

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Diagnóstico de un paciente con crisis porfírica hepática aguda

MSc. Yamilá Remón-González, MSc René Andrade-Machado, Dr. Alexis Soto Labastida, MSc Caridad Menéndez-Sainz, MSc Maritza Peña-Sánchez, MSc Sergio González-García,
Lic. Rosalva Fernández-Carriera, Dr. C. Alina González-Quevedo, Dr. Zoilo E Camejo-León

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Calle 29 y D, Vedado, Plaza, Ciudad de la Habana, Cuba

Resumen

Introducción: Las porfirias son errores congénitos del metabolismo de las porfirinas donde se afecta la actividad de las enzimas específicas que intervienen en la vía de la biosíntesis de su grupo prostético hemo. De todas estos tipos de porfirias agudas, la Porfiria Aguda Intermitente es la más frecuente. Esta variante puede presentarse como un síndrome polirradiculoneuropático, un síndrome convulsivo, una psicosis, un abdomen agudo, o las combinaciones de estos. **Caso Clínico:** Presentamos una paciente femenina, mestiza de 21 años de edad que acude a consulta por diagnóstico de Epilepsia bajo tratamiento con carbamazepina, 400 mg diarios. Refería dolor abdominal, taquicardia, fenómenos ilusorios y orinas oscuras. Los estudios de función hepática mostraron daño hepático ligero. Se demostró presencia de porfobilinógeno en orina y los niveles de porfirinas urinarias eran muy elevados, incluso después que la paciente ya no estaba en crisis. No se mostró fluorescencia para porfirinas en plasma, ni en tejido hepático. **Conclusiones:** La Porfiria Aguda Intermitente es una causa poco usual de convulsión aguda sintomática pero, ante la asociación a disautonomía, dolor abdominal, síntomas psíquicos y orinas oscuras, se impone pensar en su diagnóstico debido a que puede evitarse el desenlace fatal a la que puede conllevar una crisis porfírica.

Palabras clave: Porfiria Aguda Intermitente, Convulsión, Epilepsia, Disautonomía, Porfirinas, Biopsia Hepática.

Abstract

We present a 21 year old woman treated with carbamazepine because of epileptic seizures. She was evaluated at the epilepsy section for possible seizures associated with abdominal pain, psychosis, dysautonomic features and elevated hepatic enzymes. Diagnosis was based on clinical features and biochemical determination of urinary porphobilinogen and absence of fluorescence for porphyrin in blood sample and hepatic tissue. Conclusions: Acute Intermittent Porphyria constitutes a rare cause of symptomatic seizures but the association of seizures with abdominal pain, dysautonomic features, and psychosis suggest the disease and its recognition is very important because it is potentially mortal but suitable to improve with adequate treatment.

Keywords: Acute Intermittent Porphyria. Seizures, Epilepsy, Dysautonomic Features, Hepatic Biopsy.

Introducción

Las porfirias son errores congénitos del metabolismo de las porfirinas donde se afecta la actividad de las enzimas específicas que intervienen en la vía de la biosíntesis de su grupo hemo.¹

En la práctica las porfirias se clasifican en trastornos hepáticos o eritropoyéticos de acuerdo a la localización del daño y sitio de acumulación de las porfirinas y sus precursores. También, teniendo en cuenta sus manifestaciones clínicas, pueden ser trastornos cutáneos, agudos y mixtos.¹

Las variantes Porfiria Aguda Intermitente (PAI), DOSS porfiria (Porfiria por Déficit de la Deshidratasa del Acido Gamma Amino Levulénico - PAALD), la Coproporfiria Hereditaria (CPH) y la Porfiria Variegata (PV) son las únicas formas de porfirias agudas hepáticas que provocan la temida crisis porfírica. Las crisis porfíricas se pueden evidenciar por un síndrome dérmico y otro neurológico. La fotosensibilidad es más característica de las formas cutáneas que excepcionalmente se acompañan de neurotoxicidad.^{2,3,4}

De todas estos tipos de porfirias agudas, la PAI es la más frecuente. Esta variante puede presentarse como un síndrome polirradiculoneuropático, un síndrome convulsivo, una psicosis, un abdomen agudo, o las combinaciones de estos. Por lo tanto el reconocimiento de estas formas de presentación es esencial para la sospecha diagnóstica y proceder a la indicación de estudios bioquímicos y moleculares que constituyen la herramienta definitiva de diagnóstico.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 21 años, femenina, mestiza, diestra, con antecedentes de padecer rinitis alérgica. No reportó antecedentes pre-peri-postnatales de riesgo de lesión neurológica, ni de enfermedades neurológicas en la familia y sus padres no eran consanguíneos. La paciente ingresó en el hospital por presentar una convulsión tónico-clónica generalizada.

Había estado bien hasta un mes previo al ingreso, durante el período premenstrual y después de haber estado ingiriendo bebidas alcohólicas comenzó a presentar vómitos y dolor abdominal localizado en el epigastrio.

En la atención primaria se le diagnosticó una Hepatitis Aguda Viral por encontrarse elevación ligera de la transaminasa sérica (TGP 115U/L) para lo cual se impartió tratamiento sintomático. A los dos días de este diagnóstico presentó, de forma súbita, inconciencia con caída al suelo, rigidez tónica generalizada de las 4 extremidades, seguido de movimientos convulsivos de tipo clónicos en las extremidades, sin relajación de esfínteres, recuperándose con somnolencia, cefalea, astenia y amnesia total del evento. En un hospital de atención secundaria fue ingresada y se le practicó un electroencefalograma que mostró un trastorno generalizado de la electrogénesis manifestado por una actividad lenta generalizada en la banda theta, comenzándose el tratamiento con carbamazepina 400 mg cada 12 horas. La paciente continuó refiriendo dolor abdominal intenso en epigastrio, opresivo, que no mejoró con la ingestión de alimentos, con irradiación difusa a todo el abdomen, vómitos frecuentes con contenido bilioso, escasos, sin sangre evidente. En las noches refería notar que sus manos estaban "extrañas y que se las veía como si fueran grandes", sin embargo tenía crítica de la irrealidad de estos síntomas. Dos días después de la admisión comenzó con insomnio marcado, estreñimiento, palpitaciones y sus orinas eran oscuras. Debido a la no mejoría del cuadro clínico y el diagnóstico de crisis epiléptica, la madre solicitó traslado a nuestra institución e ingresa en la sección de epilepsia.

La paciente lucía comprometida en su estado general, afebril, hidratada, sudorosa, sin lesiones en piel y con buena coloración de piel y mucosas. Se realizó examen físico mostrando: una frecuencia respiratoria de 24 por minuto, no existían estertores, la frecuencia cardíaca mostró gran variabilidad oscilando entre los 120 y los 160 latidos por minuto, con ruidos cardíacos rítmicos, no se auscultaban soplos, la tensión arterial sistólica era de 130/100 mm de Hg. El abdomen era suave depresible, sin signos peritoneales, no existía hepatomegalia, la percusión fue normal y los ruidos hidroaéreos estaban normales. La exploración de los sistemas genitourinario, hemolinfopoyético y renal fue normal. El examen del sistema nervioso central y periférico mostró los siguientes hallazgos:

La paciente estaba conciente, orientada en tiempo, espacio y persona, lenguaje claro y coherente, memoria, taxia, tono, trofismo y praxia conservados. Fuerza muscular y sensibilidad en todas sus modalidades eran normales. Los reflejos superficiales y profundos estaban conservados. El examen del sistema nervioso autónomo mostró que la tensión arterial en decúbito supino era de 136/92 mm de Hg, mientras que en decúbito prono la tensión arterial cayó a 82/61 mm de Hg. No existían signos meníngeos y no se encontraron alteraciones en el examen de los pares craneales.

Ante esta situación se decidió retirar la carbamazepina y se solicitaron hemograma, coagulograma, glicemia, fosfatasa alcalina, triglicéridos, creatinina, proteínas totales y ácido úrico cuyos resultados fueron normales. Las enzimas hepáticas mostraron TGO (89 U/L), TGP (118 U/L). El colesterol (8.6mmol/L) fue considerado ligeramente elevado. Se realizó serología para sífilis y SIDA que resultaron no reactivas. El examen de orina demostró que no existían pigmentos biliares en orina. Un electrocardiograma realizado al séptimo día del ingreso mostró una frecuencia cardíaca de 135 latidos por minuto, con conservación de los segmentos e intervalos. La ecografía abdominal fue normal. Un electroencefalograma mostró actividad de base normal sin paroxismos ni actividad lenta generalizada o focal. La tomografía cerebral computarizada resultó normal.

Se indicó un estudio de conducción nerviosa motora y sensitiva de los nervios medianos, cubitales, peroneos y surales donde sólo se informó caída de la amplitud del potencial de acción compuesto del nervio peroneo derecho.

Indicamos prueba cualitativa para medir porfobilinógeno (PBG) en orina utilizando la reacción de Watson-Schwartz, para lo cual se mezcló un 1 mL de la primera orina de la mañana con 1 mL del reactivo de Ehrlich (2 g 4-dimetilaminobenzaldehído en 100mL de HCL 6M), posteriormente se agitó observándose un cambio de coloración de la orina, tornándose color rojo-rosado fuerte (véase Figura 1) , al añadir al reactivo de Erlich 2 mL de cloroformo y agitándose nuevamente ocurrió un cambio de coloración apareciendo una interfase superior de color rojo-rosado y una inferior transparente (Figura 1). La orina de un individuo sano (control), sin antecedentes de la enfermedad, no evidenció cambios de coloración (Figura 1).

El estimado de porfirinas se realizó por la técnica descrita por Blake en 1992 (5), calculándose la altura del pico de absorbancia a 400 nm. Durante la crisis de porfiria se estimó que los niveles de porfirinas eran de 2500nmol/L y posterior a la crisis porfírica de 1000 nmol/L (valores de referencia de 20-320 nmol/L). Observe en la Figura 2 la muestra de un individuo sano sin antecedentes de la enfermedad; no se cuantificó el total de porfirina porque no observó ningún pico de absorbancia. (Resultado no mostrado)

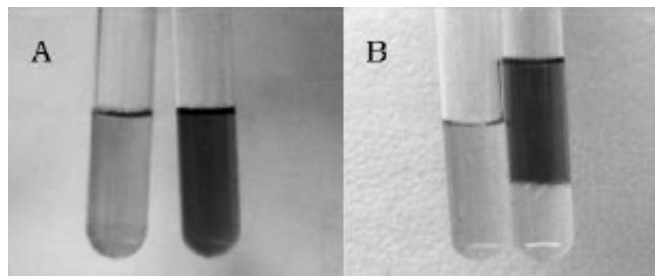


Figura 1: Se muestra la reacción de Watson Schwartz con el reactivo de Erlich (A) y el reactivo de Erlich más Cloroformo (B). En ambos casos el tubo de ensayo situado a la derecha contiene la orina del enfermo y el de la izquierda un control sano.

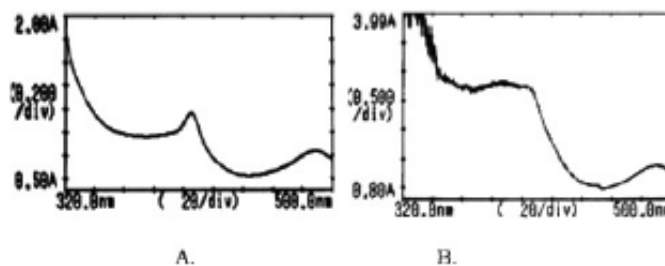


Figura 2: El espectro de absorción (300-500nm) de la orina del paciente muestra un pico a los 400 nm correspondiente con el total de porfirinas. A) paciente con crisis porfírica. B) 40 días después de las crisis.

El total de porfirinas en plasma se midió por el método descrito por Deacon en el 20016 que fue introducido por Poh-Fitzpatrick en el 1980.7 El resultado del total de porfirinas plasmática para la paciente fue negativo, se procesó una muestra de un individuo sano sin antecedentes de la enfermedad y tampoco se observó ningún pico de absorbancia en un rango de emisión entre 550 y 650 nm y con una longitud de onda de excitación de 405 nm.

Se realizó biopsia hepática con aguja fina guiada por ultrasonido, reportándose actividad neuroinflamatoria leve y fibrosis leve no activa, hepatopatía crónica leve en el curso de una enfermedad sistémica. Técnicas de fluorescencia para porfirinas en tejido hepático resultaron normales.

Por la sospecha de una Porfiria Aguda Intermitente (PAI), se dio tratamiento con dextrosa al 10 % y Atenolol (100mg) media tableta (disautonomía) y los síntomas desaparecieron a los tres días.

Discusión

En la paciente que presentamos la presencia de orinas oscuras y de síntomas disautonómicos manifestados por dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, taquicardia, hipertensión, hipotensión ortostática (disminución de la tensión arterial de más de 30 mmHg la sistólica y más de 15 mmHg la diastólica) nos hicieron sospechar que la convulsión no era de origen epiléptico. No se demostró que la paciente ingiriera

bebidas alcohólicas frecuentemente, ni que en otras ocasiones tuviera manifestaciones de abstinencia alcohólica; no existían síntomas de embriaguez en las primeras 24 horas del ingreso y el cuadro clínico iniciado con la convulsión seguido por la disautonomía, duró 35 días, lo cual nos hizo descartar las convulsiones agudas sintomáticas relacionadas con la ingestión aguda de alcohol y el Síndrome de Abstinencia Alcohólica. La no existencia de antecedentes de trauma craneal y de signos neurológicos focales excluía la posibilidad de que la convulsión estuviera relacionada con una enfermedad cerebrovascular o un trauma craneoencefálico. Como no existía fiebre ni signos meníngeos la meningoencefalitis no podía explicar el origen de la crisis convulsiva. La paciente negó la exposición a tóxicos. No se demostró que la paciente usara drogas ni habían signos evidentes de intoxicación por éstas, pero además lo prolongado de los síntomas que siguieron a la convulsión nos permitían descartar las convulsiones por uso de drogas. No existía evidencia por la historia clínica previa, el interrogatorio, el examen físico y la hemoquímica de insuficiencia cardíaca, pancreática, respiratoria, renal o hepática, ni de trastornos hidroelectrolíticos, ácido-básicos o de mala tolerancia a los hidratos de carbono por lo que descartamos estas afecciones como posibles causas de la convulsión. La duración del cuadro clínico y la recuperación de la crisis convulsiva espontáneamente descartan a la hipoglicemia e hiperglicemia como causa de esta.

No existía dato epidémico de infección por el virus de la hepatitis A, no encontramos evidencia serológica de infección por los virus de la hepatitis B ni C, además no documentamos hepatomegalia dolorosa, pigmentos biliares en orina y los niveles plasmáticos de las enzimas hepáticas no se elevaron lo suficiente para cumplir con los criterios aceptados de hepatitis aguda viral. Por otra parte, los hallazgos de la biopsia hepática obtenidos en esta paciente no son compatibles con las lesiones crónicas producidas por los virus de la hepatitis B y C.

En ciertas ocasiones la paciente refirió sentir “que sus manos y cara eran anormalmente grandes”, este fenómeno lo interpretamos de tipo ilusorio. No pensamos que se trataran de crisis epilépticas focales por la duración de 20 minutos aunque no tenemos evidencia de estudios electrográficos para descartar los fenómenos de aura continua.

Teniendo en cuenta que la paciente se nos presentó con una convulsión aguda sintomática asociada a disautonomía y fenómenos psíquicos ilusorios con dolor abdominal intenso, orinas oscuras y evidencia subclínica de lesión axonal del nervio peroneo pensamos en la posibilidad de una crisis porfírica aguda. El hecho de que se demostró la presencia de PBG en orina (ver Figura 1), precursor de porfirinas y la alta concentración de porfirinas totales (Figura 2) en orina respecto a los valores normales reportados en la literatura⁸ corroboraron que la paciente tenía un crisis porfírica aguda hepática.

Las porfirias que se caracterizan por crisis porfíricas agudas son : Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria, la Porfiria Aguda Intermitente y la de DOSS (Plumboporfiria). La no existencia de lesiones cutáneas, y la ausencia de fluorescencia plasmática (no se observó pico por el barrido fluorimétrico de la presencia de porfirinas en plasma), descarta las variedades Coproporfiria Hereditaria y la variedad Variegata. Es importante señalar adicionalmente, que se ha encontrado la asociación entre el uso de carbamazepina y la inducción de lesiones cutáneas en la variedad Variegata, complicación que no se documentó en nuestra paciente y que probablemente constituye otro dato a favor que nos permite descartar esta entidad. No obstante es sabido que cuando no existen lesiones cutáneas es posible no encontrar fluorescencia positiva en plasma en estas variedades de porfirias, pero la ausencia de fluorescencia en la biopsia de tejido hepático también nos obligó a descartar esta posibilidad diagnóstica. También podemos diferenciar la PAI de la Coproporfiria Hereditaria, en la cual se pueden obtener los mismos resultados con las pruebas realizadas, porque en esta variante después de una semana de debut de los síntomas, la excreción de PBG retorna al valor cercano a lo normal.⁸ Nuestra paciente, luego de un período de 42 días posterior a la crisis, asistió a reconsulta y la orina mostró un color pardo-oscuro menos intenso que durante la crisis y al realizar la prueba cualitativa de la reacción de Watson-Schwartz se observó todavía una intensa coloración rojo-cereza por la presencia de PBG (resultado no mostrado) y las porfirinas totales por encima de los niveles normales incluso superior respecto a la etapa de crisis. Otros autores han observado en pacientes con PAI variaciones circadianas del total de porfirinas siendo más útil cuantificar el PBG para el seguimiento de los pacientes con esta variante de porfiria.^{10,11,12,13}

No consideramos dentro de las posibilidades diagnósticas la variante DOSS debido a que en esta existe una disminución de la actividad de la Ácido-delta-aminolevulínico- deshidrasa, por tanto los niveles urinarios de PBG, a diferencia de los mostrados por la paciente, son normales o bajos y no debía esperarse encontrar una tinción roja –parda intensa como lo hallada por nosotros.

Teniendo en cuenta estas consideraciones planteamos el diagnóstico de Porfiria Aguda Intermitente. Esta es la más frecuente de las porfirias, en algunas regiones su prevalencia se estima en (1/10 000)⁹ respecto al resto de las porfirias hepáticas agudas. Es importante señalar que en este tipo de porfiria la actividad

enzimática no resulta esencial para confirmar el diagnóstico ya que los valores de actividad de enfermos y sanos se pueden superponer o sea que alrededor de 90% de los pacientes muestran un 50% de la actividad normal de la porfobilinógeno deaminasa.^{13,14}

Habitualmente las crisis porfíricas suelen desencadenarse por el uso de algunos medicamentos, drogas ilícitas y lícitas (alcohol), el embarazo, el período premenstrual, las infecciones, el estrés y el ayuno.^{15,16} Por los antecedentes de la ingestión de bebidas alcohólicas y la paciente estar en el período premenstrual pensamos que estas fueron las causas que desencadenaron la crisis porfírica y que pudo haber estado empeorada por el uso adicional de la carbamazepina.

Un aspecto que merece atención especial en esta paciente lo constituye la afectación hepática la cual ocurre con más frecuencia en la variedad Variegata de las porfirias hepáticas agudas. Sin embargo, varios autores han señalado elevación ligera de las enzimas hepáticas en la PAI aunque es infrecuente, y se precisa que pueden existir necrosis focal, leve y centrolubulillar, con cambios grasos, con fluorescencia hepática negativa como los descritos en esta paciente.¹⁷

Para los clínicos el diagnóstico de Porfiria Aguda Intermitente cobra gran importancia no solo porque es tratable, sino porque la sintomatología que presenta la paciente puede conllevar al uso de medicamentos que son reconocidos como desencadenantes potenciales de crisis porfírica (medicamentos inseguros) y por tanto deben ser evitados. Es de gran ayuda ofrecerle la lista completa de medicamentos inseguros y los seguros a familiares y pacientes con el objetivo de evitar las crisis porfíricas iatrógenicas.

Conclusiones

La Porfiria Aguda Intermitente es una causa poco usual de convulsión aguda sintomática pero ante la asociación a disautonomía, dolor abdominal, síntomas psíquicos y orinas oscuras se impone pensar en su diagnóstico debido a que puede evitarse el desenlace fatal a la que puede conllevar una crisis porfírica.

Bibliografía

1. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, Desnick RJ. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142: 439–50.
2. Wang Y, Scott CR, Gelb MH, Turecek F. Direct assay of enzymes in heme biosynthesis for the detection of porphyrias by tandem mass spectrometry. *Porphobilinogen deaminase. Anal Chem.* 2008 ; 80(7):2606-11
3. Lin HW. Pathophysiology of cutaneous lesions in porphyria. *Sem Hematol* 1989; 26: 114-119.
4. Sheerani M, Urfy MZ, Hassan A, Islam Z, Baig S. Acute porphyrias: clinical spectrum of hospitalized patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007 17(11):662-5
5. Tschudy DP, "Porphyrins," *Chemical Diagnosis and Disease*, Brown SS, Mitchell FL, and Young DS, eds, Amsterdam, Holland: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979, 1039-58.
6. Blake D, Poulos V, Rossi R. Diagnosis of porphyriarecommended methods for peripheral laboratories. *Clinical Biochemical Reviews* 1992;13(suppl 1):S1–24.
7. Poh-Fitzpatrick MB. A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch Dermatol* 1980;116: 543–7.
8. A C Deacon and G H Elder ACP Best Practice No 165: Front line tests for the investigation of suspected porphyria *J. Clin. Pathol.* 2001;54;500-507
9. Floderus, Y.; Shoolingin-Jordan, P. M.; 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: 288-297.
10. Storjord E., Brekke OL and Waage E N Safe Usage of Isotretinoin in a Woman with Latent Acute Intermittent Porphyria *Acta Derm Venereol* 2006; 86:23-29.
11. de Salamanca RE, Hernandez A, Sepulveda P, Moran MJ. Absence of circadian variations in urinary porphyrin excretion in normal subjects. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27:933-5.
12. Aarsand AK., Petersen P H and 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 *Clinical Chemistry.* 2006;52:650-656
13. Groß U, Jacob K, Frank M, Doss MO. Haem precursors and porphobilinogen deaminase in erythrocytes and lymphocytes of patients with acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol* 1997; 43: 29–35.
14. Groß U. • Puy H. • Jacob K. • Deybach J. C. • Kremer J. • Doss M. O. Biochemical compared to molecular diagnosis in acute intermittent porphyria *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 157–161
15. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000;320:1647–51
16. 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) : 668-679.

17. Raigal Martín MY, Lledó Navarro JL, Raigal Martín JM, Muriel Patino E, Pérez Pérez E, Moreno Prat M .Acute intermittent porphyria and chronic transaminase elevation. Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr;31(4):225-8