



# Porfiria: Reporte de un caso

Nancy Manrique Asto<sup>1</sup>, Fernando Aguilar Llanos<sup>1</sup>

---

## RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 22 años con un cuadro de dolor abdominal intermitente intenso que se acompaña de taquicardia, sudoración, hipertensión arterial, dificultad para deambular y dolores musculares por presencia de neuropatía. Después de múltiples estudios se sospecha de porfiria al observar el cambio de color de la orina tras ser expuesta a la luz durante horas y se confirma el diagnóstico con exámenes auxiliares como porfobilinógeno en orina. Se plantea que este ataque agudo de porfiria aguda intermitente se debió al uso reciente de estrógenos como método anticonceptivo. Dicha patología es infrecuente, lo que hace difícil su diagnóstico.

**Palabras clave:** Porfiria aguda intermitente. Porfobilinógeno.

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

## INTRODUCCIÓN

Las porfirias agudas son un grupo de enfermedades metabólicas que se presentan por alteración enzimática que altera el metabolismo del grupo Hem, existen algunas variedades: porfiria aguda intermitente (como en el caso descrito), porfiria variegata y coproporfirina<sup>1</sup>.

Las manifestaciones clínicas presentadas son inespecíficas, van desde dolor abdominal como el síntoma más frecuente, hasta alteraciones neurológicas como neuropatía, disfunción autonómica y alteraciones endocrinológicas como SIHAD. Muchas veces no es tan simple llegar al diagnóstico<sup>2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer procedente de Lima, de 21 años de edad, estudiante, soltera, sin antecedentes personales o familiares de importancia, sin viajes recientes en los últimos meses, con inicio de método anticonceptivo (valerato de estradiol/enantato de noretisterona) intramuscular hace tres semanas. Ella refiere presentar un tiempo de enfermedad de aproximadamente dos semanas que inicia con dolor abdominal difuso de moderada intensidad que no cedía con analgésicos, con dos ingresos por emergencia e incluso con evaluación por cirugía por probable abdomen quirúrgico. Durante la última semana el dolor abdominal se acompaña de palpitaciones, sudoración, mialgia generalizada y dificultad para deambular.

Al examen físico de ingreso se encontró una presión arterial de 150/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 135 latidos por minuto, sudoración profusa en abdomen, dolor a la palpación profunda difuso no localizado, debilidad muscular de tipo proximal, e hipereflexia.

La Tabla 1 muestra los análisis auxiliares de laboratorio. La muestra para examen de orina no presentó alteraciones, sin embargo, al dejarla por aproximadamente 10 horas expuesta a los rayos del sol cambio de color claro a uno rojizo (ver Figura 1).

**Tabla 1.** Exámenes de laboratorio.

Hemoglobina:	12 mg/dl
Leucocitos:	7 500 cel/mm <sup>3</sup>
Plaquetas:	200 000 cel/mm <sup>3</sup> .
Urea:	10 mg/dl
TGO:	53 U/l
TGP:	58 U/l
FA:	234 mg/dl
DHL:	327 mg/dl
Calcio:	8,9 mg/dl
VSG:	11 mg/dl
CPK total:	0,52 U/l
TSH:	1,8 µU/ml
Sodio:	128 mmol/L
Las pruebas VDRL, VIH, HBs Ag no reactivas.	
Determinación de plomo en sangre: 2,34 (< de 20) µg/dl	



**Figura 1.** La excreción de ALA se incrementa en menor medida que PBG. Su medición no es esencial para establecer el diagnóstico de Porfiria, pero a menudo se combina con el de PBG y puede ser útil para la diferenciación de otras causas de dolor abdominal.

Ecografía abdominal: Hígado, páncreas y bazo de características normales, sin evidencia de masas ni líquido libre.

Tomografía: Hígado de tamaño y forma habitual. No se observa imagen hipodensa con captación periférica de contraste en el segmento VII, sugerente de hemangioma hepático, resto de estructuras dentro de lo normal, presencia de ganglios de aspecto reactivo en fosa iliaca derecha. Electromiografía: polirradiculopatía axonal con signos de actividad.

Con la historia clínica y los exámenes de laboratorio (ver Tabla 2) se hace el diagnóstico de porfiria aguda intermitente. Se inicia hidratación con dextrosa al 10 %, manejo del dolor y propanolol para el control de la disautonomía, se realiza el trámite correspondiente para la compra de Hematina.

**Tabla 2.** Análisis de laboratorio confirmatorios de la enfermedad.

Porfobilinógeno (orina): 54,9 (valores normales: 0,0 - 3,40) mg/24h
Acido delta-aminolevulínico: 40,3 (valores normales: 1,50 - 7,50) mg/24h

A continuación, haremos una revisión de los principales aspectos patogénicos, clínicos, diagnósticos y de tratamiento específico de la enfermedad.

### DISCUSIÓN

La porfiria es una enfermedad metabólica hereditaria rara debido a una deficiencia de la hidroximetilbilano sintasa (HMBS) en la biosíntesis del grupo Hem. La prevalencia de portador genético se estima en 1/10 000 habitantes, pero la prevalencia de casos es solo de 1 a 5 por cada 100 000 habitantes<sup>3</sup>.

La porfiria se manifiesta después de la pubertad con crisis neuropsiquiátricas ocasionales asociados con la acumulación de precursores de porfirina tales como el ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) que se liberan desde el hígado a la circulación<sup>1</sup>.

Varios factores exógenos y endógenos inducen la biosíntesis del grupo Hem a través de la activación directa o indirecta de ALA sintasa. En los pacientes con AIP con deficiencia hereditaria de HMBS, esto resulta en la acumulación de precursores de porfirina neurotóxicos (ALA y PBG) en los tejidos y la circulación que dan las manifestaciones clínicas<sup>4</sup>. El Hem es el producto final de la vía biosintética Hem, regula la transcripción de ALA sintasa a través de retroalimentación negativa lo cual disminuiría los niveles de los precursores; por lo tanto, se puede utilizar en el tratamiento de un ataque agudo<sup>4</sup>.

### Manifestaciones

La mayoría de los ataques agudos se manifiestan como una combinación de dolor abdominal, síntomas mentales leves y disfunción autonómica que se presenta con taquicardia, hipertensión, y sudoración. Pueden desarrollar neuropatía periférica y encefalopatía severa si procede un ataque agudo<sup>5</sup>. Por lo general, los ataques agudos se desencadenan tanto por factores endógenos y exógenos, tales como ciertos medicamentos, alcohol, infecciones, baja ingesta calórica, o cambios en las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual o el embarazo. Todos estos factores inducen la síntesis de Hem, ya sea directamente o indirectamente a través de la activación de ALA sintasa en el hígado que resulta en la acumulación de porfirina y sus precursores en los tejidos y la circulación<sup>5</sup>. La progesterona es conocida por ser un potente inductor de la ALA sintasa, los ataques cíclicos ocurren principalmente en fase premenstrual, cuando los niveles de estrógeno y progesterona fluctúan más, y por lo general se resuelven durante la menstruación temprana. La variación individual en el metabolismo de la progesterona puede jugar un papel en las manifestaciones clínicas de la porfiria, las actividades de citocromo-P450 en el hígado también varían individualmente y puede resultar en un nivel anormal o la relación de las hormonas sexuales que afectan el mecanismo de retroalimentación para hipotálamo<sup>6</sup>. En este caso la paciente inició el uso de progestágenos como método anticonceptivo y consideramos que ese fue el factor desencadenante.

El exceso de ALA es la causa de daño neuronal y podría ser responsable de la neuropatía y la encefalopatía y disfunción autonómica a través de múltiples mecanismos. Los resultados de datos experimentales y clínicos respaldan la neurotoxicidad directa de ALA, así como la modificación de  $\gamma$ -aminobutírico ácido (GABA) sistema adrenérgico, debido a la similitud estructural de ALA y GABA/ glutamato, y la formación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno de ALA puede jugar un papel en la patogénesis de un ataque agudo<sup>7</sup>.

Los criterios clínicos de un ataque agudo incluyen la naturaleza paroxística de los síntomas de dolor abdominal o de espalda asociados con uno o más signos de disfunción autonómica, hiponatremia,

debilidad muscular, o los síntomas mentales. Ante la sospecha, se debe dosar porfobilinógeno (PBG).

Las concentraciones de PBG en orina son al menos diez veces el límite superior de la normalidad dentro de la semana de la aparición de los síntomas<sup>3</sup>. En estas concentraciones, las muestras de orina pueden presentar un color rojo parduzco al estar de pie, o la orina puede ser de este color cuando está fresca, pero esta coloración, que se produce por condensación de PBG a porfobilina, porfirina y otros compuestos, es variable y no siempre observada<sup>8</sup>. Este evento se pudo apreciar en la paciente.

La excreción de PBG disminuye a medida que el ataque se resuelve. En AIP, la excreción por lo general permanece aumentada durante muchas semanas, pero en VP y HCP puede volver a la normalidad o un valor cercano en el lapso de una semana o más, después de la aparición de los síntomas<sup>9</sup>.

Cabe destacar que el metabolismo anormal de la porfirina y sus precursores también puede detectarse en pacientes con hepatopatía o intoxicaciones con metales pesados<sup>10</sup>. Las manifestaciones clínicas pueden incluso asemejarse a la porfiria aguda intermitente.

El manejo incluye el tratamiento de apoyo y el específico. El tratamiento de apoyo incluye el manejo de dolor abdominal con morfina o petidina, la hipertensión y taquicardia se manejan con propanolol, se debe corregir la hiponatremia que muchas veces es la causa de convulsiones, y los vómitos con promazina; estas son consideradas drogas seguras en el manejo de la porfiria<sup>3</sup>.

El tratamiento de los ataques agudos con dieta alta en carbohidratos o infusiones (300 a 500 g/día) se ha venido utilizando con el fin de disminuir la actividad de ALA sintasa y evitar el ayuno. Se puede indicar el uso de solución base con dextrosa al 5%, o dos litros de solución salina normal con 10% a 20% de glucosa administrada en dosis divididas de 500 ml durante 24 horas a través de un catéter venoso central<sup>11</sup>.

El manejo específico es con preparaciones de Hem, que conducen a una rápida disminución de la síntesis de precursores de porfirina a través de la retroalimentación negativa de la transcripción reducida de ALA sintasa en el hígado alcanzado por los resultados del grupo Hem. El cese de un ataque agudo se da pocos días después de la administración<sup>12</sup>.

En Europa, Asia, y África del Sur, hemina está disponible comercialmente como arginato hemina (Normosang®, Orphan Europe SARL, Puteaux, Francia) y en América del Norte como hematina liofilizado (Panhematin®, Ovation Pharmaceuticals Inc., Deerfield, IL, EE.UU.)<sup>13</sup>.

La dosis recomendada es de 3 mg / Kg de peso corporal hasta 250 mg administrados en cada uno de los cuatro días consecutivos. A menudo es conveniente usar una dosis de 250 mg para adultos independientemente de su peso<sup>8,12</sup>. Dentro de los efectos adversos se encuentra la tromboflebitis<sup>14</sup>.

---

#### AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *The Application of Clinical Genetics*. 2015;8:201-14.
2. Besur S, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Acute porphyrias. *The Journal of Emergency Medicine*. 2015;49(3):305-12.
3. Red Europea de Porfiria. Tratamiento del ataque agudo I Red Europea de Porfiria. Recuperado el 20 de noviembre de 2016, a partir de <http://porphyria.eu/en>
4. Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD. Role of delta-aminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(3):313-17.
5. Gázquez Sisteré I, Luján Mavila K. La porfiria aguda intermitente, un problema diagnóstico. *Gastroenterología y Hepatología*. 2010;33(6):436-9.
6. Innala E, Bäckström T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*. 2010;89(1):95-100.
7. Szlendak U, Bykowska K, Lipniacka A. Clinical, biochemical and molecular characteristics of the main types of porphyria. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*. 2016;25(2):361-8.
8. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF; British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013;50(3):217-23.
9. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute Porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyria Consortium. *The American journal of medicine*. 2014;127(12):1233-41.
10. Cerbino GN, Gerez EN, Varela LS, Melito VA, Parera VE, Battle A, et al. Acute intermittent porphyria in Argentina: An Update. *BioMed Research International*, 2015. doi:10.1155/2015/946387.
11. Mumoli N, Vitale J, Cei M. Images in emergency medicine. Acute intermittent porphyria. *Annals of Emergency Medicine*. 2014;63(2):267-73.
12. Jones SR, Bell A, Brink G. Treatment of acute intermittent porphyria in the emergency department. *Journal of Emergency Nursing: JEN: Official Publication of the Emergency Department Nurses Association*. 2014;40(3):257-9.
13. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153(17):2004-8.
14. Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, Shedlofsky SI. Reconstitution of heme for intravenous infusion. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(7):537-38.

### Correspondencia:

Servicio de Medicina Interna  
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión  
Av. Guardia Chalaca 2176. Bellavista, Callao, Perú  
Tel: (51) 987761499  
E-mail: emnama@gmail.com