



REPORTE DE CASO

PORFIRIA Y EMBARAZO: DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Phorphyria and pregnancy: a case report

*Eduardo Contreras-Zúñiga, M.D.**, *Sandra Ximena Zuluaga-Martínez, M.D.***

Recibido: abril 6/06 - Revisado: julio 31/06 - Aceptado: agosto 10/06

RESUMEN

Las porfirias son errores congénitos del metabolismo por alteraciones en los genes que codifican las enzimas de la biosíntesis del grupo heme. Su trascendencia clínica se debe sobre todo a las crisis de las porfirias agudas que pueden ocasionar una morbilidad y mortalidad importante por los efectos directos de la propia enfermedad o por complicaciones asociadas como la hiponatremia. El patrón de ataque en la embarazada porfírica varía considerablemente entre pacientes individuales y embarazos individuales. A continuación se describe un caso clínico de una paciente embarazada quien consulta por un cuadro de dolor epigástrico manejada como una enfermedad ácido péptica siendo finalmente, una porfiria aguda intermitente.

Palabras clave: porfirias, grupo heme, dolor abdominal.

SUMMARY

Porphyria is a rare congenital metabolism defect caused by alterations in the genes encoding heme group biosynthesis enzymes. Its clinical importance is mainly due to acute porphyrial crises which can lead to morbidity and mortality by the direct effects of the disease itself or via associated complications such as hyponatraemia. The pattern of attack in porphyrial pregnant women varies considerably between individual patients and individual pregnancies. A clinical case of a pregnant patient is described. She consulted as she was suffering from epigastric pain

which was managed as peptic acid disease; this was then treated as acute intermittent porphyria.

Key words: porphyria, heme group, abdominal pain.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias con carácter autosómico dominante o recesivo, caracterizadas todas ellas por una anomalía en la biosíntesis del heme. El heme es el grupo prostético de la hemoglobina, y de otras enzimas. El 80% del heme se destina a la formación de hemoglobina. La médula ósea y el hígado son los órganos en donde la síntesis del heme es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.^{1,2}

Existen tres clases de porfiria bien diferenciadas: la intermitente aguda, la cutánea tardía y la protoporfiria eritropoyética. Cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumulación de precursores heme, dependiendo de la disfunción enzimática. El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta de un bloqueo parcial en la biosíntesis del heme.²

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 34 años con un embarazo actual de 13 semanas quien consulta por 15 días de dolor abdominal difuso, tipo punzada, principalmente en epigastrio acompañado de emesis, intensidad 8/10, de predominio nocturno. Adicionalmente estreñimiento e irritabilidad.

* Médico Internista. Fundación Valle del Lili. Correo electrónico: edo11@hotmail.com

** Médico. Angiografía de Occidente S.A.

La evaluación inicial revela un abdomen blando pero con dolor a la palpación epigástrica sin signos clínicos de irritación del peritoneo. Peristaltismo normal.

Exámenes de laboratorio: serología negativa, recuento de leucocitos 7.600 x mm, neutrófilos 60% - linfocitos 32% - hemoglobina 12,1 g/dl – hematocrito 35% - plaquetas 306.000 x mm. AST 51 U/L – ALT 103 U/L – fosfatasa alcalina 68 U/L – amilasas 125 U/L – TSH 1,8 mUI – creatinina 0,41 mg/dl – sodio 130 mmol/L – potasio 2,9 mmol/L.

Se sospecha que la paciente esté cursando con una enfermedad ácido péptica por lo cual se realiza una endoscopia digestiva mostrando una hernia hiatal y una gastropatía eritematosa plana antral.

Estos hallazgos no explicaban la severidad del cuadro clínico y, realizando un nuevo interrogatorio, se encuentra que la paciente había presentado un cuadro de iguales características durante su embarazo previo hace 10 años, desapareciendo el dolor al terminar el embarazo. Por esta razón, se sospecha una porfiria por lo que se solicita un porfobilinógeno en orina, que fue reportado como positivo. Se inició manejo con dextrosa al 10%, analgesia y dieta hipercalórica. Adicionalmente se suspendieron todos los medicamentos que potencialmente pudieran desencadenar crisis. No se administró hematina por riesgo alto de teratogenicidad. La paciente responde satisfactoriamente al manejo instaurado. Se da alta por mejoría.

DISCUSIÓN

Actualmente las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias caracterizadas por una anomalía en la biosíntesis del heme. Cada porfiria tiene un patrón típico de hiperformación y acumulación de porfirias o de sus precursores y se consideran como alteraciones metabólicas o hematológicas.^{1,3}

Fisiopatológicamente, el objetivo de la porfirinogénesis reside en la formación del producto final, el heme, grupo prostético de diversas hemo-proteínas.

Aunque la biosíntesis del heme se realiza en casi todas las células del organismo, la médula ósea y el hígado son los lugares en los que la porfirinogénesis es especialmente activa. Un adulto normal sintetiza unos 7 $\mu\text{mol/kg/día}$ de heme, de los cuales al menos el 80% se destina a la formación de hemoglobina, para lo cual se requiere un gasto de unos 300 mg/día de ácido amino levulínico (ALA) en la médula ósea.^{1,3}

El paso limitante en la síntesis del heme es la transformación de la succinil coenzima A y glicina para formar ácido gamma amino levulínico (ALA). La actividad basal de la ALA sintetasa es sustancialmente más baja que la de las subsecuentes enzimas de la vía sintética y, por lo tanto, cambios en la actividad de la ALA sintetasa son pasos limitantes, controlando la velocidad de la síntesis del heme. El heme, producto final del vía sintética, ejerce una regulación negativa (*feedback* negativo) sobre la actividad de la ALA sintetasa. No solo inhibe su transcripción y traducción sino que probablemente bloquea también su tránsito desde su origen citosólico hasta su destino mitocondrial.^{1,3}

El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta en un bloqueo parcial en la biosíntesis del heme y menores niveles intramitocondriales de heme. El *feedback* negativo disminuido a partir del heme contribuye a un aumento de la línea de base de la actividad de la ALA sintetasa, lo que es característico de las porfirias.^{1,3}

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en crisis. Estas crisis incluyen una constelación de signos y síntomas que inducen a frecuentes errores diagnósticos y que hoy en día se atribuyen a disfunción global del sistema nervioso.^{2,4}

Disfunción del SNA: dolor abdominal (síntoma inicial y principal), dilatación de asas intestinales, náuseas, vómitos, estreñimiento, taquicardia, HTA, hipotensión postural.⁴

Disfunción del SNC: síntomas psíquicos sumamente variados, confusión mental, alucinaciones, convulsiones, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.⁴

Disfunción del SNP: parestesias, dolores en extremidades, espalda, cuello, tórax, abolición de reflejos tendinosos, paresia y parálisis de músculos de extremidades e incluso respiratorios.⁴

El diagnóstico es bioquímico por la determinación de precursores acumulados que variarán de acuerdo al paso enzimático que esté alterado.^{2,4}

El tratamiento de fondo de la crisis porfírica es la administración de hematina, con la que se pretende reponer los depósitos hepáticos de heme el cual es regulador del ciclo y cortar la retroalimentación positiva que ocasiona su déficit.³

La hematina se administra IV en dosis de 2-3 mg/kg/día disuelto en suero fisiológico por una vía central en unos 15-20 minutos, durante cuatro días consecutivos.^{3,5}

Además, se recomienda el transfundir generosa y precozmente en los casos en los que exista anemia.

Otra medida que se recomienda específicamente en estas crisis es evitar el ayuno y administrar una dieta rica en hidratos de carbono (mínimo 400 g de glucosa al día).^{3,5}

La hipertensión y la taquicardia son características comunes de un ataque agudo y los adrenérgicos β -bloqueadores son la terapia más apropiada. El propranolol disminuye la actividad de la ALA sintetasa y aumenta los niveles de heme intracelular en los tejidos. La alfa-metil dopa está contraindicada ya

que hay informes tanto clínicos como de laboratorio implicándola en crisis porfíricas.⁵

El patrón de ataque en la embarazada porfírica varía considerablemente entre pacientes individuales y embarazos individuales. Es posible que un número de factores se combine en una paciente susceptible para desencadenar un ataque. El tiempo de máximo riesgo parece ser en el embarazo temprano y en el puerperio donde es más probable que se produzcan cambios en el balance de hormonas esteroideas. Es posible que un aumento en un esteroide particular porfirinogénico como la dihidroepiandrosterona (DHA) en un embarazo particular lleve al paciente susceptible a un ataque agudo de porfiria.^{1,5}

REFERENCIAS

1. The European Porphyria Initiative. <http://www.porphyrria-europe.com/>
2. Kushner JP. Laboratory diagnosis of the porphyrias. *N Engl J Med* 1991;324:1432-4.
3. Desnick RJ. The Porphyrias. En: Kasper DL, Harrison TR. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition. New York: McGraw Hill, Medical Pub; 2005. p. 2303-308.
4. Bonkovsky HL, Barnard GF. Diagnosis of porphyria syndromes: a practical approach in the era of molecular biology. *Semin Liver Dis* 1998;18:57-65.
5. Laiwah AC, McColl KE. Management of attacks of acute porphyria. *Drugs* 1987;34:604-16.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.