



OBSERVACIÓN CLÍNICA

La porfiria aguda intermitente, un problema diagnóstico

Isabel Gázquez Sisteré^{a,*}, Karina Luján Mavila^b,
José Chordá Ribelles^a y Carlos Touzón López^a

^aServicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

^bServicio de Hematología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

Recibido el 26 de agosto de 2009; aceptado el 5 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Porfiria aguda intermitente;
Neuropatía;
Hiponatremia;
Secreción inadecuada de ADH

KEYWORDS

Acute intermittent porphyria;
Neuropathy;
Hyponatremia;
Inappropriate ADH syndrome

Resumen

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por dolor abdominal acompañado en muchas ocasiones de síntomas inespecíficos. Describimos el caso de una mujer de 24 años que presentó una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) junto con neuropatía motora y sensitiva debido a una crisis de PAI. La paciente acudió al servicio de urgencias por dolor abdominal presentando una exploración física y análisis normales. Posteriormente presentó un episodio de convulsiones generalizadas como consecuencia de hiponatremia por SIHAD, lo que llevó junto a la observación de orinas rojas al diagnóstico de PAI. En el intervalo que se tardó en disponer de hematina para el tratamiento la paciente presentó además hipertensión, taquicardia y neuropatía periférica de predominio motor con debilidad muscular. Revisamos brevemente las características clínicas y de laboratorio de esta enfermedad, resaltando la importancia de tener en consideración la PAI en el diagnóstico diferencial de patología gastrointestinal, hiponatremia o neuropatía para un reconocimiento rápido de esta entidad, iniciar el tratamiento específico con hemina de forma precoz y evitar complicaciones irreversibles. © 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Acute intermittent porphyria: A diagnostic dilemma

Abstract

Acute intermittent porphyria (AIP) is a rare condition characterized by abdominal pain and a wide range of nonspecific symptoms. We report the case of a 24-year-old woman with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) and motor and sensory neurological deficits due to an attack of acute porphyria. The patient presented to the emergency department with abdominal pain. The results of physical examination and laboratory investigations were normal. Two days after admission, the patient developed seizures as a result of hyponatremia due to SIADH, which, together with the observation of

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igazquez@arnau.scs.es (I. Gázquez Sisteré).

red urine, led to the diagnosis of AIP. Before hematin was available, the patient developed autonomic instability and peripheral neuropathy with muscular weakness.

We briefly review the clinical and laboratory features of this syndrome and emphasize the importance of its inclusion in the differential diagnosis of gastrointestinal diseases, hyponatremia and neuropathy. Prompt recognition of this entity and early specific treatment with haem arginate are important to prevent irreversible complications.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El dolor abdominal es un motivo de consulta habitual, de difícil diagnóstico en muchas ocasiones. La porfiria aguda intermitente (PAI) es una entidad poco frecuente que se caracteriza por crisis de dolor abdominal, alteraciones psiquiátricas y afectación neurológica; además, en un inicio puede presentarse con pocos síntomas acompañantes lo que hace el diagnóstico precoz difícil. En muchos casos el diagnóstico se demora durante años lo que puede llevar a realizar tratamientos inadecuados y así probablemente se aumenta la morbilidad y la utilización de recursos médicos innecesarios^{1,2}.

Describimos el caso de una paciente que después de haber consultado en varias ocasiones por dolor abdominal es diagnosticada después de presentar una crisis comicial secundaria a hiponatremia y afectación neurológica grave.

Caso clínico

Mujer de 27 años que refería unos episodios de dolor abdominal en hemiabdomen inferior de 2 años de evolución sin otros antecedentes personales y familiares de interés. Ingresó en el servicio de ginecología, tras acudir al hospital en 3 ocasiones en 2 días sucesivos, por dolor en hemiabdomen inferior con náuseas y vómitos. La exploración física era normal y en las pruebas complementarias destacaba una Rx simple de tórax y abdomen y una ecografía abdominal normales; el hemograma, glucemia, función renal, amilasa, sodio y potasio en plasma también eran normales. A las 48 h del ingreso presentó una crisis comicial tónicoclónica, en las pruebas complementarias en ese momento destacaba un sodio plasmático de 113 mEq/l, una osmolaridad plasmática de 254 mOsm/kg, un sodio urinario de 182 mEq/l y una osmolaridad urinaria de 439 mOsm/kg, con lo que se sospechó un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Las cifras de sodio en plasma se corrigieron progresivamente con restricción líquidos y perfusión suero salino hipertónico. Además se realizó sondaje vesical con lo que se detectó la presencia de orinas rojas; esto junto con la presencia de SIADH, cifras elevadas de tensión arterial, taquicardia, hipotensión ortostática, mareos y ansiedad que presentó después de la crisis comicial llevó a la sospecha clínica de PAI. Se determinaron las porfirinas en orina: porfirinas totales 2349 µg/24 h (valores normales [vn] < 200), ácido delta amino levulínico (ALA) 65,5 mg/24 h (vn < 7), porfobilinogeno 110 mg/24 h (vn < 3,4) y uroporfirina 727 µg/24 h (vn < 33). En el tiempo de espera (3 días) desde la sospecha diagnóstica hasta la llegada de tratamiento solicitado consistente en arginato

de hemina la paciente presentó también neuropatía motora progresiva con tetraparesia, calambres, parestesias y dolor neuropático en extremidades, además de afectación de pares craneales con disfonía y disfagia. Durante este periodo se realizó tratamiento con suero glucosado, beta bloqueantes y cimetidina i.v. sin mejoría clínica de los síntomas neurológicos. Una vez iniciado el tratamiento con hemina la paciente se estabilizó y se trasladó a un centro de neurorehabilitación durante 6 meses con buena evolución clínica, actualmente realiza una vida normal y marcha sin ayuda. La paciente ha seguido presentando crisis frecuentes con dolor abdominal y en extremidades inferiores y elevación de porfirinas en orina que han obligado en un inicio a tratamiento semanal con hemina y posteriormente bisemanal hasta la actualidad.

Discusión

La PAI es una enfermedad genética bien definida autosómica dominante con una penetrancia del 10%. La prevalencia de portador genético se estima en 1/10.000 habitantes, pero la prevalencia de casos es solo de 1–5/100.000 habitantes. Aunque existen acúmulos geográficos como los descritos en el norte de Suecia, Gran Bretaña y, en España, en la región de Murcia³.

La PAI resulta de la mutación en el gen que codifica la enzima hidroximetilbilano-sintetasa, antes conocida como porfobilinogeno (PBG) deaminasa. Lo que causa una disminución de la actividad de este tercer enzima en la cadena de biosíntesis del grupo hemo. La mayoría de personas heterocigotos para este gen presenta un estado de porfiria latente con ausencia de manifestaciones clínicas. La metamorfosis de la PAI de proceso latente a síndrome clínico que puede llegar a comprometer la supervivencia del individuo es una característica importante de esta enfermedad. Aunque en nuestro caso no pudimos evidenciar ningún factor desencadenante los ataques agudos son precipitados con frecuencia por fármacos porfiriogénicos, tabaco, alcohol, estrés, una dieta pobre en calorías o cambios hormonales cíclicos en las mujeres^{4,5}. Estos factores promueven un aumento de la producción del grupo hemo mediante la activación de la enzima ALA-sintetasa (enzima limitante de la biosíntesis del grupo hemo), lo que dispara la actividad del circuito y ocasiona un acumulo de los precursores de las porfirinas como el ALA y el PBG que se eliminan por la orina y las heces y que al acumularse en los tejidos producen la clínica.

Los ataques agudos son raros antes de la pubertad y después de los 50 años. La PAI es más frecuente en mujeres y las recaídas ocurren en muchas ocasiones en el periodo

premenstrual y en el embarazo. El síntoma más frecuente de la PAI es el dolor neuropático abdominal que se presenta en el 90% de los pacientes, y constituye el primer síntoma en el 85% de las ocasiones. El dolor, suele ser difuso y se acompaña con frecuencia de náuseas, vómitos, distensión, estreñimiento y en ocasiones de diarrea. Otras manifestaciones son consecuencia de la afectación del SNC periférico y autónomo; presentándose en el primer caso con fenómenos convulsivos, trastornos de la conciencia y del comportamiento. Entre los síntomas disautonómicos se observan: taquicardia, hipertensión y con menos frecuencia fiebre, diaforesis o confusión. Es frecuente la presencia de neuropatía periférica motora aunque también puede haber afectación sensitiva^{6,7}. La debilidad muscular puede progresar a tetraparesia y parálisis respiratoria y bulbar, y debe realizarse el diagnóstico diferencial con el síndrome de Guillain-Barré^{8,9}. Las convulsiones pueden ser también consecuencia de la hiponatremia, esta se ha atribuido a pérdidas gastrointestinales o renales de sodio, es menos frecuente que sea consecuencia de una secreción inadecuada de ADH por afectación hipotalámica. En la patogenia del SIADH se ha postulado un efecto directo de las porfirinas sobre el núcleo supraóptico que produce una liberación de ADH al torrente sanguíneo. Se ha observado vacuolización de las neuronas del núcleo supraóptico como signo patológico de esta afectación tóxica o de estímulo neuronal en pacientes con SIADH y PAI^{10,11}.

La rapidez en el diagnóstico de la PAI es vital, ya que el retraso del tratamiento puede resultar en lesiones neurológicas irreversibles e incluso puede llegar a producir la muerte en casos graves. El diagnóstico debe ser considerado en cualquier paciente con síntomas sugestivos, sobre todo con dolor abdominal en el que la evaluación clínica no sugiera otra causa. La demostración del exceso de ALA y PBG en la orina son suficientes para el diagnóstico¹². El PBG urinario está aumentado de forma significativa en los ataques agudos de PAI, de tal forma que la ausencia del este incremento en el momento de la crisis excluye la enfermedad. Otras determinaciones como los niveles de porfirinas en sangre y heces (pueden ser normales o estar ligeramente aumentados) y el descenso de los niveles intraeritrocitarios de la enzima PBG deaminasa no son necesarias en un primer momento⁴. Se recomienda la determinación de la actividad del enzima y estudio genético para la identificación de los familiares asintomáticos pero con riesgo de padecer la enfermedad. Una actividad del 50% de la porfobilinogeno deaminasa eritrocitaria ayuda a confirmar el diagnóstico de PAI en pacientes con aumento del PBG.

Las estrategias terapéuticas en los episodios agudos de PAI son limitadas, el tratamiento es principalmente de soporte. Primero hay que identificar y evitar los factores desencadenantes, mantener una adecuada ingesta de carbohidratos y administrar glucosa al 10% i.v. (300–500 g/d). El propanolol puede ser útil para tratar los síntomas de hiperactividad adrenérgica. Las convulsiones son difíciles de tratar, ya que casi todos los antiepilépticos pueden desencadenar un ataque, siendo relativamente seguros la gabapentina, la vigabatrina y las benzodiazepinas¹². Actualmente, el tratamiento de elección de las crisis de PAI es la administración de hemina iv (3–4 mg/kg/d durante 4 días), que suprime la actividad hepática de la ALA sintetasa, lo que produce una

disminución de la producción de porfirinas (ALA y PBG), un descenso que se detecta ya horas después de su administración, aunque esto no necesariamente predice la respuesta clínica¹³. La mayoría de pacientes mejoran en 2–4 días, y puede frenarse la evolución de la neuropatía, aunque la recuperación puede tardar meses. La hemina no se ha demostrado útil para el tratamiento de los síntomas crónicos entre los ataques¹³. En caso de ataques cíclicos estos pueden prevenirse con la administración semanal o quincenal de hemina¹⁴. También se ha propuesto el tratamiento con cimetidina, como alternativa en los casos en los que no se dispone de hemina de forma inmediata¹⁵; en nuestro caso, este tratamiento no se demostró eficaz con una progresión de la enfermedad hasta que fue posible la administración de hemina. Asimismo, en mujeres con incidencia elevada de crisis durante la fase luteínica de ciclo menstrual se ha descrito la eficacia de la utilización de la hormona liberadora de la hormona luteinizante durante los primeros días del ciclo para evitar las crisis¹⁶.

En resumen, el diagnóstico de PAI debe considerarse en pacientes que después de la pubertad consultan de forma repetida por dolor abdominal sin causa razonable. Por desgracia aún hoy en día los facultativos tardan en reconocer los síntomas y como consecuencia el tratamiento apropiado se retrasa. El diagnóstico puede ser rápidamente confirmado con la demostración de porfirinas en orina y el tratamiento con hemina debe iniciarse lo antes posible para evitar una evolución fatal o lesiones neurológicas irreversibles.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gómez José A, Campos Blanco J, Pérez Fijo JL, Pérez Galisteo MJ, Rabadán Bujalance F. Porfiria. Diagnóstico diferencial en dolor abdominal. *An Med Interna*. 2003;20:327–8.
- Bustamante M, Moll JL, Sarrión JV, Berenguer J. Porfiria aguda intermitente: una posible causa de dolor abdominal. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:497–500.
- Fernández-Barreiro A, Carmena Rodríguez R, Martínez Hernández P. La porfiria aguda intermitente en la región de Murcia. *Neurología*. 1993;8:99–104.
- Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *Br Med J*. 2000;320:1451–647.
- Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:1–13.
- Obón-Azuara B, Gutiérrez-Cía I, Villanueva-Anadón B, Millastre-Bocos E. Manifestaciones neurológicas asociadas a Porfiria aguda intermitente. *Rev Neurol*. 2006;43:378–9.
- Stein JA, Tschudy DP. Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49:1–16.
- Ridao N, Vallés M, Vidal J. Porfiria aguda intermitente. A propósito de un caso y revisión. *Rehab (Madrid)*. 2007;41(Supl I):129.
- Kuo HC, Lee MJ, Chuang WL, Huang CC. Acute intermittent porphyria with peripheral neuropathy: a follow-up study after hematin treatment. *J. Neurol Sci*. 2007;260:231–5.
- López Montes A, Lorenzo I, Pérez Martínez J. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y porfiria. *Nefrología*. 2004;24:85–8.

11. Tschudy DP, Valsamis M, Magnussen R. Acute intermittent porphyria: clinical and selected research aspects. *Ann Intern Med.* 1975;83:851–64.
12. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439–50.
13. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet.* 1989;333:1295–7.
14. Lamon JM, Frykholm BC, Bennett M, Tschudy DP. Prevention of acute porphyric attacks by intravenous haematin. *Lancet.* 1978;312:492–4.
15. Cherem JH, Malagon J, Nellen H. Cimetidine and acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med.* 2005;143:694–5.
16. De Block CE, Leeuw IH, Gaal LF. Premenstrual attacks of acute intermittent porphyria: hormonal and metabolic aspects—a case report. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:50–4.