care. 2009; 18(2): 180, 178-9.

203. Dhoble A, Patel MB, Abdelmoneim SS, i wsp. Relation of porphyria to atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2009; 104(3): 373-6.

204. Venerando A, Topi GC, Boldrini R. Electrocardiographic and phonocardiographic study of hepatic porphyria. Folia Cardiol. 1957; 16(3): 301-11.

205. Shah SS, Venugopal AR, Vaidya CH. Acute intermittent porphyria. A clinical and electrocardiographic study of 6 cases. J Postgrad Med. 1972; 18(3): 148-55.

206. Nabin A, Thapa LJ, Paudel R, Rana PVS. Acute intermittent porphyria with SIADH and fluctuating dysautonomia. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2012; 10(38): 96-9.

207. Mehta M, Rath GP, Padhy UP, i wsp. 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.

208. Tilbery CP, Sanvito WL, Espindola ES. Dysautonomic aspects of acute intermittent porphyria. Apropos of 6 cases. Arq Neuropsiquiatr. 1979; 37(2): 151-7.

209. Blom H, Andersson C, Olofsson BO, i wsp. Assessment of autonomic nerve function in acute intermittent porphyria; a study based on spectral analysis of heart rate variability. J Intern Med. 1996; 240(2): 73-9.

210. Méndez M, Parera V, Enríquez de Salamanca R, Batlle A. Amiodarone is a pharmacologically safe drug for porphyrias. Gen Pharmacol. 1999; 32(2): 259-63.

211. Rodríguez-Suárez S, García-Morillo S, Gómez-Morales L, i wsp. Variegate porphyria and atrial fibrillation: acute attack induced by propafenone. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012; 65(5): 485-6.

212. Beattie AD, Moore MR, Goldberg A, Ward RL. Acute intermittent porphyria: response of tachycardia and hypertension to propranolol. Br Med J. 1973; 3(5874): 257-60.

213. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. BMJ. 2000; 320(7250): 1647-51.

214. Kostrzewska E, Zienkiewicz K, Nosal S, Stachurska H. Acute intermittent porphyria and arterial hypertension. Pol Arch Med Wewn. 1991; 86(2): 84-7.

215. Agarwal V, Singhal N. Porphyria: An Uncommon Cause of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. J Pediatr Neurosci. 2019; 14(3): 137-9.

216. Zheng X, Liu X, Wang Y, i wsp. Acute intermittent porphyria presenting with seizures and posterior reversible encephalopathy syndrome: Two case reports and a literature review. Medicine (Baltimore). 2018; 97(36): e11665.

217. Pichler G, Martinez F, Fernandez C, Redon J. Unusual Case of Severe Hypertension in a 20-Year-Old Woman. Hypertension. 2015; 66(6): 1093-7.

218. Church SE, McColl KE, Moore MR, Youngs GR. Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. Nephrol Dial Transplant. 1992; 7(10): 986-90.

219. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. J Intern Med. 1994; 236(2): 169-75.

220. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, i wsp. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. J Inherit Metab Dis. 2018; 41(5): 809-17.

221. Bandyopadhyay M, Gupta BK, Panwar RB, i wsp. A study of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in cases of intermittent acute porphyria with hypertension: special reference to safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (enalapril) therapy. Indian Heart J. 2002; 54(6): 734.

222. Pulgar VM, Yasuda M, Gan L, i wsp. Sex differences in vascular reactivity in mesenteric arteries from a mouse model of acute intermittent porphyria. Mol Genet Metab. 2019; 128(3): 376-1.

223. Beal MF, Atuk NO, Westfall TC, Turner SM. Catecholamine uptake, accumulation, and release in acute porphyria. J Clin Invest. 1977; 60(5): 1141-8.

224. Wikberg A, Andersson C, Lithner F. Signs of neuropathy in the lower legs and feet of patients with acute intermittent porphyria. J Intern Med. 2000; 248(1): 27-32.

225. Masuda T, Ota R, Ando T, i wsp. False-positive accumulation of metaiodobenzylguanidine in a case with acute intermittent porphyria. Intern Med. 2011; 50(9): 1029-32.

226. Bravenboer B, Erkelens DW. Acute hypertension mimicking phaeochromocytoma as main presenting feature of acute intermittent porphyria. Lancet. 1989; 2(8668): 928.

227. Stewart MF, Croft J, Reed P, New JP. Acute intermittent porphyria and phaeochromocytoma: shared features. J Clin Pathol. 2007; 60(8): 935-6.

228. Kezdi P. Neurogenic hypertension in man in porphyria: transient hypertension and tachycardia caused by disruption of the carotid sinus; review of buffer nerve mechanism. AMA Arch Intern Med. 1954; 94(1): 122-30.

229. Laiwah AC, Macphee GJ, Boyle P, i wsp. Autonomic neuropathy in acute intermittent porphyria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985; 48(10): 1025-30.

230. Thachil J. Nitric oxide and the clinical manifestations of acute porphyria. Intern Med J. 2008; 38(9): 732-5.

231. Ricci A, Sandri G, Marcacci M, i wsp. Endothelial Dysfunction in Acute Hepatic Porphyrias. Diagnostics (Basel). 2022; 12(6): 1303.

232. Waxman AD, Berk PD, Schalch D, Tschudy DP. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency in acute intermittent porphyria. Ann Intern Med. 1969; 70(2): 317-23.

233. Larion S, Caballes FR, Hwang SI, i wsp. Circadian rhythms in acute intermittent porphyria - a pilot study. Eur J Clin Invest. 2013; 43(7): 727-39.

234. Pozo OJ, Marcos J, Fabregat A, i wsp. Adrenal hormonal imbalance in acute intermittent porphyria patients: results of a case control study. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 54.

235. Basiliere J, Newcomer AD. Primary aldosteronism associated with acute intermittent porphyria. Report of a case. N Engl J Med. 1971; 285(11): 595-8.

236. Farese RV, Karsh SJ, Bidot-López P. Acute intermittent porphyria associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion, hypokalemic alkalosis, and secondary hyperaldosteronism. South Med J. 1979; 72(9): 1201-3.

237. Schley G, Bock KD, Hocevar V, i wsp. Hypertension and tachycardia in acute intermittent porphyria. Klin Wochenschr. 1970; 48(1): 36-42.

238. James MF, Hift RJ. Porphyrias. Br J Anaesth. 2000; 85(1): 143-53.

239. Hsieh CH, Tsai HH, Lu TH, i wsp. Acute intermittent porphyria with peripheral neuropathy complicated by small-fiber neuropathy. Neuropathology. 2007; 27(2): 133-8.

240. Schoenfeld N, Mamet R, Mevasser R, Atsmon A. Experimental latent and acute porphyria in the non-fasted rat; preventive effect of propranolol. Scand J Clin Lab Invest. 1991; 51(8): 667-73.

241. Douer D, Weinberger A, Pinkhas J, Atsmon A. Treatment of acute intermittent porphyria with large doses of propranolol. JAMA. 1978; 240(8): 766-8.

242. Cinemre H, Korkmaz U, Alcelik A, i wsp. Safety of amlodipine use in patients with acute intermittent porphyria. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64(2): 246-7.

243. Anderson KE. Effects of antihypertensive drugs on hepatic heme biosynthesis, and evaluation of ferrochelatase inhibitors to simplify testing of drugs for heme pathway induction. Biochim Biophys Acta. 1978; 543(3): 313-27.

244. Goerz G, Bolsen K, Böhrer H, i wsp. Effects of clonidine in a primed rat model of acute hepatic porphyria. Arzneimittelforschung. 1997; 47(6): 731-3.

245. Lambrecht RW, Gildemeister OS, Williams A, i wsp. Effects of selected antihypertensives and analgesics on hepatic porphyrin accumulation: implications for clinical porphyria. Biochem Pharmacol. 1999; 58(5): 887-96.

246. Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64(5): 668-79.

247. Pallet N, Karras A, Thervet E, i wsp. Porphyria and kidney diseases. Clin Kidney J. 2018; 11(2): 191-7.

248. Lazareth H, Talbi N, Kamar N, i wsp. Kidney transplantation improves the clinical outcomes of Acute Intermittent Porphyria. Mol Genet Metab. 2020; 131(1–2): 259-66.

249. Attarian S, Yu C, Anderson KE, Friedman EW. Effects of hemin and hemodialysis in a patient with acute intermittent porphyria and renal failure. Blood Adv. 2017; 1(14): 915-7.

250. Szymańska-Chabowska A, Skoczyńska A, Chlebda E, Andrzejak R. Acute intermittent porphyria coexisting with chronic postinfectious renal failure. Pol Arch Med Wewn. 2004; 112(2): 953-9.

251. Ricci A, Guida CC, Manzini P, i wsp. Kidney Involvement in Acute Hepatic Porphyrias: Pathophysiology and Diagnostic Implications. Diagnostics (Basel). 2021; 11(12); 2324.

252. Takata T, Kume K, Kokudo Y, i wsp. Acute Intermittent Porphyria Presenting with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Accompanied by Prolonged Vasoconstriction. Intern Med. 2017; 56(6): 713-7.

253. Olivier P, Van Melkebeke D, Honoré PJ, i wsp. Cerebral vasospasm in acute porphyria. Eur J Neurol. 2017; 24(9): 1183-7.

254. Jericó D, Luis EO, Cussó L, i wsp. Brain ventricular enlargement in human and murine acute intermittent porphyria. Hum Mol Genet. 2020; 29(19): 3211-23.

255. Lazareth H, Poli A, Bignon Y, i wsp. Renal Function Decline With Small Interfering RNA Silencing Aminolevulinic Acid Synthase 1 (ALAS1). Kidney Int Rep. 2021; 6(7): 1904-11.

256. Marsden JT, Chowdhury P, Wang J, i wsp. Acute intermittent porphyria and chronic renal failure. Clin Nephrol. 2008; 69(5): 339-46.

257. Pallet N, Mami I, Schmitt C, i wsp. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. Kidney Int. 2015; 88(2): 386-95.

258. Schley G, Bock KD, Debusmann ER, i wsp. Kidney function in acute intermittent porphyria. Klin Wochenschr. 1970; 48(10): 616-23.

259. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. J Intern Med. 2000; 248(4): 319-25.

260. Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, i wsp. A Variant of Peptide Transporter 2 Predicts the Severity of Porphyria-Associated Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2017; 28(6): 1924-32.

261. Onozato ML, Tojo A, Kamijo A, i wsp. Tubulointerstitial nephritis associated with acute intermittent porphyria. Clin Nephrol. 2001; 55(2): 171-4.

262. Winkler AS, Marsden J, Deacon A, i wsp. Serum erythropoietin levels may be inappropriately low in the acute neuropsychiatric porphyrias. Clin Chim Acta. 2002; 317(1–2): 93-100.

263. Sardh E, Andersson DEH, Henrichson A, Harper P. Porphyrin precursors and porphyrins in three patients with acute intermittent porphyria and end-stage renal disease under different therapy regimes. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2009; 55(1): 66-71.

264. Unzu C, Sampedro A, Sardh E, i wsp. Renal failure affects the enzymatic activities of the three first steps in hepatic heme biosynthesis in the acute intermittent porphyria mouse. PLoS One. 2012; 7(3): e32978.

265. Lip GY, McColl KE, Goldberg A, Moore MR. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. BMJ. 1991; 302(6775): 507.

266. Linet MS, Gridley G, Nyrén O, i wsp. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. Am J Epidemiol. 1999; 149(11): 1010-5.

267. Sterling K, Silver M, Ricketts HT. Development of porphyria in diabetes mellitus: Report of Three Cases. Archives of Internal Medicine. 1949; 84(6): 965-75.

268. Forrest RD. Pathogenesis and treatment of acute intermittent porphyria. J R Soc Med. 1983; 76(9): 800-1.

269. Di Pierro E, Granata F. Nutrients and Porphyria: An Intriguing Crosstalk. Int J Mol Sci. 2020; 21(10): 3462.

270. Solares I, Izquierdo-Sánchez L, Morales-Conejo M, i wsp. High Prevalence of Insulin Resistance in Asymptomatic Patients with Acute Intermittent Porphyria and Liver-Targeted Insulin as a Novel Therapeutic Approach. Biomedicines. 2021; 9(3): 255.

271. Collantes M, Serrano-Mendioroz I, Benito M, i wsp. Glucose metabolism during fasting is altered in experimental porphobilinogen deaminase deficiency. Hum Mol Genet. 2016; 25(7): 1318-27.

272. Bylesjö I, Brekke OL, Prytz J, i wsp. Brain magnetic resonance imaging white-matter lesions and cerebrospinal fluid findings in patients with acute intermittent porphyria. Eur Neurol. 2004; 51(1): 1-5.

273. Storjord E, Dahl JA, Landsem A, i wsp. Systemic inflammation in acute intermittent porphyria: a case-control study. Clin Exp Immunol. 2017; 187(3): 466-79.

274. Andersson C, Bylesjö I, Lithner F. Effects of diabetes mellitus on patients with acute intermittent porphyria. J Intern Med. 1999; 245(2): 193-7.

275. Fernández-Cuartero B, Rebollar JL, Batlle A, Enriquez de Salamanca R. Delta aminolevulinate dehydratase (ALA-D) activity in human and experimental diabetes mellitus. Int J Biochem Cell Biol. 1999; 31(3–4): 479-88.

276. Abdulla MC. Acute Intermittent Porphyria and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Ann Indian Acad Neurol. 2020; 23(5): 711-2.

277. Muñoz-Santos C, Guilabert A, Moreno N, i wsp. The association between porphyria cutanea tarda and diabetes mellitus: analysis of a long-term follow-up cohort. Br J Dermatol. 2011; 165(3): 486-91.

278. De Matteis F. Hypercholesterolaemia and liver enlargement in experimental hepatic porphyria. Biochem J. 1966; 98(2): 23C-25C.

279. Whitelaw AG. Acute intermittent porphyria, hypercholesterolaemia, and renal impairment. Arch Dis Child. 1974; 49(5): 406-7.

280. Mustajoki P, Nikkilä EA. Serum lipoproteins in asymptomatic acute porphyria: no evidence for hyperbetalipoproteinemia. Metabolism. 1984; 33(3): 266-9.

281. Fernández-Miranda C, De La Calle M, Larumbe S, i wsp. Lipoprotein abnormalities in patients with asymptomatic acute porphyria. Clin Chim Acta. 2000; 294(1–2): 37-43.

282. Buchberg AM, Kinniburgh AJ. Induction of liver apolipoprotein A-IV mRNA in porphyric mice. Nucleic Acids Res. 1985; 13(6): 1953-63.

283. Schoenfeld N, Mamet R, Lurie Y, i wsp. The porphyrinogenic effect of simvastatin in experimental systems. Biomed Pharmacother. 1989; 43(2): 135-9.

284. Francesca G, Nicolli A, Colaiocco A, i wsp. Psychological Aspect and Quality of Life in Porphyrias: A Review. Diagnostics (Basel). 2022; 12(5): 1193.

285. Altintoprak AE, Ersel M, Bayrakci A. An unusual suicide attempt: a case with psychosis during an acute porphyric attack. Eur J Emerg Med. 2009; 16(2): 106-8.

286. Dos Santos ARR, De Albuquerque RR, Doriqui MJR, i wsp. Biochemical and hematological analysis in acute intermittent porphyria (AIP): a case report. An Acad Bras Cienc. 2013; 85(3): 1207-14.

287. Ackner B, Cooper JE, Gray CH, i wsp. Excretion of porphobilinogen and 5-aminolaevulinic acid in acute porphyria. Lancet. 1961; 1(7189): 1256-60.

288. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. Medicine (Baltimore). 1992; 71(1): 1-13.

289. Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S. Estimation and application of biological variation of urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in healthy individuals and in patients with acute intermittent porphyria. Clin Chem. 2006; 52(4): 650-6.