

3

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Presentación de un caso clínico y revisión del tema

*Adriana María González Lombana

*Lina María Ruiz Gómez

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente con Porfiria Intermitente Aguda y se hace una revisión corta y actualizada del tema, enfocado especialmente a los aspectos etiológicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico de laboratorio y tratamiento.

Palabras Clave: Porfiria Intermitente Aguda, PBG desaminasa, síntomas atípicos.

ABSTRACT

A case of a patient with an Acute Intermittent Porfiria is presented and a short and actualized revision about this topic is made, puntualizing its etiologic aspects, clinical manifestations, diagnosis from laboratory and treatment.

Key Words: Acute Intermittent Porfiria, PBG Desaminasa, atypical symptoms.

**Médica de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia S.A.*

Separatas: Carrera 43 #23-30 • Medellín, Colombia S.A.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son enfermedades metabólicas caracterizadas por deficiencias de enzimas específicas en la biosíntesis del grupo Heme; estas deficiencias no interfieren significativamente en el contenido del Heme a nivel celular. La síntesis del Heme es generalmente normal y puede estar aumentada en algunos pacientes con porfiria.

Tradicionalmente, las porfirias han sido divididas en Eritropoyéticas y Hepáticas, de acuerdo al lugar donde se produzcan excesivamente los precursores de Porphirina y las Porphirinas. Esta clasificación no es rígida ya que algunas tienen ambos rasgos: eritroides y hepáticos.

Las porfirias con síntomas neuro-visceral es son llamadas también porfirias agudas, y aquellas con foto-sensibilidad cutánea son llamadas porfirias cutáneas (1).

Las porfirias se clasifican en cuatro grupos:

- 1- Porfiria aguda intermitente: Autosómica dominante, sólo produce ataques agudos sin lesiones en piel.
- 2- Coproporfiria hereditaria: Autosómica dominante, produce ataque agudo con lesiones en piel (petequias).
- 3- Porfiria Variegata: Autosómica dominante; en un 73% se presenta con lesiones en piel (petequias solas), el 12% presenta ataque agudo y en un 15% ambos.
- 4- Porfiria por deficiencia de ácido aminolevulínico: Autosómica recesiva. Se presenta en cualquier edad y con ataque agudo severo, neuropatía o ambos. (2).

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años de edad, de sexo masculino, natural de Medellín y residente en Alejandría (Ant), de profesión ingeniero, el cual consultó el 29 de Enero de 1998 por historia de 3 días de evolución de pérdida de la fuerza muscular en miembros inferiores, la cual fue progresiva hasta comprometer miembros superiores. Además de dolor abdominal intenso tipo cólico acompañando su cuadro motor.

Cinco años atrás presentó un episodio caracterizado por debilidad marcada en miembros inferiores sólo al caminar de una semana de evolución; fue tratado con complejo B inyectable y hubo remisión de su cuadro.

No se encuentran antecedentes familiares relacionados con la enfermedad actual.

Al examen físico inicial se encontró un paciente consciente, orientado, tranquilo, sin síndrome de dificultad respiratoria y sin alteraciones en las cifras de los signos vitales. Desde el punto de vista neurológico se encontró pérdida de los reflejos osteotendinosos, sin reflejos patológicos, conservando la sensibilidad profunda y superficial. El paciente fue hospitalizado y en dos días evolucionó a una cuadriplejía flácida con cefaloplejía.

Se hizo el diagnóstico inicial de Síndrome de Guillian Barré.

Los exámenes mostraron:

1. Electromiografía: Polineuropatía motora axonal.
2. Porfobilinógeno en orina: positivo al quinto día del inicio de su cuadro clínico.

3. Punción lumbar normal.
4. Acido delta aminolevulínico en orina de 24 horas: 0.72 (VR 0.1-4.5 mg/lt).
5. Elisa para HIV, mercurio y plomo en orina, ionograma, anticuerpos heterófilos, y anticuerpos antinucleares negativos.

El control de porfobilinógeno en orina fue negativo a los 14 días de instalación del cuadro.

Durante todo el período de hospitalización que fue de 45 días se dió tratamiento con infusiones dextrosadas al 30%, protección gástrica con omeprazol y fisioterapia con movimientos pasivos.

Treinta días después se encontraron contracciones musculares proximales.

Seis meses después recuperó la fuerza muscular en miembros superiores, venciendo la gravedad y no la resistencia. En las extremidades inferiores sólo se encuentra movimiento del primer artejo bilateral.

Porfiria Intermitente Aguda

Se ha especulado que George III y el genio creativo Vincent Van Gogh padecieron esta enfermedad (2).

Esta patología ocurre en todas las razas, pero es más probable en Escandinavia, Irlanda y el Reino Unido. En la mayoría de los países europeos, la prevalencia es de 1-2 por 100.000 habitantes, siendo mayor en pacientes siquiátricos que en la población general, con una prevalencia de 210 por 100.000 habitantes en un estudio reciente hecho en los Estados Unidos (1).

La mayor parte del Heme se sintetiza en los eritroblastos de la médula ósea como grupo prostético de la hemoglobina. El hígado es el segundo sitio de importancia en la síntesis del Heme y las porfirinas (4). El defecto genético consiste en una deficiencia parcial (50%) de desaminasa de porfobilinógeno (PBG desaminasa), la enzima que convierte el porfobilinógeno (PBG) en uroporfirinógeno I. En el hígado, una deficiencia parcial de la enzima aumenta la actividad de la sintetasa de ALA, la capacidad de inducir a la misma, o los dos fenómenos a la vez; estos fenómenos se deben a la acción de fármacos y otros factores que producen aumento en la formación y la eliminación urinaria de ALA y de PBG. En el hígado disminuye la actividad de la PBG desaminasa, que también se manifiesta en eritrocitos, fibroblastos, linfocitos y células del líquido amniótico de los pacientes con porfiria.

En consecuencia existe el defecto enzimático, que metabólicamente no se expresa en otros tejidos fuera del hígado. La deficiencia de la enzima no siempre produce manifestaciones clínicas de porfiria aguda si no existen factores adquiridos adicionales, y sólo una tercera parte o menos de los individuos con el defecto genético experimentan alguna vez en su vida una crisis de porfiria (3).

A pesar de los avances importantes que se han obtenido sobre la base molecular, diagnóstico y manejo clínico de los pacientes y sus familias, la porfiria sigue siendo una enfermedad cuya combinación de síntomas atípicos dificultan su detección precoz, llevando al uso inapropiado de drogas contraindicadas que ensombrecen su pronóstico (1,2).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas se desarrollan sólo en una minoría de los pacientes con deficiencia de PBG desaminasa; estos síntomas son inespecíficos y están mediados por efectos sobre el sistema nervioso y raramente ocurren antes de la pubertad y en muy pocas ocasiones o nunca persisten o recurren en la vida adulta. Es más frecuente entre la segunda y tercera décadas de la vida (1,2).

El dolor abdominal es el síntoma más común, es severo, constante y en cualquier cuadrante. Otros síntomas son: náuseas, vómito, constipación, taquicardia, síntomas mentales como paranoia, desorientación, alucinaciones, ansiedad o insomnio. La taquicardia, hipertensión, inquietud, sudoración profusa y temblores son debidos a una hiperactividad simpática (1,2,3).

La neuropatía periférica es principalmente motora y aparece como resultado de la degeneración axonal. La debilidad comúnmente se inicia en los músculos proximales, con mayor compromiso de los brazos que las piernas. Los reflejos pueden estar poco afectados o pueden ser hiperactivos en etapas tempranas, pero usualmente están disminuidos o ausentes con el avance de la neuropatía. La paresia puede ser asimétrica y focal. La debilidad muscular puede progresar a parálisis respiratoria y muerte (1,2,3).

Un ataque de porfiria puede resolverse bastante rápido, el dolor abdominal dentro de unas pocas horas y la paresia dentro de unos pocos días. Aun la neuropatía avanzada es potencialmente reversible (2,3).

El ataque severo puede progresar a neuropatía motora simulando un síndrome de Guillian Barré (2).

Los pacientes pueden desarrollar hipertensión o falla renal crónica. Las Porfirias agudas pueden estar asociadas a incremento en el riesgo de un Carcinoma hepatocelular (2)

Factores precipitantes del ataque agudo

Las hormonas esteroideas endógenas son probablemente los factores más importantes. Esto se explica por la rareza de los síntomas y el exceso en la excreción de ALA y PBG antes de la pubertad, más frecuente en mujeres que en hombres, ataques premenstruales en mujeres y exacerbaciones después de la administración de preparaciones esteroideas sexuales (1,2).

Las hormonas endógenas primarias responsables de la expresión clínica de la Porfiria Intermitente Aguda no se conocen. Los metabolitos andrógenos, especialmente aquellos con una configuración 5 Beta, son potentes inductores de la ALA sintetasa hepática, tales como la progesterona.

Dentro de las drogas conocidas o fuertemente sospechosas de iniciar el ataque están los barbitúricos, los cuales incrementan la probabilidad de que la neuropatía periférica sea severa y de que la parálisis pueda ocurrir. Las benzodiazepinas han sido sospechosas, pero menos peligrosas, particularmente en pequeñas dosis. También están: antibióticos a base de Sulfas, Carbamazepina, Ácido Valproico, Alcohol, Danazol y otras.

Una dieta baja en calorías para reducir de peso es una causa, ya que la reducción en

la ingesta calórica y de carbohidratos puede aumentar la excreción urinaria de ALA incrementando los síntomas.

Los ataques agudos de porfiria también pueden ser precipitados por infecciones recurrentes y otras enfermedades y cirugías mayores. Esto debido a mecanismos que incluyen estrés metabólico, mala alimentación y producción de hormonas esteroideas (1,2,3).

Hallazgos de laboratorio

El aumento de la excreción urinaria de Porfobilinógeno confirma el diagnóstico de un ataque agudo. La excreción de PBG está en el rango de 50-200 mg/día, con una excreción de ALA cerca de la mitad de PBG. Los incrementos en ALA y PBG a menudo preceden a los ataques por algún tiempo. ALA y PBG son incoloras. La orina rojiza es debido al incremento de las porfirinas. Las porfirinas en fecales son usualmente normales o ligeramente incrementadas, lo que lo diferencia de otras porfirias (1,2,5).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico se dificulta si el paciente no tiene historia familiar de Porfiria, ya que la combinación de síntomas son atípicos. (1,2).

Un incremento transitorio en ALA y PBG y el regreso a una recuperación normal después, es más común en la Coproporfiria Hereditaria y Porfiria Variegata que en la Porfiria Intermitente Aguda (1).

La PBG desaminasa debería ser medida en los eritrocitos para confirmar el diagnóstico de la Porfiria Intermitente Aguda. Esta enzima puede ser deficiente en el hígado y

normal en algunas líneas de eritrocitos. Esta actividad en los eritrocitos es dependiente de la edad y la actividad de la enzima se puede incrementar si hay una proporción aumentada de eritrocitos jóvenes circulantes.

El "test" para medir PBG desaminasa en eritrocitos es particularmente útil como tamizaje en la familia de los pacientes con Porfiria Intermitente Aguda. En las familias la mayoría de los padres con deficiencia de enzima tiene ALA y PBG urinarios normal. El PBG urinario debería ser también medido durante el tamizaje de la familia, porque la enzima en el eritrocito puede ser incrementada fisiológicamente en infantes normales, por lo que los resultados obtenidos durante los primeros meses de vida son difíciles de interpretar (1,2).

El tamizaje positivo es confirmatorio pero si es negativo no excluye el ataque agudo (2).

Tratamiento

El ataque agudo generalmente requiere hospitalización para el tratamiento del dolor severo, náuseas y vómito; y para la administración de glucosa intravenosa y hematina.

Los analgésicos narcóticos se requieren usualmente para el dolor abdominal.

Las náuseas, vómito, ansiedad, inquietud, y otros síntomas intestinales responden bien a la Clorpromazina o Fenotiazinas. El Hidrato de Cloral puede ser usado para el insomnio. El Diazepam, en bajas dosis, es seguro si se requiere de un tranquilizante menor.

Los carbohidratos pueden ser dados en forma oral, tales como la sucrosa,

polímeros de sucrosa, o alimentos ricos en carbohidratos. Sin embargo, la ingestión oral puede ser mal tolerada y contribuir a la distensión y el íleus. Se usa la glucosa en forma intravenosa en dosis de 300 gms/día (3).

La hematina por vía intravenosa es más efectiva que la glucosa para reducir la excreción de precursores de porfirina y debería ser usada inicialmente porque su eficacia se reduce cuando el tratamiento se retarda. El daño neurológico severo y los síntomas agudos o crónicos es improbable que respondan a la hematina. La dosis recomendada es de 4 mgr/kg/día en infusión intravenosa, una o dos veces en el día, durante cuatro días.

Los Beta Bloqueadores pueden controlar la taquicardia y la hipertensión.

La respuesta al tratamiento se facilita al identificar y mejorar los factores

desencadenantes, como drogas perjudiciales y mejorar la nutrición (1,2,3).

Tratamiento de la recurrencia del ataque agudo

Los pacientes con excesiva pérdida de peso se deben estabilizar gradualmente.

La prevención de los ataques premenstruales con hormonas agonistas liberadoras de gonadotrofinas lleva a una menopausia precoz, con la consecuente osteoporosis (1,2).

Manejo del paciente y la familia

Los estudios familiares son esenciales para identificar los individuos con porfiria latente, para que así ellos puedan estar conscientes que deben evitar drogas y otros factores que precipiten el ataque agudo. La identificación de Porfiria latente en niños y adultos requiere métodos enzimáticos especializados, tales como el análisis de DNA (2). ■

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. Juan Guillermo Duque, Internista del Hospital Pablo Tobón Uribe, por su gentil colaboración en la revisión del artículo.

REFERENCIAS

1. Anderson, Karl E. The Porphyrias. En: William, J; Beaulermd, Ernest. Hematology, 4ª ed. 1996; pp 722-728.
2. Elder George H. Hift Richard J, Meissner Peter. The acute porphyria The Lancet, 1997; 349: 1613-17.
3. Meyer Urs A. Porfirias. En: Braunwald, Eugene; Isselbacher, Kurt; Petersdorf, Robert G; Wilson, Jean D; Martin, Joseph B; Fauci, Anthony Harrison: Principles of Internal Medicine. 14ª ed. México: International Edition 1996; pp 2152-2158.
4. Restrepo M, Alberto. Porfirias y metabolismo del Heme. En: Vélez A, Hernán; Borrero R, Jaime; Restrepo M, Jorge; Rojas M, William; Hematología-Fundamentos de Medicina, 3ª ed. Medellín: CIB 1987; pp 39-45.