

^a Técnico de Salud Pública, Unidad Docente de Medicina Familiar de Murcia, Murcia, España

^b Jefe de Estudios de Formación Especializada, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^c Técnica de Apoyo Docente, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^d Jefe de Estudios, Unidad Docente Multiprofesional de Salud Mental de Murcia, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j.saurall@gmail.com (J. Saura Llamas).

doi:10.1016/j.rce.2011.06.009

Porfiria aguda intermitente y ácido valproico

Acute Intermittent porphyria and valproic acid

Sr. Director:

Las porfirias son un grupo heterogéneo de enfermedades que reflejan la presencia de distintas alteraciones en la biosíntesis del grupo hemo. La porfiria aguda es un término que incluye a tres enfermedades hereditarias: la porfiria aguda intermitente (PAI), la coproporfiria hereditaria (HCP) y la porfiria variegata (PV). Cada tipo de porfiria aguda reconoce un déficit enzimático específico. Los ataques agudos se desencadenan frecuentemente con la toma de ciertos fármacos, alcohol o ante cambios hormonales, sobre todo asociados al ciclo menstrual, y son muy raros antes de la pubertad. El diagnóstico debe confirmarse con la determinación en orina de porfirinas totales, porfobilinógeno (PBG) y ácido 5 aminolevulínico (ALA). Las manifestaciones neurológicas más comunes en la PAI son la neuropatía visceral autonómica, la neuropatía periférica motora y las alteraciones del sistema nervioso central con la inclusión de crisis comiciales¹. Presentamos un paciente con antecedentes de ictus y de crisis comiciales secundarias que desarrolla una PAI en probable relación con la administración de valproato.

Mujer de 46 años de edad con antecedentes de mastectomía derecha por carcinoma ductal infiltrante de mama (T1N0M0) dos años antes, en tratamiento con tamoxifeno[®]. Nueve meses después sufrió un ictus en territorio de la arteria cerebral media y posteriormente crisis parciales complejas. Una resonancia magnética craneal mostró un área isquémica antigua frontoparietal izquierda con pequeña zona de subfusión hemorrágica sin evidencias de nuevas lesiones. Se instauró tratamiento con valproato, levetiracetam, ácido acetilsalicílico y atorvastatina. Un mes después fue ingresada por un cuadro de agitación psicomotora en supuesta relación con levetiracetam, por lo que se suspendió su administración, manteniéndose el valproato. La paciente continuó con episodios de dolor abdominal difuso con irradiación a espalda acompañados de nerviosismo, labilidad emocional, agitación, insomnio, estreñimiento y temblor generalizado, intensificados con los ciclos menstruales. En la exploración física no destacaba ningún hallazgo y en la analítica únicamente una leve alteración de las pruebas de función hepática (GPT-ALT: 55 U/L; GOT-AST: 56 U/L). Una tomografía computerizada abdominal mostró dilatación del marco cólico. La determinación de porfirinas en orina de 24 horas desprendieron los siguientes resultados: porfirinas totales: 514,9 mcg (normal: 0-150); aminolevulínico: 75,5 mg (normal: 0-7,5); porfobilinógeno: 54,25 mg (normal: 0 a 2,5); uroporfirina 191,9 mcg (normal: 0-25); coproporfirinas 271,7 mcg (normal: 0-112); pentaporfirinas 26,6 mcg (normal: 0-5); heptaporfirinas 20,9 mcg (normal: 0-10). Las porfirinas en heces (cromatografía líquida de alta resolución [HPLC]) eran normales. La determinación de la porfobilinógeno deaminasa eritrocitaria (PBG-D) por espectrofotometría fue de 77 pmol/mg proteína/30 minutos (valor normal). Se estudió el gen HMBS (*hydroxymethylbilane synthase*) en sangre mediante reacción en cadena de la polimerasa demostrándose la presencia de la mutación c.669-698del30 (p.Glu223-Leu232del) en heterocigosis en el citado gen, lo cual confirmaba el diagnóstico de PAI. Se suspendió la administración de valproato. Cinco meses después, la paciente se encuentra totalmente asintomática.

Las porfirias agudas es una afección infrecuente y probablemente infradiagnosticada. El 80% de los portadores de la mutación en el gen implicado permanecen asintomáticos. La prevalencia es de aproximadamente 5 casos por 1.000.000 personas². El PBG y ALA son neurotóxicos y se excretan desde el hígado tras inducción de la síntesis del grupo hemo. El diagnóstico se confirma por la elevación en orina de los niveles de PBG y/o ALA y de las porfirinas totales. El diagnóstico de PAI en nuestra paciente, pese al valor normal de PBG-D, se basa en los valores elevados de porfirinas totales, ALA y PBG en orina con porfirinas en heces normales y en el resultado del estudio genético. En la mayoría de los casos el defecto enzimático se ubica tanto en los eritrocitos como en otras células como los hepatocitos, pero en algunos casos la PBG-D puede ser normal en los eritrocitos y deficitaria en otras células³. Un 10 a 20% de los pacientes con PAI presentan crisis comiciales como característica de este desorden del metabolismo de las porfirinas o como una entidad independiente asociada⁴. Su etiología no está clara; las porfirinas y sus precursores pueden ser directamente neurotóxicos, pero la hiponatremia, la hipomagnesemia o la isquemia cerebral, también podrían ser foco de actividad epileptógena⁵. En nuestro caso no puede asegurarse que la clínica neurológica previa fuese secundaria a la porfiria aguda, ya que no existía una relación temporal con las crisis abdominales y la administración de valproato, el fármaco desencadenante, se inició con posterioridad a la incidencia de las crisis comiciales. La medicación previa al diagnóstico de PAI debe ser revisada para identificar posibles fármacos contraindicados. Múltiples fármacos antiepilépticos deben ser evitados. La vigabatrina y la gabapentina son fármacos seguros⁶. Por el contrario, la fenitoína, los barbitúricos, la etosuximida, la trimetadiona, la carbamacepina, el clonazepam, la lamotrigina, y la primidona no son recomendables⁷. El valproato ha demostrado ser porfirogénico en estudios experimentales⁸. Se ha aconsejado el uso de propofol, y

posteriormente leveriracetam y gabapentina en el manejo del status epiléptico en pacientes con PAI⁹. Sin embargo, ningún fármaco debiera ser descartado por completo si su uso resultase esencial. Con frecuencia tras el diagnóstico nos encontramos con fármacos considerados no seguros sin efectos adversos. No obstante, es importante recordar su posible interacción futura con otros fármacos que pudieran precipitar un ataque agudo.

Bibliografía

1. Bonkowsky HL, Schady W. Neurologic manifestations of acute porphyria. *Sem Liver Dis.* 1982;2:108-24.
2. Karl E, Anderson MD, Joseph R, Bloomer MD, Herbert L, Bonkowsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyries. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-50.
3. Grandchamp B, Picat C, Mignotte V, Wilson JH, Te Velde K, Sandkvyl L, et al. Tissue-specific splicing mutation in acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:661-4.
4. Birchfield RJ, Cowger ML. Acute intermittent porphyria with seizures. *Am J Dis Child.* 1996;112:561-5.
5. Kappas A, Sassa S, Anderson KE. The porphyrias. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, editores. *The metabolic basis of inherited disease.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1983. p. 1301-84.
6. Mahn M, Gildemeister OS, Krauss GL, Pepe JA, Lambrecht RW, Donohue S, et al. Effects of new anticonvulsant medications in porphyrin synthesis in cultured liver cells. *Neurology.* 1997;49:97-106.
7. Reynolds Jr NG, Miska RM. Safety of anticonvulsants in hepatic porphyries. *Neurology.* 1981;31:480-4.
8. Bonkowsky HL, Sinclair PR, Emery S, Sinclair JF. Seizure management in acute hepatic porphyria: risk of valproate and clonazepam. *Neurology.* 1980;30:588-92.
9. Pandey CK, Singh N, Bose N, Sahay S. Gabapentin and propofol for treatment of status epilepticus in acute intermittent porphyria. *J Postgrad Med.* 2003;49:285.

J. Noval Menéndez^{a,*}, M.T. Campoamor^a, B. Laborda^b y G. López-Colina^a

^a *Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España*

^b *Análisis Clínicos, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jnoval@telecable.es (J. Noval Menéndez).

doi:10.1016/j.rce.2011.07.026

Successful treatment of systemic capillary leak syndrome with intravenous immunoglobulins

Tratamiento eficaz del síndrome de extravasación capilar sistémica con inmunoglobulinas intravenosas

Sr. Director

Systemic capillary leak syndrome (SCLCS) or Clarkson's Syndrome is a rare and life-threatening disorder characterized by repeated episodes of severe hypotension, hypoalbuminemia and hemoconcentration. Attacks are characterized by marked shifts of plasma and proteins to the extravascular space. Mortality during episodes is high (by persistence of shock or pulmonary oedema to reverse the syndrome, in the recruitment phase). In almost every case reported, a monoclonal immunoglobulin has been present in the serum, but its role in the disease has not been clarified.¹

We present a patient affected by this rare entity, with a prolonged survival in which the crises have disappeared temporarily after treatment with melphalan-prednisone on two occasions, and lately with intravenous immunoglobulins (IVIG).

A 48-year-old woman was first admitted to hospital in 1997 with severe hypotension, hemoconcentration (hemoglobin 21 g/l) and hypoalbuminemia (23 g/l). The patient was managed in the Intensive Care Unit (ICU) with volume and dopamine; she remained hypotensive for 48 h, oligoanuric and with progressive oedema. She finally recovered

her blood pressure with progressive polyuria, disappearance of oedema and normalization of hemoglobin and albumin. A serum monoclonal band of Ig Kappa of 3.5 g/L was documented, with a normal bone marrow examination. She was found to be hypothyroid, with a thyrotropin of 69 ng/dL (normal values: 0.8-1.8), thyroxine of 5.3 pmol/L (normal values: 10.29-23.16) and positive antimicrosomal, antiperoxidase and antithyroglobulin antibodies.

The patient was diagnosed with SCLCS and treated with therbutaline and aminophylline. During follow-up to year 2000 she presented 20 similar episodes. In 2001, given the lack of therapeutic response, and after a normal new bone marrow biopsy, she was treated with melphalan/prednisone monthly for a year. With this treatment, the frequency and intensity of the episodes diminished until their total disappearance. In 2005 she relapsed with 6 new episodes. Serum levels of chromogranin A were found to be high (188 ng/mL), and did not change during the crises, with a NTF- α that remained normal. An abdominal computerized tomography, nuclear magnetic resonance of the adrenal glands and scintigraphy with octeotide In111 and with Iodine123 metaiodobenzylguanidine were all within normal limits. After a repeat bone marrow biopsy that was unrevealing, she restarted treatment with melphalan/prednisone monthly for a year. The patient remained newly asymptomatic for the next 24 months. The monoclonal band was greatly diminished (0.19 G/) and levels of chromogranin A remained normal (60 ng/mL). Finally, in 2008 the patient presented 2 new episodes of severe shock which reversed promptly with IVIG. Because the patient had a refractory SCLCS we finally decided to administer intravenous immunoglobulin (2 g/kg) every 6 weeks. Since the beginning of this treatment, the