

Porfirias agudas. Ataques agudos de porfiria

R. Gómez Moreno^a, N. Monge Ropero^b, A. Calvo Cebrián^c y S. Fraga Campo^d

^aMédico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Torito. Área 1. Madrid.

^bMédico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Carbonero. Segovia.

^cMédico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Galapagar. Área 6. Madrid.

^dMédico especialista en Ginecología y Obstetricia. Clínica La Zarzuela. Madrid.

Las porfirias agudas son una patología compleja relacionada con la vía de biosíntesis del hem, que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con una historia médica, psiquiátrica o quirúrgica atípica. Su diagnóstico se basa en identificar el metabolito producido en exceso y la actividad de la enzima implicada. Se deben conocer los factores precipitantes de los ataques para evitarlos, y el tratamiento se basa en la prevención, así como en el manejo rápido de las infecciones intercurrentes y en la administración intravenosa de carbohidratos y/o preparados de hem.

Palabras clave: porfirias agudas, ataques agudos, factores precipitantes, tratamiento.

Acute porphyrias are a complex disease related with heme biosynthesis, that should be considered in the differential diagnosis of patients with an atypical medical, psychiatric or surgical history. Its diagnosis is based on identifying the metabolite produced in excess and the activity of the enzyme involved. The precipitating factors of the attacks should be known to avoid them and the treatment is based on prevention as well as rapid handling of the intercurrent infections and on the intravenous administration of carbohydrates and/or heme preparations.

Key words: acute porphyrias, acute attacks, precipitating factors, treatment.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son trastornos hereditarios o adquiridos de enzimas específicas que intervienen en la vía de biosíntesis del hem (fig. 1). La delta-aminolevulinato sintetasa (también conocida como delta-aminolevulínico ácido sintasa, ALA sintasa ALAS) es la primera de las ocho enzimas de la vía. Hay dos formas específicas de ALAS, ALAS-E o ALAS2 y ALAS-N o ALAS1, la eritroide y la isoforma no específica, respectivamente. La deficiencia inherente de ALAS-E es responsable de la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (ASLX), mientras que la deficiencia de ALAS-N no ha sido descrita y debe ser incompatible con la vida. La deficiencia de las otras siete enzimas se asocia con las diferentes formas de porfiria (fig. 1).

Como resultado de estas deficiencias, se producen y excretan en exceso metabolitos intermedios que se acumulan en tejidos, resultando en síntomas neuroviscerales (dolor abdominal, alteraciones psiquiátricas y síntomas neurológicos) y/o síntomas fotocutáneos. El diagnóstico de cada tipo de porfiria se basa en identificar el metabolito producido y/o excretado en exceso en los eritrocitos, plasma, ori-

na y/o heces, puesto que cada tipo de porfiria se define por un único patrón de acumulación y excreción de precursores del hem, así como por la reducción de la actividad de una enzima específica. En muchas porfirias el diagnóstico puede ser confirmado por la medida directa de la actividad de la enzima implicada en el tejido apropiado.

Las porfirias son una patología compleja, relativamente poco frecuente, pero no por ello tienen que caer en el olvido y deben de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten una historia médica, psiquiátrica o quirúrgica atípica¹.

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias se han clasificado tradicionalmente en hepáticas o eritropoyéticas atendiendo al lugar primario de sobreproducción y acumulación de sus precursores, pero ahora que estas patologías están bien definidas a nivel molecular han sido clasificadas en función de la deficiencia enzimática y del tejido implicado (fig. 1)².

Por otro lado, los pacientes con porfiria se pueden presentar de tres formas diferentes: con lesiones cutáneas, con ataques agudos, o con ambas manifestaciones.

La clínica de ataque agudo puede ocurrir en la porfiria aguda intermitente (PAI), porfiria variegata, coproporfiria hereditaria (CPH) y plumboporfiria (porfiria ALA-deshidratasa). Las lesiones cutáneas acompañando a los ataques agudos se pueden presentar en la mitad de los pacientes con porfiria variegata y en una tercera parte de los pacien-

Correspondencia: R. Gómez Moreno.
C/ Carabelos, 25, piso 1.º C, 1.ª escalera.
28041 Madrid.
Correo electrónico: rafgommor@yahoo.es

Recibido el 02-6-03; aceptado para su publicación el 11-11-03.

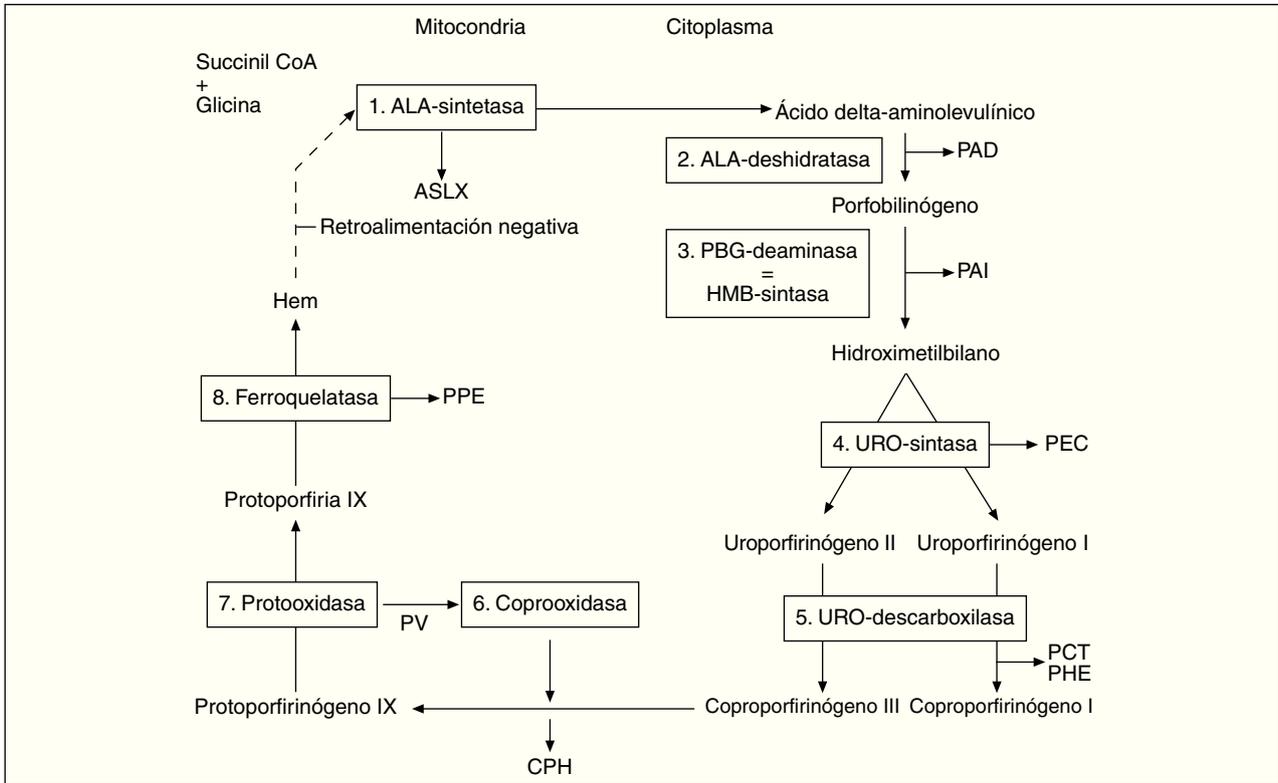


Figura 1. Vía biosintética del hem en el ser humano y las porfirias. ASLX: anemia sideroblástica ligada al cromosoma X; PAD: porfiria ALL-deshidratasa; PAI: porfiria aguda intermitente; PEC: porfiria eritropoyética congénita; PCT: porfiria cutánea tarda; PHE: porfiria hepatoeritropoyética; CPH: coproporfiria hereditaria; PV: porfiria variegata; PPE: protoporfiria eritropoyética; ALA: ácido delta-aminolevulínico; URO: uroporfirinógeno.

tes con CPH; las lesiones cutáneas pueden ser la única presentación de esas porfirias^{3,4}.

Ataques agudos

La PAI⁵ es la más común de las porfirias agudas. Es una enfermedad autosómica dominante resultante de una deficiencia parcial (aproximadamente del 50%) de la enzima porfobilinógeno deaminasa (PBG-deaminasa), también conocida como hidroximetilbilano sintasa (HMB-sintasa), la tercera enzima de la vía de síntesis del hem, en todos los tejidos, incluyendo los eritrocitos (existe menos de un 5% de los pacientes que presenta sólo la deficiencia en las células no eritroides).

Aproximadamente el 90% de los pacientes con deficiencia de este enzima permanecen asintomáticos a lo largo de su vida. La expresión clínica de esta enfermedad está ligada a factores que estimulan o deprimen la actividad de la no específica ALA sintasa (ALAS1 o ALAS-N) en el hígado. Pueden ser factores ambientales o adquiridos.

La disfunción fundamental que se produce es neurológica, afectando al sistema nervioso periférico, autonómico y/o central, conduciendo a muy variadas quejas neurovisceralas. En este caso no se asocia con fotosensibilidad cutánea puesto que sólo se acumulan precursores inactivos y ALA.

La PAI es la más común de las porfirias genéticas. La enfermedad se encuentra extendida por todo el mundo, pero es más frecuente en Escandinavia, Laponia y Gran Bre-

taña. La prevalencia es del 1-2 por 100.000 en Europa; 2,4 por 100.000 en Finlandia, pudiendo ser más alta del 1 por 500 en pacientes psiquiátricos.

La CPH es la menos común de las porfirias agudas. Se debe al déficit de coprooxidasa y se hereda como rasgo autosómico dominante, aunque se han objetivado algunos casos de CPH homocigota. En ocasiones aparece fotosensibilidad.

La *porfiria variegata*, también denominada protocoproporfiria hereditaria o porfiria sudafricana, al ser más prevalente en la población blanca de Sudáfrica, es una porfiria hepática con rasgo autosómico dominante. Casos hemocigotos también han sido descritos. Se debe a la deficiencia de la protooxidasa y se denomina "variegata" al poder manifestarse el ataque agudo con síntomas neurovisceralas, fotosensibilidad cutánea, o ambas, o de una forma latente.

La *porfiria ALA-deshidratasa* o plumboporfiria es un trastorno autosómico recesivo, infrecuente, cuya instauración y gravedad son variables en función del grado de actividad residual de la ALA-deshidratasa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PAI es una forma severa y debilitante de porfiria hepática aguda. Se manifiesta casi invariablemente después de la pubertad, siendo más común en el sexo femenino (de 4 a 5 veces más frecuente). Dado que los síntomas neurovisceralas rara vez se presentan antes de la pubertad y suelen

ser inespecíficos, se necesita un elevado índice de sospecha para llegar al diagnóstico exacto. Sólo un 10%-15% de los que transportan genes desarrollan el síndrome clínico. Una tercera parte de los pacientes no tienen una historia familiar previa, posiblemente debido a una enfermedad latente en ellos o a que no fue identificada en generaciones anteriores. En este tipo de porfiria no se dan manifestaciones cutáneas⁶.

El dolor abdominal, el cual puede ser localizado o generalizado, es el síntoma más común y es a menudo el signo inicial de un ataque agudo de porfiria. Otras manifestaciones gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, distensión abdominal e íleo. Son también frecuentes la disuria, la retención urinaria y la incontinencia, así como la taquicardia, la hipertensión, y menos frecuentemente la fiebre, la sudoración, la agitación, el insomnio y el temblor. Por encima del 40% de los pacientes pueden mantener unas cifras tensionales elevadas entre los ataques agudos (tabla 1).

La neuropatía periférica es un suceso común. La debilidad muscular a menudo comienza en las porciones proximales de las piernas, pero puede involucrar a los brazos y a las regiones distales. La neuropatía motora puede también afectar a los nervios craneales o conducir a una parálisis bulbar, insuficiencia respiratoria y muerte. También puede darse una neuropatía sensitiva⁷.

Los ataques agudos pueden acompañarse de una hiponatremia secundaria a los vómitos, deshidratación, nefrotoxicidad, o al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

El curso de un ataque agudo es muy variable, con ataques que pueden durar desde unos pocos días hasta varios meses⁸.

El componente psiquiátrico puede ser importante e incluso puede ser la única manifestación de la enfermedad. Incluye histeria, ansiedad, apatía o depresión, fobias, psicosis, agitación, *delirium* y alteración de la conciencia, desde una simple somnolencia hasta el coma. Algunos pacientes desarrollan una psicosis similar a la esquizofrenia.

Por otro lado, las mutaciones que se dan en la PAI pueden asociarse a un incremento en el riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular⁹.

Tabla 1. Incidencia de síntomas y signos en la porfiria aguda intermitente

| | |
|---|---------|
| Dolor abdominal | 85%-95% |
| Vómitos | 43%-88% |
| Estreñimiento | 48%-84% |
| Debilidad muscular | 42%-60% |
| Síntomas mentales | 40%-58% |
| Dolor en miembros, cabeza, cuello o pecho | 50%-52% |
| Hipertensión | 36%-54% |
| Taquicardia | 28%-80% |
| Convulsiones | 10%-20% |
| Pérdida sensitiva | 9%-38% |
| Fiebre | 9%-37% |
| Parálisis respiratoria | 9%-14% |
| Diarrea | 5%-12% |

La clínica de presentación en el resto de porfirias agudas es muy similar, teniendo en cuenta que algunas de ellas se pueden acompañar de fotosensibilidad cutánea, produciéndose una fragilidad en la piel que cura muy lentamente tras el más mínimo traumatismo, con ampollas subepidérmicas, pigmentación e hipertrichosis, particularmente en la frente y por encima de la mejilla. Las lesiones ocurren en la piel expuesta al sol.

FACTORES PRECIPITANTES DE UN ATAQUE AGUDO

Los heterocigóticos asintomáticos, que constituyen el 90% de los sujetos con una deficiencia de la PBG-deaminasa, pueden no llegar a tener elevados los precursores de la porfirina. Sin embargo, puede precipitarse un ataque agudo debido a factores ambientales endógenos o a exógenos. Hay al menos cinco diferentes clases de factores precipitantes de esta enfermedad. La mayoría de ellos se asocian a un incremento en la actividad de la ALAS-N en el hígado, la cual es la enzima limitante en la biosíntesis del hem en este órgano. El incremento de la actividad de la ALAS-N, emparejado con la deficiencia parcial de la actividad de la PBG-deaminasa, conduce a la acumulación de ALA y PBG, desencadenando un ataque agudo (tabla 2).

Factores endocrinos

La enfermedad es más común en mujeres, especialmente durante el período premenstrual. Los estrógenos sintéticos y progestágenos son conocidos como inductores de porfirina. Por otro lado, a las mujeres con PAI a menudo les va bien durante el embarazo, a pesar del aumento en la concentración de varias hormonas esteroideas.

Aporte calórico

Un factor precipitante es una nutrición inadecuada con un reducido aporte calórico. El ayuno o una dieta pobre en calorías instaurada con el fin de perder peso, puede inducir a la hemo oxigenasa microsomal hepática con el consiguiente descenso de las concentraciones hepáticas del hem, y la pérdida de la hemo represión de la ALA-sintasa, iniciándose los síntomas del ataque. Consecuentemente,

Tabla 2. Factores que pueden desencadenar un ataque agudo de porfiria

Fármacos

Barbitúricos, estrógenos (sintéticos), progestágenos, sulfamidas, metildopa, danazol, diazepam, fenitoína, carbamacepina, ácido valproico, cloranfenicol, tetraciclinas, cefalosporinas, eritromicina, algunos antihistamínicos, pirazolonas, griseofulvina, ergotamina, captropil, lisinopril, clonidina, ciclofosfamida, diltiazem, hidralacina, ketamina, antidepresivos tricíclicos, espiranolactona, tramadol, teofilinas, nitrofurantoína

Ayuno

Alcohol

Tabaco

Infecciones

Estrés emocional y físico

Marihuana, éxtasis, anfetaminas y cocaína

Factores cíclicos (premenstrual)

un adecuado suplemento calórico puede reducir la excreción de ALA y PBG y suprimir los síntomas clínicos. De esta manera se ha propuesto el uso temprano de la nutrición parenteral en un ataque agudo. Es interesante resaltar cómo el inicio de una diabetes tipo 2 puede reducir la severidad de los ataques de porfiria^{10,11}.

Drogas y medicamentos

Muchos medicamentos, como los barbitúricos y ciertos esteroides, tienen la capacidad de inducir al citocromo P450, aumentando la demanda de síntesis del hem y la actividad de la ALAS-N, puesto que la mayor parte del hem sintetizado en el hígado se utiliza para la síntesis de las enzimas del citocromo P450. También hay que estar atento ante el consumo de marihuana, cocaína, éxtasis y anfetaminas. El metabolismo de las drogas dependientes del citocromo P450 en pacientes con PAI está prolongado^{12,13}.

Estrés

Todas las formas de estrés, incluyendo las enfermedades intercurrentes, las infecciones, la cirugía y el exceso de alcohol conducen a un aumento de la frecuencia de los ataques. Una inexplicada respuesta neurovisceral o psiquiátrica al estrés en la urgencia de un hospital o en la Unidad de Cuidados Intensivos o en un hospital psiquiátrico, debe hacernos sospechar de la presencia de una porfiria aguda intermitente.

Tabaco

Los componentes químicos del tabaco como los hidrocarburos policíclicos aromáticos son inductores del citocromo P450 y de la síntesis del hem. Por lo tanto, el dejar de fumar puede traer consigo una reducción de la frecuencia de los ataques en pacientes con porfirias agudas.

Los mismos factores que provocan ataques agudos en la PAI los provocan en el resto de porfirias agudas.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes que expresan una clínica de PAI, así como los individuos con una enfermedad latente, presentan incrementos variables en la excreción de ALA y PBG en la orina entre los ataques, pudiendo ser incluso valores normales, fundamentalmente de ALA. En la mayoría de los casos, el inicio de un ataque agudo se acompaña de incrementos en la excreción de estos precursores, y en los casos más severos, la orina puede adquirir un color oscuro, semejante al vino de Oporto, debido a la alta concentración de porfobilina, un producto de la autooxidación del PBG.

Los ataques agudos también se asocian con una elevación en la concentración plasmática de ALA, PBG y porfirinas, que habitualmente son indetectables. A pesar del bloqueo enzimático a nivel de la PBG-deaminasa, la producción de hemoglobina y bilirrubina suele ser normal, y los pacientes con PAI no suelen tener ni anemia ni ictericia.

Las pruebas de laboratorio que se emplean para el *screening* de la enfermedad aún son de poca confianza, aunque se están haciendo progresos¹⁴.

Cuando un síntoma neurovisceral sugiere que existe una porfiria hepática, se debe determinar la excreción urinaria en orina de 24 horas de ALA, PBG y porfirina.

Ácido delta-aminolevulínico: la excreción normal es menor de 7 mg en 24 horas. En un ataque de PAI se eleva hasta valores que pueden llegar a ser hasta 10 veces superiores al normal.

Porfobilinógeno: la excreción normal de PBG es menor de 4 mg en 24 horas. En un ataque de PAI se eleva en unos valores iguales en magnitud a los de ALA.

La presencia de una concentración normal de PBG excluye el diagnóstico de PAI como causa de los síntomas existentes.

Si se sospecha una PAI, la determinación de la HMB-sintasa en los eritrocitos es útil para confirmar el diagnóstico y para la detección selectiva de los miembros asintomáticos de la familia (la mayoría de los heterocigotos asintomáticos, "latentes", con déficit de HMB-sintasa presentan una eliminación urinaria normal de ALA y PBG). En menos de un 5% de los casos, la deficiencia se detecta sólo en las células no eritroides (fibroblastos, linfocitos, hepatocitos), donde se puede detectar la deficiencia de HMB-sintasa o bien mediante análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN), técnica aún no extendida.

Los pacientes con *coproporfiria* y *porfiria variegata* pueden también tener elevada la excreción urinaria de ALA y PBG junto con los síntomas neuroviscerales. Estas dos porfirias se pueden diferenciar de la porfiria aguda intermitente por lo siguiente:

- Pueden ocurrir síntomas fotocutáneos en la coproporfiria y en la porfiria variegata y no en la PAI.
- La excreción de coproporfirina está aumentada en la orina y heces en la coproporfiria, siendo normal en la porfiria variegata y en la PAI.
- La excreción de protoporfirina en heces está elevada en la porfiria variegata, pero es normal en las otras dos.
- La actividad de la HMB-sintasa es normal en la porfiria variegata y en la coproporfiria.

Los pacientes con *porfiria ALA-deshidratasa* pueden mostrar una elevación en la excreción urinaria de ALA, pero el PBG está normal o sólo ligeramente elevado y la actividad de la ALA-deshidratasa está reducida¹⁵.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las porfirias agudas se basa en dos aspectos: la prevención de futuros ataques y el tratamiento de los ataques agudos.

Prevención: mediante un adecuado aporte nutricional, evitando las drogas y medicamentos que se sepa que empeoran la porfiria y tratando de forma inmediata cualquier infección o enfermedad intercurrente. La administración nasal o subcutánea de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) induce una menopausia química que inhibe la ovulación y reduce la incidencia de ataques perimenstruales en algunas mujeres con exacerbaciones cíclicas de la enfermedad. La administración por vía intravenosa de aproximadamente 3 mg/kg de hem una o dos veces por semana se ha visto efectiva en algunos pa-

cientes para la prevención de ataques. Los pacientes deben conocer todos los factores que desencadenan los ataques agudos¹⁶.

Ataques agudos: un 1% de los ataques agudos pueden ser fatales. La mayoría de los pacientes requerirán un tratamiento hospitalario.

Todos los medicamentos que pueden exacerbar las porfirias hepáticas se deben evitar.

No fumar ni beber alcohol.

Las fenotiazinas pueden ser útiles para las náuseas y los vómitos, así como para conseguir la relajación. La hipertensión y la taquicardia se puede tratar con propanolol. Si se produce una convulsión durante un ataque agudo se debe descartar que no exista hiponatremia, chequeando la osmolaridad plasmática y los electrolitos y corrigiéndolos con restricción hídrica si fuera necesario. La gabapentina es útil en el control de las crisis epilépticas. Para el dolor severo los analgésicos narcóticos, como la morfina, son útiles.

Todas las infecciones intercurrentes deben ser tratadas.

Se debe de realizar una espirometría para detectar de una forma temprana una parálisis bulbar, considerando la respiración mecánica ante un empeoramiento.

Los casos severos se deben tratar con la administración intravenosa de carbohidratos (dextrosa), suministrando un mínimo de 400 g de carbohidratos al día. La nutrición parenteral puede ser necesaria en pacientes que no toleran la alimentación oral.

Preparados intravenosos de hem: su uso se ha recomendado si ha sido insatisfactoria la mejoría del ataque agudo tras la administración de carbohidratos durante al menos dos días. Puede salvar la vida cuando se emplea tempranamente en los ataques severos, especialmente en aquellos que se acompañan de una parálisis bulbar. El hem se puede administrar en forma de hematina, hemalbúmina o en hem arginato. La hemantina para inyección puede causar flebitis al administrarla intravenosa, aunque se pueden minimizar los efectos administrándola a través de una vía central. También puede causar coagulopatía. El hem arginato y la hemalbúmina tienen el mismo efecto que la hematina, pero con menos probabilidad que ésta de causar flebitis. La dosis inicial recomendada es de 3-4 mg/kg por vía intravenosa, una vez al día durante 10-15 minutos y durante 4 días (aunque a veces se requieren hasta 14 días) dependiendo de los signos y síntomas. Se debe vigilar la coagulación.

Otros agentes: análogos del hem sintéticos producen un descenso del catabolismo del hem e incrementan su concentración hepática. Estos agentes disminuyen la eliminación de ALA, PBG y/o porfirinas en pacientes con PAI y porfiria variegata.

En las porfirias agudas que se acompañen de fotosensibilidad se debe evitar ante todo la exposición al sol y atender a los cuidados de la piel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sassa S. The porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18:56-67.
2. Kauppinen R, von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem* 2002;48:1891-900.
3. Gross U, Puy H, Meissauer U, Lamoril J, Deybach JC, Doss M, et al. A molecular, enzymatic and clinical study in a family with hereditary coproporphyrinuria. *J Inher Metab Dis* 2002;25:279-86.
4. Edixhoven-Bosdijk A, de Rooij FW, de Baar-Heesakkers E, Wilson JH. Residual activity of human porphobilinogen deaminase with R167Q or R167W mutations: an explanation for survival of homozygous and compound heterozygous acute intermittent porphyria. *Cell mol Biol* 2002;48:861-6.
5. Tollali G, Nielsen EW, Brekke OL. Acute intermittent porphyria. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122:1102-5.
6. Andersson C, Nilsson A, Backstrom T. Atypical attack of acute intermittent porphyria-paresis but no abdominal pain. *J Intern Med* 2002;252:265-70.
7. Oberndorfer S, Hitzberger P, Gruber W, Seidel J, Urbanits S, Doss M, et al. Secondary coproporphyrinuria in a patient with the full clinical picture of a hereditary acute hepatic porphyria. A misleading clinical and biochemical course. *J Neurol* 2002;249:1325-6.
8. Oomman A, Gurtoo A. Acute intermittent porphyria as a cause of acute respiratory failure. *J Indian Med Assoc* 2002;100:44-6.
9. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002;963:13-20.
10. Jarry C, Bensouda L, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Porphyria and drugs. *Arch Pediatr* 2002;9(4):422-8.
11. Ershov AL. Acute intermittent porphyria in the practice of anesthesiology and intensive care. *Anesteziol Reanimatol* 2001;64-6.
12. Seiden WB, Kelly LP, Ali R. Acute intermittent porphyria associated with ovarian stimulation. A case report. *J Reprod Med* 2003;48:201-3.
13. Silver EA, Silver AH, Silver DS, McCalmont TH. Pseudoporphyria induced by oral contraceptive pills. *Arch Dermatol* 2003;139:227-8.
14. Periasamy V, al Shubaili A, Girsh Y. Diagnostic dilemmas in acute intermittent porphyria. A case report. *Med Princ Pract* 2002;963:13-20.
15. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000;320:1647-51.
16. Badminton MN, Elder GH. Management of acute and cutaneous porphyries. *Int J Clin Pract* 2002;56:272-8.