

RECIBIDA EN LA
SECRETARIA
AL
227
8
9



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
SERVICIO MEDICINA INTERNA**

**PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE REPORTE DE UN
CASO Y REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
**MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

P R E S E N T A
DR. JOSE DE ANDA SANCHEZ

ASESORES
DR. ALBERTO FRATI MUNARI
DR. RAUL ARIZA ANDRACA



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FEBRERO DE 1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS

Por medio de este conducto la Tesis " PORFIRIA INTERMITENTE --
AGUDA, REPORTE DE UN CASO Y REVISIO DE LA BIBLIOGRAFIA", fué -
aceptada por el Comité Local de Investigación y se encuentra -
registrada con el número 940215.



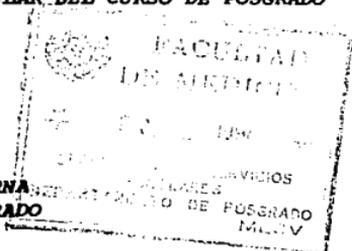
hospital de especialidades

DR. ARTURO ROBLES PARAMO
SECRETARIO DEL COMITE LOCAL
DE INVESTIVACION.
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTI-
GACION DEL HECMR.

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

DR. ALBERTO FRATI MUNARI
JEFE DE DIVISION DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO

DR. RAUL ARIZA ANDRACA
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
LA RAZA

MEDICINA INTERNA

TESIS:

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE
REPORTE DE UN CASO Y REVISION
DE LA BIBLIOGRAFIA.

REALIZADO POR:

JOSE DE ANDA SANCHEZ
MEDICO RESIDENTE

ASESORES:

DR. ALBERTO FRATI MUNARI
JEFE DE DIVISION DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO

DR. RAUL ARIZA ANDRACA
JEFE DE SERVICIO MEDICINA INTERNA

A MIS PADRES Y HERMANOS

*Como un eterno recuerdo de agradecimiento
por el apoyo moral y económico que me brin-
daron y como un testimonio por el cual he ter-
minado mi especialización que para mi es una
de las más grandes metas.*

"A Hipócrates la posteridad lo llamó "divino" porque humanizó el arte médico, nosotros somos sus seguidores. Por ser fieles a su enseñanza y a su ejemplo no aspiraremos a ser llamados "divinos". Aspiramos como recompensa, a merecer el nombre de "médico".

El carnaval del mundo engaña tanto,

que las vidas son breves mascaradas,

aquí aprendemos a reír con llanto,

y también a llorar con carcajadas.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

REPORTE DE UN CASO Y REVISION

DE LA BIBLIOGRAFIA.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	2
PRESENTACION DEL CASO	3
COMENTARIO	5
FACTOR GENETICO	6
EDAD Y SEXO	11
PATOGENESIS	12
CUADRO CLINICO	16
DIAGNOSTICO	20
PRONOSTICO	23
TRATAMIENTO	30
BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUCCION

Las Porfirias son debidas a trastornos inherentes o adquiridos en la biosintesis del Hem(1).

Se han reconocido seis tipos de Porfirias hepáticas. De estas, cuatro tipos son de presentación aguda y dos son crónicas.

Las formas agudas son: 1) Porfiria Aguda Intermitente; 2) Coproporfiria Hereditaria; 3) Porfiria Variegata
4) Porfiria por deficiencia homocigótica de porfobilinogeno sintetasa.

Las formas crónicas son: 1) Porfiria cutánea tarda; 2) Protoporfiria eritrohepática(2,3).

La prevalencia de la Porfiria Aguda Intermitente (PAI) ha sido estimada en algunos países en dos a seis casos por cada cien mil habitantes(4).

En este tipo de Porfiria la actividad de la tercera enzima de la biosintesis del Hem la porfobilinogeno desaminasa (PBGD) está disminuida(5,6).

Desde que Stokovis describió por primera vez a la Porfiria Aguda Intermitente en 1889, Günther en 1911, Waldenström en 1937 y Goldberg en 1959, realizaron las primeras revisiones clínicas sobre la Porfiria Aguda Intermitente(7).

Algunos autores consideran que es incorrecto el nombre de Porfiria, ya que en esta patología no se produce un exceso de porfirinas, Waldenström sugirió el término de "pirroliosis", por que los metabolitos son pirroles (7, 8).

ANTECEDENTES HISTORICOS

Desde que Stokvis describió por primera vez a la Porfiria Aguda Intermiteinte en 1889; Gûnther en 1911; - Waldenstrôn 1937; y Goldberg 1959; realizaron las primeras revisiones clínicas sobre la Porfiria Aguda - Intermiteinte. Algunos de los autores consideran que es incorrecto el nombre de Porfiria ya que en esta pa- tologia no se produce un exceso de porfirina, Waldenstrôn sugirió el término de "pirroliá", por que los me- tabolitos predominantes son los pirroles. Sin embargo, este nombre nunca tuvo gran aceptación(7, 8).

En las dos últimas décadas gracias a los importantes avances acontecidos en la genética humana se ha lo- grado establecer la presencia de varios subtipos de Porfiria Aguda Intermiteinte, el defecto en este tipo de Porfiria se encuentra en la tercera enzima de la biosíntesis del Hem(5,6).

Los estudios bioquímicos e inmunológicos de la porfobilinógeno desaminasa (PBGD) han demostrado que la Porfiria Aguda Intermiteinte se subdivide en cuatro subtipos de acuerdo a la relación de la concentración y actividad enzimática determinada en los eritrocitos mediante el material inmunológico de reacción cruce negativo o positivo (CRIM-positivo; CRIM-Nevativo) (10, 11, 12).

PRESENTACION DEL CASO

Femenino de 36 años, la cual refiere como antecedente de importancia que cinco de sus diez hermanos han presentado sintomatología de Porfiria Aguda Intermitente.

APNP. Originaria y residente del Estado de Querétaro, proveniente de medio socioeconómico medio alto, - escolaridad a nivel licenciatura, casada, ocupación hogar.

AGO. Menarca a los 12 años ritmo 30 x 4 IVSA 24 años G II P II método anticonceptivo dispositivo intrauterino.

Durante sus embarazos no presentó sintomatología atribuible a Porfiria Aguda Intermitente.

APP. Curso con enfermedades exantemáticas no especificadas a edad infantil sin complicaciones o secuelas.

Cuadros de infecciones de vías respiratorias altas desde los ocho hasta los 16 años, refiriéndose en número de 6 a 8 por año, que condicionó hipertrofia amigdalina por lo que a los 17 años fue sometida a amigdalectomía, sin presencia de sintomatología de Porfiria Aguda Intermitente.

La paciente a la edad de 34 años presentó en forma súbita náuseas posprandiales, acompañadas posteriormente de vómito de contenido gástrico, aumentando progresivamente hasta un máximo de 25 en 24 horas - así como dolor abdominal tipo cólico generalizado de predominio en hipogastrio, el cual se irradiaba a la espalda, por lo que acudió con facultativo particular quien diagnóstica GEPI iniciando tratamiento no espe-

cificado, sin remisión de la sintomatología, al presentarse datos de deshidratación de moderada a severa, la paciente es ingresada a su HGZ manejándose a base de soluciones parenterales, analgésicos, estableciéndose los diagnósticos de GEPI y deshidratación moderada, al observar que la orina de la paciente adquiría un tono rojizo, se realiza nueva anamnesis obteniéndose el antecedente familiar de Porfiria Aguda Intermitente, por lo que se establece que la paciente presenta un cuadro agudo de PAI.

El cuadro doloroso abdominal y la deshidratación remitieron completamente a los ocho días de internamiento hospitalario, posterior a lo cual se ha mantenido asintomática en sus consultas subsecuentes.

A la EF. se encuentra conciente, orientada, hidratada, con buena coloración de tegumentos, T/A 110/70, -- FC 80 x'; Tem 36.8° C, sin evidencias de dificultad ventilatoria, Rs Cs rítmicos de buena intensidad sin fenómenos agregados, CsPs con murmullo vesicular presente y sin fenómenos exudativos. Abdomen blando, depresible, no doloroso, no visceromegalias, peristalsis presente y normal, extremidades con fuerza muscular 5/5, tono y trefismo sin alteraciones, REM presentes y normales, no alteraciones de la sensibilidad.

Laboratorio.

Enero de 93: Exudado faríngeo negativo; BH con Hb 11.8; leucocitos 7000; plaquetas 233 000; VSG 16.

Febrero de 93: BH con Hb 11.8, Hto 35.6, MCV 88,3; MCH 29.3; MCHC 33.2; Leucocitos 7000; Neutrófilos 2400; Linfocitos 3000; Monocitos 400; Eosinófilos 400; plaquetas 233000; TP 12.8/12.9 seg; TTP - 43.6/36 SEG; C3 = 134 (N= 53 - 139); C4 = 17 (N = 11 - 15); ANA negativo; Anti DNA negativo.

Mayo de 93: Hb 10.5; Hto 32.4; MCV 87.9; MCH 28.4; MCHC 32.4; Leucocitos 6800; Neutrófilos 2200;

Leucocitos 6800; plaquetas 232.

Coproporfirina 300 microgramos en 24 horas (N= 75 a 275).

Uroporfirina 200 microgramos en 24 horas (N = 18 a 43).

Porfobilinógeno 1.9 miligramos en 24 horas (N = 0 a 1.5).

COMENTARIO.

Esta mujer presentó un ataque agudo de Porfiria Aguda Intermitente la cual fué catalogada inicialmente como una Gastroenteritis Infecciosa, por lo que recibió tratamiento a base de antibióticos no especificados, esto es relativamente frecuente, ya que como la Porfiria Aguda Intermitente es una patología rara el médico pocas veces la considera dentro de sus posibilidades diagnósticas, por otra parte la PAI se puede presentar con una gran variedad de signos y síntomas dentro de los que más frecuentemente se presentan son: dolor abdominal, náuseas, vómito, así como signos autonómicos, confundiendo con gran variedad de patologías, dentro de las que se encuentra el síndrome doloroso abdominal quirúrgico.

Por las características de su polimorfismo Waldenström la denominaba "la pequeña imitadora". Al realizar una adecuada anamnesis se estableció la historia familiar de PAI lo que aunado al dolor abdominal, náuseas, vómito y al cambio de coloración de la orina se estableció el diagnóstico correcto, el cual fue confirmado por la elevación en la excreción de Porfobilinógeno, en este tipo de pacientes los ataques agudos son precipitados por factores como ingesta de medicamentos dentro de los cuales destacan: 1) Barbitúricos; 2) Sulfonamidas; 3) Griseofulvina; 4) DFH; 5) Clordiazepóxido; 6) Ergotamínicos. Las infecciones, ingesta

de alcohol y situaciones de Stress.

En el presente caso no se logro identificar el factor desencadenante.

Con respecto a la edad de presentación del primer ataque, es concordante con lo referido en la literatura, - ya que se menciona que en las mujeres se presenta en la tercera década de la vida.

En cuanto a la fisiopatología la alteración en la PAI se encuentra en la tercera enzima de la vía del Hem, la porfobilinógeno desaminasa(PBGD).

Las pruebas de laboratorio confirmatorias de PAI, es la determinación de PBGD eritrocitaria, pero esta prueba requiere de laboratorio y personal especializado que en la mayoría de las veces esta fuera del alcance - del clinico, por tal motivo, y aunque menos especifica se realiza las determinaciones cuantitativas de porfobilinógeno en orina de 24 horas, en este caso se encontro discretamente elevado.

La importancia del establecimiento del diagnóstico oportuno es el tratamiento específico el cual se divide en tratamiento sintomático a base de analgésicos, soluciones y dieta rica en carbohidratos, así como la administración de derivados del Hem.

Este tipo de pacientes debe de continuar bajo vigilancia médica frecuente ya que se ha observado una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular, insuficiencia renal crónica, e hipertensión arterial sistémica - en los pacientes con PAI que en la población general.

En conclusión, la Porfiria Aguda Intermittente es una patologia rara del metabolismo del Hierro, cuyo polimorfismo provoca dificultad diagnóstica, por lo que el médico debe tener presente esta patologia, sobre todo cuando en el cuadro clinico se presenta la triada de dolor abdominal, constipación, y vómito; sobre todo si se acompaña de *sintomatología autonómica* como taquicardia, hipertensión, o neuropatía periférica.

FACTOR GENETICO

La primera observación de que la Porfiria Aguda Intermittente se presentaba en algunos miembros de la misma familia fué hecha por Barker y Estes en 1912. Günther en 1922 también notó la tendencia hereditaria de la enfermedad, pero fué hasta que Waldenström en 1937 publicó su estudio, que se estableció firmemente su naturaleza hereditaria. Gates en 1946 consideró que la enfermedad tenía una característica inherente, dominante e irregular. Goldberg en su serie de 50 casos de Porfiria Aguda Intermittente encontró 19 pacientes en los que por lo menos uno de sus familiares presentaba sintomatología de Porfiria Aguda Intermittente en forma latente o activa. En este estudio se encontró que aproximadamente el 25% de los hijos de pacientes con PAI pueden tener porfobilinógeno en la orina y una alta proporción de estos están en riesgo de tener un ataque agudo de Porfiria(7, 8).

En años recientes se ha establecido que la Porfiria Aguda Intermittente es una enfermedad inherente, causada por la deficiente actividad de la enzima porfobilinógeno desaminasa(PBGD) en la biosíntesis del Hem(9).

A la luz de estudios bioquímicos e inmunológicos de la PBGD la PAI ha sido dividida en cuatro subtipos de acuerdo al aumento del material inmunológico de reacción cruzada(CRIM) y a la actividad de la PBGD. En una gran cantidad de pacientes con PAI de origen finlandés, las pruebas sanguíneas mostraron disminución de la actividad de PBGD, pero se encontró que una gran cantidad de pacientes con actividad de la PBGD eritrocitaria normal, aunque estos pacientes excretan mayor cantidad de porfobilinógeno y ácido d-

aminolevulinico en la orina(10, 11, 12, 13).

Recientes estudios sobre la biología molecular indican que hay dos isoformas de la enzima PBGD, una expresada en células no eritroides y el otro solamente expresado en células eritroides(14).

La PBGD es codificada por un gen simple de 10 Kb localizado en el brazo largo del cromosoma 11(12).

Los RNA mensajeros de estas isoformas de PBGD difieren solamente en su quinto carbono terminal, la forma eritropoyética tiene 17 aminoácidos residuales adicionales en el NH2 terminal. Los dos mRNA son transcritos de dos promotores a través de empalmes alternativos. El primer promotor es activo en los tejidos no eritroides y el otro localizado 3 Kb más abajo, es activo solo en células eritroides(12).

Los pacientes con Porfiria Aguda Intermitente tienen actividad de PBGD normal en sus eritrocitos pero pueden llevar una mutación dentro de la secuencia del gen PBGD que codifica el mRNA en las células no eritropoyéticas. Esta hipótesis está sustentada por el hallazgo de un punto de mutación(G-T), en la porción final del exon no eritroide del gen de PBGD en estos individuos(15).

El DNAc fue clonado y secuenciado por Raich en 1986.

JIN-Sung Lee investigó la segregación del gen mutante de la PBGD como parte del estudio genómico de 2 familias no relacionadas con Porfiria Aguda Intermitente.

Dos publicaciones anteriores sobre la restricción de un fragmento largo del polimorfismo(FRLPs) (MspI,

PstI) y una nueva identificación de RFLPs el BstNI, fueron utilizados en el análisis, los resultados indican que la utilización de RFLPs dentro del gen puede ser una determinante complementaria en la PBGD para el diagnóstico de portadores del gen en familias con Porfiria Aguda Intermitente(18,19).

Kauppinen y Cols. estudiaron la segregación de los haplotipos cromosomales formados por la restricción de un gran fragmento del polimorfismo(RFLPs) del gen de la PBGD en tres familias finlandesas representantes de los diferentes subtipos de PAI: 1) Porfiria Aguda Intermitente CRIMI-negativo y baja actividad PBGD eritrocítica; 2) Porfiria Aguda Intermitente CRIMI-positivo y baja actividad de PBGD eritrocítica; 3) Porfiria Aguda Intermitente CRIMI-negativo y actividad de PBGD eritrocítica normal.

El análisis de FRLP reveló alguna asociación entre los haplotipos RFLP y las diferentes formas de PAI, y muestra que los haplotipos de afección individual y la de los controles de la población de Finlandia están ligados a un desequilibrio.

Por lo que se concluye que el análisis de RFLP puede revelar una nueva forma de portador del gen y ser auxiliar en el diagnóstico del individuo con resultados inciertos mediante otras pruebas de laboratorio(12).

EDAD Y SEXO.

La edad a la cual los pacientes portadores de Porfiria Aguda Intermitente más frecuentemente presentan -
simptomatología en la mujer es en la tercera década de la vida y en el hombre en la cuarta, pero puede pre-
sentarse desde las primera o después de la quinta década de la vida.

En cuanto a la afección por sexos es más frecuente en las mujeres.

En la serie de Goldberg de 50 casos, treinta y uno fueron mujeres.

Es cuestionable si esta incidencia sexual este genéticamente determinada, o si es secundaria a causas pre-
cipitantes, tales como el embarazo, o la administración de medicamentos.

Esta enfermedad afecta con la misma severidad tanto a hombres como a mujeres(7).

PATOGENESIS

La estructura básica de todas las Porfirias es de cuatro anillos pirrólicos unidos con metileno. En el humano la porfirina más conocida es el Hem. El cual es conocido principalmente por su función acarreadora de oxígeno, pero además tiene otras funciones de importancia metabólica. Forma parte del sistema de oxidación de los medicamentos mediante el citocromo P 450. Es parte del sitio activo de la catalasa y peroxidasa, en la síntesis de indolamina, prostaglandinas, oxidación del triptofano, y como cofactor para la guanilato ciclasa.

Las porfirinas por su naturaleza química absorben luz en las diferentes reacciones químicas en las que participan. Esta característica explica el cambio de la pigmentación en la orina y algunas veces de la piel(16).

El nombre de "Porfiria" proviene del griego y significa "púrpura", se refiere al color que adquiere la orina cuando es mantenida a temperatura ambiente por algún tiempo(17).

La importancia de las porfirinas en el metabolismo ha resultado en un remarcado y consistente conjunto de reacciones para su síntesis en muchos organismos. La condensación de ocho moléculas de glicina y de ocho de succinil coenzima A forman el núcleo porfirínico. Las más importantes para nuestras consideraciones, son las reacciones individuales. Primero la glicina y la succinil coenzima A se condensan para formar el ácido δ -aminolevulinico(ALA). Dos moléculas de ALA se condensan y forman el monopirrol PBG. Cuatro moléculas de PBG se condensan para formar el uroporfobilinógeno(un tetrapirrol), el cual es el precursor de todas las porfirinas.

Una vía de reacciones intermitentes relacionadas muestra que el inicio de la síntesis de la Porfirina comienza con moléculas simples que no son porfirinas. Cada una de las reacciones está catalizada por una enzima individual.

La sintetasa de ácido d-aminolevulinico(enzima mitocondrial), mediante la condensación de glicina y succinil coenzima A forma ALA y establece la vía concomitante de la porfirina.

La finalidad de la ALA es la progresión de esta vía, la sintetasa de ácido d-aminolevulinico esta limitada para la vía de la porfirina y solo se produce 38.1 mmol/día de ALA en el hígado y 2287.8 mmol/día en los precursores de los eritrocitos. Así solamente cerca del 15% de la actividad de esta enzima esta en el hígado, pero éste es el sitio del problema en el paciente con PAI. La razón para esto es que la actividad de la sintetasa de ALA hepática es inducible.

La sintetasa de ALA tiene una vida media corta. La actividad normalmente es muy baja pero puede ser inducida de 40 a 50 veces su valor promedio(20).

También es importante, su relación directa al tratamiento y el manejo del paciente con PAI, ya que la síntesis de ALA por la sintetasa de ALA hepática es inhibida en forma preponderante por el Hem, el producto final de la vía de la porfirina.

La segunda enzima en esta vía es la deshidratasa de ALA, la cual convierte rápidamente a la PBC, el efecto en este paso es extremadamente raro.

La tercera enzima es la PBG desaminasa, la cual toma el monopirrol PBG y forma el primer tetrapirrol en la vía, el uroporfirinógeno.

El gen para la PBGD ha sido estudiado en detalle, y como ya se refirió está en el brazo largo del cromosoma 11 y tanto las enzimas en los eritocitos como en los hepatocitos son producto del mismo gen estructural. Esta enzima es importante por que es el sitio del defecto de los pacientes con PAI, la población normal tiene dos genes estructurales activos para la PBGD, uno en cada copia del cromosoma 11. En los pacientes con PAI uno de estos genes estructurales es defectuoso y solamente cerca del 50% de la cantidad normal de la enzima es producida.

Por lo que esto es un problema sobre entendido por la cantidad de ALA producido por la sintetasa de ALA y todos los pasos subsiguientes en la vía de la síntesis de la porfirina, son obligatorios, no hay pasos intermedios que puedan eliminarse. En pacientes con PAI un bloqueo parcial de la PBGD está establecido.

Este bloqueo raramente representa un problema en la gran mayoría de los pacientes con PAI, pero cuando el flujo a través de la vía se incrementa, los problemas pueden desarrollarse. La reducida cantidad de PBGD simplemente no puede metabolizar una carga de sustrato, y así el paciente con PAI se presenta con varias dificultades que pueden estar relacionadas con las cantidades excesivas de metabolitos intermedios, ALA y PBG.

Frecuentemente el paciente con PAI representa para el médico una dificultad y confusión diagnóstica(22).

Waldenström denominó a la Porfiria Aguda Intermitente como la pequeña imitadora(8).

La PAI representa una amplia constelación de signos y síntomas durante los ataques, pero los pacientes -- usualmente están asintomáticos entre los episodios agudos(22).

CUADRO CLINICO

El hallazgo más frecuente en los pacientes con PAI es el dolor abdominal sólo o en asociación con constipación, o más raramente diarrea. Günther estableció en 1922 una triada constituida por dolor abdominal, vómito y constipación, que cuando se combina con hipertensión, taquicardia u otro signo neurológico el diagnóstico de PAI deberá ser considerado.

Los primeros síntomas de PAI frecuentemente incluyen compromiso neurológico, debilidad muscular, cambios mentales, y algunas veces pérdida de la sensibilidad o crisis convulsivas, en la serie presentada por Goldberg el 22% de los casos presentaron síntomas neurológicos o psiquiátricos en forma predominante, y en la mayoría de estos pacientes, no se presentó dolor abdominal(9 de 11). En pocos casos(8%) se presentó una combinación de dolor abdominal y trastornos de la sensibilidad manifestados por parestesias o dolor de las extremidades. Tres pacientes(6%) presentaban epilepsia. Gran cantidad de pacientes tenían síntomas psiquiátricos al inicio de la sintomatología, pero solo uno presentó cuadro clínico de histeria y depresión.

En un estudio reciente realizado en población psiquiátrica demostró que cerca del 0,25% reunían criterios para PAI.

Características Gastrointestinales:

El dolor por lo general es de tipo cólico, que puede durar varias horas o días, y se refiere como constante y

localizado a cualquier cuadrante abdominal, pero principalmente en epigastrio o fosa iliaca derecha. El vómito algunas veces se acompaña de constipación, y se asocia con dolor abdominal en una gran proporción de los casos. El vómito usualmente es precedido por el dolor abdominal, pero en algunos casos se presenta en forma única. En algunas ocasiones el vómito se asocia con diarrea y fiebre por lo que el clinico frecuentemente lo cataloga como gastroenteritis. La presencia de diarrea en la PAI fue observada por Garrod y Hopkins, Günther, y Waldenström, entre otros, el último autor describió tres casos de PAI con colon irritable. En todos los casos severos hubo pérdida de peso durante el ataque.

Características Neurológicas.

La parálisis o paresia de los músculos de las extremidades se presentan en una gran proporción de los casos, y varía ampliamente en el grado de debilidad muscular. Puede haber paresias solamente en los miembros superiores o inferiores.

En la mayoría de los casos la parálisis es de tipo de Neurona Motora Inferior, pero en ocasiones se pueden presentar signos de afección piramidal. Las lesiones de Neurona Motora Superior y Neurona Motora Inferior fueron descritas por Melkersson y posteriormente por Waldenström.

Se pueden observar reflejos de extensión miotática disminuidos, la incontinencia de esfínteres se puede presentar, así como la retención aguda de orina.

La parálisis respiratoria puede ser observada por compromiso del diafragma, músculos intercostales o am-

bos.

Trastornos de la Sensibilidad.

Se puede encontrar una amplia gama de este tipo de trastornos que van desde la analgesia, hipoalgesia, hiperalgesia, hipostesia, hasta la pérdida de todas las modalidades de la sensibilidad.

Epilepsia.

La asociación de crisis convulsivas y PAI fué referida inicialmente por Campbell.

Los cambios neurológicos tienen una progresión variable, usualmente su pico máximo se presenta de 3 ó 4 semanas después del inicio de la sintomatología. El compromiso del sistema nervioso autónomo ha sido inculcado como responsable de la taquicardia y de la hipertensión arterial sistémica que puede acompañar a los ataques agudos de PAI.

La fisiopatología de estos hallazgos no es del todo conocida, puede ser que el síndrome completo sea debido a una neuropatía somática y autonómica.

El exámen patológico ha demostrado degeneración axonal, y con el tiempo desmielinización y cambios en la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos(7).

En algunos modelos animales las infusiones de ALA y/o PBG han producido efectos neurotóxicos similares a los observados en los ataques de PAI.

La gran mayoría de los pacientes con PAI no están enfermos todo el tiempo. En efecto, el 90% de los individuos con gen inactivo para la PBGD no están sujetos a todas las manifestaciones clínicas de la PAI, ya que la guntu normal que solamente tiene el doble de la actividad enzimática, nunca desarrollará tales manifestaciones. Por lo que puede ser que el 10% de las personas con PAI que verdaderamente tienen ataques difieran en alguna vía metabólica con el 90% que no presenta ataques.

Probablemente hay factores genéticos no identificados, que modifican la respuesta personal a la disminución de la actividad enzimática de la PBGD en un 50%.

Los factores precipitantes tienen una consecuencia metabólica común que es un incremento en la actividad de la sintetasa de ALA.

Los factores desencadenantes de la PAI varían de paciente a paciente, y aún en el mismo paciente, pero básicamente se incluyen algunos de los siguientes factores: Esteroides sexuales y sus metabolitos, dieta (pérdida ponderal), medicamentos, stress (incluyendo cirugía), infecciones y uso de alcohol (22).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de Porfiria puede ser difícil. El intervalo reportado entre los síntomas iniciales y el establecimiento del diagnóstico correcto fluctúa entre varios meses a veinte años, uno considera, que el diagnóstico de PIA puede ser establecido directamente.

La prueba definitiva, si el paciente esta sintomático o no, es la determinación de la PBGD eritrocitaria, desafortunadamente esta prueba requiere de un laboratorio especializado.

Los individuos en estadio latente o sintomático con PAI muestran cerca de un 50% del nivel normal de -- PBGM(6).

También es de utilidad la determinación de la excreción de ALA y PBG, sobre todo si se tiene historia familiar de PAI.

La prueba básica para la determinación de PBG fue originalmente la de Watson-Schwartz, aunque actualmente se utiliza la prueba de Hoesch ya que puede realizarse rápidamente al agregar varias gotas de orina directamente al reactivo y observar un color rojo.

Esta prueba es de poco valor en estadios asintomáticos, ya que la excreción de PBG es variable y así no es de utilidad como prueba discriminadora de PAI. Algunos resultados positivos con la prueba de Hoesch deberán ser seguidos de mediciones cuantitativas como la cuantificación de PBG excretada durante el curso del ataque agudo.

Dado que el diagnóstico de PAI puede ser elusivo, otros diagnósticos tienen que ser considerados.

Otras Porfirias, pueden mostrar anomalías en la PBG y neuropatía pero los niveles de PBGD son normales.

La coproporfirina fecal está muy aumentada y usualmente es compatible con el diagnóstico de coproporfirina.

En la Porfiria variegata usualmente hay fluorescencia del plasma.

La deficiencia de dehidratasa del ácido δ -aminolevulínico es extremadamente raro.

La neuropatía del Síndrome de Guillain-Barre es dramática, usualmente más intensa que en los pacientes con PAI. Una verdadera parálisis ascendente es rara en el paciente con PAI.

La intoxicación aguda por plomo puede interrumpir en estadios tardíos el metabolismo de las porfirinas y puede ser considerado en base a la presentación clínica, pero no hay elevación en la excreción de PBG y puede ser descartada por la medición de los niveles de plomo en sangre.

La hipertensión maligna puede confundirse con PAI si se acompaña de taquicardia y omblilación, la diferencia es que no hay antecedentes de excreción excesiva de PBG.

La fiebre familiar del Mediterráneo en ocasiones se presenta como dolor abdominal, pero el paciente con PAI raramente presenta fiebre, la cual nunca es mayor de 40°C en forma sostenida, lo cual si se observa -

en pacientes con fiebre del Mediterráneo(22).

PRONOSTICO

Presencia de Ataques Agudos, Factores Precipitantes y Enfermedades Asociadas.

Aunque la PAI es genéticamente heterogénea, el fenotipo es relativamente uniforme. Los ataques agudos son una constelación de varios síntomas neuropsiquiátricos(6,23).

Los síntomas de neuropatía autonómica incluyen: dolor abdominal, vómito, constipación, hipertensión y taquicardia.

La neuropatía periférica usualmente se manifiesta como dolor en las extremidades o en la espalda y puede progresar hasta la paresia(24).

Los nervios craneales pueden estar comprometidos, las crisis convulsivas, alucinaciones y cambios mentales pueden también estar presentes.

Los ataques agudos son frecuentemente inducidos por factores precipitantes tales como los medicamentos alcohol, infecciones, ayuno o menstruación.

El inicio clínico de la enfermedad usualmente se presenta después de la pubertad, pero muchos portadores de la alteración genética permanecen asintomáticos a través de toda su vida(6, 23).

En las primeras series el pronóstico de los pacientes que sufrían de ataques agudos era pobre, la mortalidad fluctuaba entre un 18 a 58%(7, 25).

Durante las décadas recientes, los métodos diagnósticos y el tratamiento de la Porfiria han mejorado ampliamente.

Así el pronóstico para los pacientes que presentaron ataques agudos puede ser mejor aunque no hay datos disponibles a este respecto.

Sin embargo el pronóstico puede ser influenciado por otras enfermedades asociadas con PAI, tales como la hipertensión, IRC, y el carcinoma hepatocelular.

Kauppinen y Mustajoki realizaron un estudio prospectivo, agregando una revisión retrospectiva de los factores de riesgo entre los pacientes con PAI o PV.

Evaluando el pronóstico de Porfiria Aguda entre 206 pacientes adultos con PAI o PV, la serie representó a todos los pacientes conocidos con estos diagnósticos en Finlandia.

De cuarenta y seis pacientes que tuvieron un total de 117 ataques agudos durante el período de 1967 a 1986, seis pacientes murieron durante un ataque y veintiún ataques fueron asociados con parestias, la frecuencia de ataques severos fue significativamente menor que antes de 1967 ($P = 0.00002$). La mayoría de las parestias y muertes se presentaron por el retraso en el establecimiento del diagnóstico y tratamiento apropiado de la Porfiria.

Para aquellos pacientes que estaban asintomáticos al momento del diagnóstico (1365 años de seguimiento), el riesgo del primer ataque fue significativamente menor que en aquellos que habían tenido un ataque agu-

do antes del diagnóstico de Porfiria (10-17 años de seguimiento, $P = 0.005$). Los síntomas leves de Porfiria fueron más comunes entre aquellos que habían presentado ataques previos en comparación con quienes no habían tenido ataques agudos ($P > 0.00001$).

En la PAI el riesgo de ataque se correlacionó con la excreción de porfobilinógeno en la orina durante la fase de remisión ($P = 0.03$); una baja excreción predijo ausencia de ataque agudo.

El uso regular de muchos de los medicamentos precipitantes no fueron asociados con síntomas de Porfiria. De los 158 pacientes que respondieron a un cuestionario 149 (94%) habían utilizado medicamentos.

Cuarenta y cuatro pacientes (30%) usaban regularmente medicamentos (excepto hormonas sexuales) y 105 solo en forma ocasional ingerían medicamentos.

Treinta pacientes usaban regularmente medicamentos para enfermedades cardiovasculares sin la presencia de síntomas sugestivos de Porfiria. Los medicamentos utilizados fueron digoxina 10 pacientes; diuréticos 13 pacientes; B- bloquedores 22 pacientes; calcio antagonistas 3 pacientes; prazosina 4 pacientes, nitratos 4 pacientes. Otros medicamentos que se tomaron sin la precipitación de síntomas fueron: gliburida 4 pacientes; metformin 1 paciente; tiroxina 2 pacientes; teofilina 2 pacientes y salbutamol 2 pacientes.

Ciento treinta y seis (86%) habían usado ocasionalmente analgésicos principalmente aspirina u otro AINE. Dos pacientes reportaron síntomas durante el uso de indometacina; uno alucinaciones y depresión y otro dolor abdominal esta sintomatología puede también ser efecto indeseable del medicamento y no síntoma de

Porfiria. Cuatro pacientes usaron indometacina ocasionalmente o por periodos prolongados sin experimentar síntomas.

Cincuenta y un pacientes(32%) hablan utilizado medicamentos psicotrónico, principalmente tranquilizantes ocasionalmente. Dos pacientes usaron antidepresivos y seis tranquilizantes regularmente sin la presencia de síntomas de Porfiria.

Las dosis de sulfonamidas(N = 9) y barbituricos(N = 2) fueron asociados con ataques agudos en 11 pacientes en quienes el diagnóstico de PAI no era conocido.

Cincuenta y seis pacientes(35%) usaban vitaminas o medicamentos homeopáticos en forma ocasional sin síntomas de Porfiria. De los que usaron vitaminas 45% reportaron síntomas neuropsiquiátricos(3).

Uso de Alcohol.

Cincuenta y cinco(87%) de los sesenta y tres pacientes que hablan ingerido alcohol durante el año previo al estudio. La cantidad máxima de consumo de alcohol por día fué de 93 gr en promedio(rango de 6 a 440 gr) durante las 4 semanas que precedió al estudio.

La mitad del alcohol consumido fué por lo general en forma de vodka, una cuarta parte de vino, y una cuarta parte de cerveza.

El alcohol fue usualmente consumido dos veces a la semana, pero la frecuencia varió ocasionalmente con

ingesta diaria.

Cuatro de 63 pacientes eran alcohólicos quienes recibieron tratamiento por abuso de alcohol. Los síntomas posalcohólicos de la Porfiria, por ejemplo dolor abdominal y de extremidades, debilidad muscular, o confusión, usualmente se presentaron después de la ingesta intensa de alcohol, y en múltiples ocasiones solo presentan sintomatología en forma esporádica.

Dos bebedores intensos presentaron en forma repetitiva ataques agudos, los cuales incluían debilidad muscular. Una joven mujer con ingesta intensa de alcohol presentó ataques agudos esporádicos de Porfiria(3).

Menstruación, Embarazo y Hormonas Sexuales.

Treinta y nueve(30%) de las 95 mujeres que respondieron al cuestionario tenían síntomas cíclicos sugestivos de Porfiria, principalmente dolor abdominal asociado a dolor de extremidades a los pocos días de la menstruación. La constipación fué también frecuente. La frecuencia de los síntomas variaron de tres a doce veces por año. Solamente dos pacientes requirieron hospitalización repetida en la fase premestruar por los ataques agudos de Porfiria. Estos ataques fueron prevenidos en forma efectiva con anticonceptivos orales

Setenta y seis mujeres se habían embarazado con un total de 176 nacimientos, durante gran parte de estos embarazos el diagnóstico de Porfiria no fue realizado. En ciento sesenta y dos casos(92%) no hubo síntomas de Porfiria durante el embarazo, parto, o puerperio.

De catorce embarazos, en doce mujeres hubo síntomas sugestivos de Porfiria en 7 casos, el parto fué se-

guido de un ataque agudo, por lo que requirieron hospitalización.

En doce de catorce embarzos con síntomas de PAI el diagnóstico fue realizado, y en nueve de estos casos las pacientes eran primiparas.

Cuarenta y cuatro de 95 mujer habian usado hormonas sexuales; por sintomas de menopausia y otra para anticoncepción. El tiempo de uso variò de unos meses a varios años. Seis de las cuarenta y cuatro mujeres hablan tenido sintomas sugestivos de Porfiria, cuando tomaban estos medicamentos y dos de ellas tuvieron ataques agudos que ameritaron su hospitalización(3).

Otras Enfermedades:

Veintinueve de 158 pacientes reportaron hipertensión la cual requirio de medicamentos al momento de contestar el cuestionario. La edad media al inicio del tratamiento fue de 47 años. Así, 27% de las mujeres y - 19% de los hombres tenían hipertensión.

Nueve pacientes reportaron insuficiencia renal. Todos tenían valores de creatinina sérica en rangos patológicos y siete tenían hipertensión la cual requirio de medicamentos.

Diez pacientes reportaron enfermedades hepáticas, en seis mostraron solamente una elevación de las transaminasas, dos eran alcohólicos, y los dos restantes tenían historia de hepatitis(3).

Durante muchas décadas los investigadores hablan sugerido una asociacion entre la PAI y alguna otra en-

fermedad. Una marcada incidencia de carcinoma hepatocelular en la Porfirias Agudas fué primeramente descrita por Swedish y cols.(26). Este hallazgo fué claramente observado por Kauppinen, el carcinoma hepatocelular es la cuasa de muerte en el 8.3% de los casos de PAI(27).

Otras dos enfermedades, la insuficiencia renal crónica y la hipertensión han sido encontradas más frecuentemente en pacientes con PAI cuando se comparan con la población general. Por lo que se cuentan con bases para afirmar que existe una asociación de estas dos enfermedades con la Porfiria Aguda(28,29).

En conclusión, el riesgo de carcinoma hepatocelular está incrementado y la prevalencia de IRC e hipertensión también puede estar incrementado entre los pacientes con PAI(3).

TRATAMIENTO

Después de considerar el diagnóstico y realizar las pruebas diagnósticas, la meta del tratamiento en la PAI es: sostén y reducción del flujo a través de la vía de las porfirinas(6).

La carga de carbohidratos debe incrementarse por que reduce la actividad de la sintetasa de ALA. La dosis requerida es de 300 a 500 gr. por día.

Cuando se pone en contacto por primera vez con pacientes con PAI, la carga de carbohidratos es lo primero que se deberá hacer. La hidratación es importante, y deberá iniciarse junto con la carga de carbohidratos, teniendo cuidado ya que este tipo de pacientes pueden tener Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética por lo tanto, la hiponatremia deberá ser evitada.

La terapia narcótica es requerida para el control del dolor.

La administración de fenotiazina e hidrato de cloral puede ayudar al control de las náuseas y el vómito.

La taquicardia y la hipertensión se controlan con administración de B-bloqueadores.

El tratamiento específico de la PAI, es el uso de derivados del Hem para reducir la producción de PBG por retroalimentación negativa de la síntesis de ALA(6,22,30).

La Hematina, un hidroxido del Hem, puede ser utilizado.

La Hematina puede causar flebitis y en ocasiones trastornos de la coagulación.

Múltiples preparaciones, incluyendo el Hemargenato son utilizados en Europa.

Estos derivados del Hem reducen en forma predecible la producción de PBG, pero no puede establecerse en forma predecible la recuperación clínica del paciente.

La razón de esto no es del todo comprendida, pero la duración de los ataques y la causa de la inducción de la sintomatosa de ALA, son los factores principales en la velocidad de recuperación del paciente(22,30).

BIBLIOGRAFIA

1. Meyer UA. Porphyrins. In: Harrison. Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1991; 1829-1834.
2. Doss MO: New form of dual porphyria: coexistent acute intermittent porphyria and porphyria cutanea tarda. Eur-Clin-Invest.19:20-25,1989.
3. Kauppinen R, Mustajoki P: Prognosis of acute porphyria: Occurrence of acute attacks, precipitating factors, and Associated Diseases. Medicine. 71: 1-13,1992
4. Mustajoki P, Kauppinen R, and et al: Frequency of low erythrocyte porphobilinogen deaminase activity in Finland. J Int Med.231:389-395,1992.
5. King HP, Bragdon AC: MRI reveals multiple reversible cerebral lesions in an attack of acute intermittent porphyria. Neurology.41:1300-1302,1991.
6. Kappas A, Sasa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited diseases. 6 th ed. New York: McGraw-Hill, 1989: 1320-29.
7. Goldber A: Acute intermittent porphyria. Quarterly J. Med. 110:183-209, 1959.
8. Waldenström J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. Am J Med. 1957; 22:758-773.

- 9 Tidmarsh MA; Baigent DF: Propofol in acute intermittent porphyria. *Br Anaesth*; 1992;68(2):230.
- 10 Grandchamp B; Picat C; Kauppinen R; Mognotte U; Peltonen L; and et al: Molecular analysis of acute intermittent porphyria in a Finnish family with normal erythrocyte porphobilinogen deaminase. *Eur J Clin Invest*; 1987; 19(5):415-418.
- 11 Grandchamp B; Nordmann Y.: Enzymes of the heme biosynthesis pathway recent advance in molecular genetic. *Semin-Hematol*; 1988;25, 303-311.
- 12 Kauppinen R; Peltonen L; Palotie A; Mistojo P: RFLP analysis of three different types of acute intermittent porphyria.
- 13 Mustajoki P: Normal erythrocyte uroporphyrinogen I synthase in a kindred with acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med*; 95:162-166, 1981.
- 14 Delfau MH; Picate; de Rooij FWM; Hammer K. and et al: Two different point G to A mutations in exon 10 of the porphobilinogen deaminase gene responsible for acute intermittent porphyria. *J Clin Invest*. 1990; 86; 1511-1516.
15. Grandchamp B; De Verneuil H, Beaumont, et al.: *Eur J Biochem*, 1987; 162:105-110.
- 16 Murphy AP. Acute Intermittent Porphyria: *JAMA*; 1990; 264(10):1290-1293.
- 17 Vives Corrons J.L.: Patología del grupo hemo. Porfirias y Metahemoglobinemias. In: *J.Sans-Sabrafen*.

- Hematologia Clínica. Segunda Edición. Barcelona. Ediciones Doyma. 1988;276-283.
- 18 Lee J-S, Avret M. A PstI polymorphism for the human porphobilinogen deaminase gene. *Nucleic Acids Res* 15:6307, 1987.
- 19 Lee J-S Avret M, Lindsten J, Lannfelt L, and et al. DNA polymorphisms within the porphobilinogen -- deaminase gene in Two Swedish Families with acute intermittent porphyria. *Hum Genet* 79:379-381; -- 1988.
20. Sassa S, Bradlow HL, Kappas A. Steroid induction of d-aminolevulinic acid and porphyrin in liver. *J -- Biol Chem* 1979;254:10011-10020.
- 21 Grandchamp B, Del Verneuil H, Beaumont C, et al. Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. *Eur J Biochem*, 1987;162:105-110.
22. Sack GH. Acute Intermittent Porphyria. *JAMA*, 1990;264,10: 1290-1293.
23. Tschudy DP, Lamon JM. Porphyrin metabolism and the porphyrias. In: Bondy PK, Rosenberg LE, eds *Metabolic Control and Discas*. Philadelphia:W.B. Saunders; p 939, 1980.
- 24 Ridley A. The neuropathy of acute intermittent porphyria. *Q J Med* 38: 307-33,1969.
25. Mustajoki P, Koskelo P. Hereditary hepatic porphyria in Finland. *Acta Med Scand* 200;171-78,1976.

- 26 Haedell L, Bengtsson NO, Jonsson U, Eriksson S, et al. Aetiological aspects on primary liver cancer -
with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria-an epidemiological in-
vestigation. *Br J Cancer* 50:389-97, 1984.
- 27 Kauppinen R, Mustajoki P. Acute porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 57:117-20, --
1988.
- 28 Beattie AD, Goldberg A. Acute intermittent porphyria. Natural history and prognosis. In: Doss M. ed.
Porphyrias in Human Disease. Basel: S. Karger, pp 245-50, 1976.
- 29 Yeung Laiwah AAC, Mactier R, McColl KEL, Moore MR, Goldberg A. Early-onset chronic renal fai-
lure as a complication of acute intermittent porphyria. *Q J Med* 205: 92-98, 1983.
- 30 Watson CJ, Dhar GJ, Bossenmaier I, et al. Effect of hematine in acute porphyric relapse. *Ann Intern -
Med*. 1973;79: 80-83.