



# Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



## Reporte de caso

# Neuropatía periférica como forma de presentación inicial en ataque agudo de porfiria. Reporte de caso clínico



Sergio Latorre<sup>a,\*</sup>, Jorge Castro<sup>a</sup> y Fernando Mendoza<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D. C., Colombia

<sup>b</sup> Servicio Medicina Interna, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D. C., Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2017

Aceptado el 9 de marzo de 2017

On-line el 26 de abril de 2017

Palabras clave:

Neuropatía periférica

Porfiria

Porfiria intermitente aguda

### R E S U M E N

Las porfirias constituyen un grupo de ocho enfermedades de baja prevalencia, causadas por defectos enzimáticos en la vía metabólica de la síntesis del grupo hem. Una de sus formas es la porfiria intermitente aguda; afecta a 1,5/100.000 personas año y se presenta con dolor abdominal, taquicardia, parestesias, constipación y vómito. La neuropatía porfírica es en esencia motora, simétrica y suele ser proximal. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino con neuropatía periférica, dolor abdominal y elevación de las transaminasas, en quien se documentó porfiria intermitente aguda. Después de instaurado el manejo, los síntomas se resolvieron.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Peripheral neuropathy as initial symptom in porphyria attacks: A case report

### A B S T R A C T

Porphyrias are a group of eight low prevalence disorders of heme metabolism, each characterized by a defect in an enzyme required for the synthesis of heme. Acute intermittent porphyria, affecting 1.5 per 100.000 people per year manifesting with abdominal pain, tachycardia, paresthesia, constipation and vomiting, is one type of porphyria. Porphyric neuropathy is fundamentally motor, symmetrical and often has a proximal predilection. A case is presented in a female patient in whom acute intermittent porphyria was documented. Her symptoms included peripheral neuropathy, abdominal pain and elevation of transaminases. Her symptoms resolved after receiving treatment.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Peripheral neuropathy

Porphyria

Acute intermittent porphyria

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: silatorre@fucsalud.edu.co (S. Latorre).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.03.003>

0121-7372/© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las porfirias comprenden un grupo de ocho enfermedades que tienen como fundamento fisiopatológico defectos enzimáticos en la vía metabólica de la síntesis del grupo hem. Cada tipo de porfiria es el resultado de la acumulación de precursores metabólicos, responsables de los síntomas que presentan los pacientes<sup>1</sup>. Son entidades poco frecuentes pero se deben tener como diagnóstico diferencial en pacientes con neuropatía periférica. A continuación se hace referencia a un caso de ataque agudo de porfiria cuya presentación inicial fue con neuropatía periférica, dolor abdominal, hiponatremia y elevación de transaminasas.

## Presentación del caso

Mujer de 27 años edad, natural del Cauca, residente en Bogotá, desempleada. Consultó por cuadro de 13 días de evolución de dolor progresivo, localizado en grupos musculares de la región posterior de ambas piernas, de leve intensidad, asociado con parestesias, temblor y disminución de la fuerza, que dificultaba la marcha y se caía con facilidad. Refiere también disminución de la fuerza en extremidades superiores, todo asociado con picos febriles no cuantificados, astenia, adinamia y dolor abdominal generalizado tipo cólico, intermitente. A la revisión por sistemas relata alteración del patrón de sueño por dolor, tos productiva de 4 días de evolución, orina colúrica intermitente. Como antecedentes personales refirió alergia a dipirona y butil bromuro de hioscina.

Al ingreso se encontraba en regulares condiciones generales, alerta, orientada en tres esferas mentales, deshidratada, escleras con tinte icterico. Signos vitales con tensión arterial de 140/90 mmHg, frecuencia cardíaca 128 latidos por minuto y 18 respiraciones por minuto, temperatura de 36,5°C. El examen neurológico mostró fuerza en extremidades superiores: distal 4+/5, proximal 5/5; extremidad inferior derecha 4/5, izquierda 4+/5. Reflejos miotendinosos: miembros superiores hiporreflexia, inferiores arreflexia, con marcha miopática. No presentaba alteraciones de los pares craneales, de la sensibilidad superficial o profunda, ni de la coordinación. Se toman paraclínicos (tabla 1) en donde es llamativa la leucocitosis con neutrofilia, la hiponatremia, que en el contexto del paciente es eurolémica e hipoosmolar (osmolaridad calculada: 270 mOsm/l) y la alteración de las transaminasas con un patrón hepatocelular. Fosfatasa alcalina, glucemia, bilirrubinas y pruebas de coagulación normales. Todo el perfil infeccioso es negativo. Se realizó punción lumbar (tabla 2) la cual no orientó hacia ningún factor etiológico.

Durante la hospitalización la paciente continuó sintomática, con persistencia de dolor abdominal localizado en epigastrio, sin signos de irritación peritoneal. Se decidió realizar electromiografía y velocidad de neuroconducción en miembros superiores e inferiores, las cuales fueron normales. La resonancia nuclear magnética no reveló hallazgos de mielopatía. La ecografía abdominopélvica reportó esteatosis hepática.

Ante ausencia de polineuropatía en la electromiografía, la resonancia nuclear magnética negativa para mielopatía y

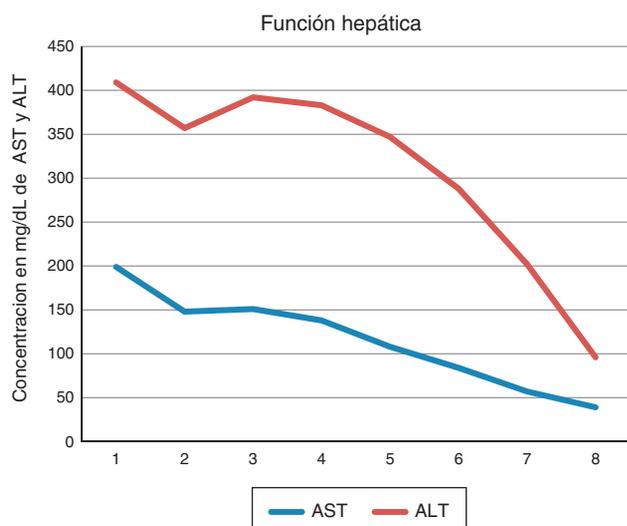
**Tabla 1 – Paraclínicos**

Hemograma	Leucocitos 18.200 Neutrófilos 78% Linfocitos 13% Hemoglobina 13,1 Plaquetas 318.000
Función renal	Creatinina 0,9 mg/dl Nitrógeno ureico 23 Sodio 129 mEq/l Potasio 4,4 mEq/l
Electrolitos	Cloro 8,5 mEq/l Calcio 8,5 mEq/l
Proteína C reactiva	< 0,5 mg/dl
VSG	20
	AST 199 ALT 409 GGT 35
Función hepática	Fosfatasa alcalina 92 PT 11.5 PTT 27,6 Bilirrubina total 0,7 mg/dl Bilirrubina directa 0,5 mg/dl Albúmina 3 g/l
Creatinquinasa	51
Uroanálisis	Sin alteraciones HBsAg negativo VHC negativo Hepatitis A IgM negativo
Infeccioso	VIH negativo IgM leptospira Serología negativa
Glucemia	84 mg/dl

teniendo en cuenta la presencia de dolor abdominal sin hallazgos clínicos ni ecográficos que sugieran alguna etiología, la hiponatremia eurolémica y la orina colúrica, se plantea como diagnóstico un ataque agudo de porfiria. Se realizó exposición solar de la orina con cambio en su coloración. Se toma ácido delta aminolevulínico en orina el cual fue de 33,57 mg/24 h (valor normal 1,5-7,5 mg/24 h) y porfobilinógeno en orina positivo según descripción cualitativa. Se inició manejo con infusión de dextrosa y a los 2 días se administró hemina (3 mg/kg/día) con clara mejoría sintomática tras 4 días de tratamiento, observando normalización de las transaminasas y los electrolitos. Ante la evolución clínica satisfactoria se decide dar de alta (fig. 1).

**Tabla 2 – Punción lumbar**

Color	Transparente
Coágulo	No se observa
Xantomcromía	Negativa
Leucocitos	1 × mm <sup>3</sup>
Hematíes frescos	100
Glucosa	80
Proteínas	25 mg/dl
Serología	No reactiva
Gram	Negativo
Tinta china	Negativo
Índice de glucosa	0,51



**Figura 1 – Normalización de las pruebas de función hepática.**

### Discusión

El término porfiria viene del griego *porphuros* que significa púrpura y se refiere a un conjunto de enfermedades producto de alteraciones en las enzimas de la vía de síntesis del grupo hem. La mayoría tienen un patrón de herencia autosómico dominante, pero algunas pueden ser recesivas o esporádicas<sup>1</sup>.

Clásicamente se han dividido en porfirias hepáticas y eritropoyéticas, de acuerdo con el lugar donde se produzcan los precursores de porfirina, sin embargo esta no es una clasificación estricta pues algunas porfirias tienen ambos rasgos. Desde el punto de vista clínico es más práctico clasificarlas en porfirias agudas y no agudas<sup>2</sup>:

- Porfirias agudas.
  - Porfiria por déficit de ácido delta aminolevulinico.
  - Porfiria intermitente aguda.
  - Coproporfiria hereditaria.
  - Porfiria variegata.
- Porfiria hepática no aguda.
  - Porfiria cutánea tarda.
  - Porfiria congénita eritropoyética.
  - Protoporfiria eritropoyética.
  - Porfiria hepatoeritropoyética.

Las porfirias agudas tienen un patrón de herencia autosómico dominante y se caracterizan por presentar crisis con síntomas neurovisceral y alteraciones electrolíticas, que en conjunto se han denominado ataques agudos. Son de difícil diagnóstico dado la heterogeneidad clínica y la baja penetrancia de la enfermedad en personas con el defecto enzimático. El 90% de los pacientes afectados nunca experimentan un ataque agudo de porfiria<sup>3</sup>.

La prevalencia de las porfirias agudas no se conoce con certeza, pero se calcula que es de 0,01% en la población general<sup>4</sup>. Se sabe que la intermitente aguda (PIA) es la más frecuente, es causada por mutaciones en la enzima porfobilinógeno deaminasa (también llamada hidroximetilbilano-sintetasa) y

**Tabla 3 – Características clínicas de la PIA**

Signos/síntomas	%
Dolor abdominal	95-97
Taquicardia	65-80
Coluria	70-75
Neuropatía motora periférica	40-60
Constipación	46-52
Náusea y vómito	48-85
Psicosis	10-40
Hipertensión	38-64
Hiponatremia (<120 mEq/l)	25-35
Hipo/arreflexia	20-30
Dolor lumbar	20-30
Neuropatía sensorial	20-28
Hipotensión	10-20
Dolor torácico	8-15
Coma	2-10

Tomada y modificada de Ventura et al.<sup>6</sup>.

predomina en el sexo femenino. La prevalencia del portador del defecto enzimático es de 1 en 10.000 habitantes pero la prevalencia de casos con manifestaciones clínicas es de 1-5 por 100.000 habitantes<sup>5</sup>.

Entre las porfirias agudas la PIA se manifiesta solo con síntomas neurovisceral, no así la variegata ni la coproporfiria hereditaria, que además tienen síntomas dermatológicos (fragilidad y erupciones bulosas). Las características clínicas de un ataque agudo se describen en la tabla 3.

Todas estas manifestaciones clínicas se dan por alteraciones en el sistema nervioso central, visceral, autonómico y periférico. Dada la prevalencia del dolor abdominal, la presentación clínica sin este síntoma hace muy poco probable el diagnóstico de porfiria y algunos autores recomiendan no considerarla<sup>7</sup>.

La hiponatremia se desarrolla en el contexto de un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), ya que la acumulación de porfirinas produce alteración de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular en el hipotálamo, generando liberación de la hormona antidiurética, con la consecuente retención de agua y dilución del sodio<sup>5,8,9</sup>. Se han relacionado los ataques agudos de porfiria con carcinoma hepatocelular. Se sabe que la PIA, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria, son factores de riesgo para su desarrollo e incluso se ha propuesto que la PIA sea una causa de hepatitis crónica, pues el 13% de los pacientes con PIA asintomáticos presentaron elevación de las transaminasas<sup>10,11</sup>. Al ingreso la paciente presentó elevación de las transaminasas que se normalizaron después de la instauración de la infusión de dextrosa y la hemina, sin embargo no se puede atribuir la transaminitis al ataque agudo de porfiria, ya que se documentó también esteatosis hepática, causa conocida de transaminitis, pero no deja de ser llamativo su descenso después del manejo del ataque.

El diagnóstico es un verdadero desafío pues se llega después de haber descartado numerosas patologías, debido a las variadas formas de presentación. Fue descrita por el profesor Jan Waldenström como la «pequeña imitadora» en contraste con la sífilis que era la «gran imitadora» al inicio del siglo XX<sup>12</sup>. Se debe sospechar un ataque agudo de porfiria en todo

paciente entre los 20 y los 50 años con dolor abdominal, neuropatía, hiponatremia y cambios comportamentales. El diagnóstico oportuno es muy importante pues se ha documentado en grandes series una mortalidad entre 5-10%. Pero puede ser más alta como lo reportaron Latorre et al.<sup>13</sup> quienes evaluaron 37 pacientes con PIA documentando una mortalidad de 33%. Cabe anotar que ninguno de estos pacientes recibió hemina.

La *European Porphyria Initiative*<sup>14</sup> propuso unos criterios diagnósticos, los cuales incluyen el cuadro clínico característico, aumento significativo de PBG y ALA y porfirias en orina, pico de emisión de fluorescencia en plasma, cromatografía líquida de alta eficiencia de porfirinas e isómeros en heces, disminución de la actividad de la porfobilinógeno deaminasa y la confirmación genética. Sin embargo, en Colombia no es rutinario realizar todo el proceso diagnóstico propuesto y el diagnóstico se basa en la clínica y en la elevación de precursores de porfirina. Algo característico de la PIA (más que en otras porfirias agudas) es la coloración de la orina tras la exposición solar, la cual resulta de la polimerización del PBG urinario. El diagnóstico se basa en documentar la excreción aumentada de los precursores de porfirina en la orina o las heces según sea el caso<sup>15</sup>.

En el paciente con PIA la elevación del ALA y del PBG en la orina supera de 5 a 20 y de 20 a 50 veces el valor superior normal respectivamente. Se debe tener presente que la cuantificación anómala de las porfirinas puede presentarse en otras condiciones clínicas como las anemias hemolítica y sideroblástica, la ferropenia, intoxicación por plomo (porfirismo tóxico), falla renal, colestasis, enfermedad hepática y hemorragia intestinal<sup>2</sup>. Como la PIA es una condición que puede amenazar la vida, el diagnóstico y tratamiento oportunos son imperativos. Los pilares del tratamiento son:

- Identificar y controlar los eventos desencadenantes.
- Mejorar los síntomas.
- Disminuir la actividad de la ALA sintetasa.

Los factores desencadenantes pueden ser medicamentos (que inducen los citocromos), la desnutrición (que induce la ALA sintetasa), las infecciones y los factores hormonales (uso de anticonceptivos orales). En la paciente no fue posible identificar un factor desencadenante claro.

El control de los síntomas abdominales y comportamentales responde a clorpromazina, por el efecto inhibitorio que ejerce a nivel ganglionar autonómico. El dolor puede ser controlado con opiáceos. Las manifestaciones cardiovasculares (hipertensión y taquicardia) pueden manejarse con betabloqueadores, aunque los IECA y los ARAII también son seguros<sup>16</sup>.

La hidratación con soluciones dextrosadas contribuye a suprimir la actividad de la ALA sintetasa, por eso debe iniciarse un aporte elevado de glucosa (400 g/día). La hemina a una dosis de 3-4 mg/kg/día inhibe adecuadamente la actividad de la ALA sintetasa, suele administrarse durante 4 días y es efectiva en la disminución del dolor, el riesgo de neuropatía severa y la morbimortalidad<sup>9</sup>.

Los nuevos enfoques terapéuticos se enfocan en un tratamiento curativo como la terapia de reemplazo enzimático y el trasplante hepático, el cual se ha documentado sobre todo en pacientes con PIA, con resultados alentadores pues disminuye

la excreción de ALA y PBG urinario, mejora los síntomas neurológicos y mejora la calidad de vida<sup>2,3</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375:924-37.
2. Siegesmund M, Van Tuyll AM, Poblete P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: Current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:593-605.
3. Zoubida K, Lyoumi S, Gael N, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39:412-25.
4. Herrero-Caballero S. La porfiria: no solo la histeria es una gran simuladora. *Psiquiatr Biol*. 2014;21:116-8.
5. Gázquez I, Luján K, Chordá R, Touzón C. La porfiria aguda intermitente, un problema diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:436-9.
6. Ventura P, Capellini MD, Biocalti G, Guida CC, Rocchi E. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosis acute porphyrias. *Eur J Intern Med*. 2014;25:497-505.
7. Mattern SE, Tefferi A. Acute porphyria: the cost of suspicion. *Am J Med*. 1999;107:621-3.
8. Paz JA, Vergara MI, Romero AA, Rodríguez J. Porfiria intermitente aguda, presentación de un caso en la Fundación Cardio-Infantil, Bogotá. *Acta Neurol Colomb*. 2004;20:203-5.
9. Valle ML, Bermúdez JR, González L, Rey M, de la Fuente J. Dolor abdominal y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, forma de presentación de porfiria aguda intermitente. *Rev Clin Esp*. 2015;21:349-51.
10. Pérez J, Castro C, Pereira S, Jiménez M, Herrerías JM. Porfiria aguda intermitente subclínica. Etiología inusual de hepatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:262-5.
11. Raigal MY, Lledó JL, Raigal JM, Muriel P, Pérez E, Moreno M. Porfiria aguda intermitente y elevación crónica de las transaminasas. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:225-8.
12. Waldenström J. Studien über porphyrie. *Acta Med Scand*. 1937;92:1-24.
13. Latorre G, Muñoz A. Porfiria intermitente aguda, Hospital Universitario San Vicente de Paul (1974-1987). *Acta Médica Colombiana*. 1988;13:433-51.

- 
14. Aarsand AK, Villanger JH, Støle E, Deybach JC, Marsden J, To-Figueras J, et al. European specialist porphyria laboratories: Diagnostic strategies, analytical quality, clinical interpretation, and reporting as assessed by an external quality assurance program. *Clin Chem*. 2011;57:1514-23.
  15. Herrero C, Badenas C, Aguilera, To-Figueras J. Porfiria aguda intermitente: seguimiento a largo término de 35 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2015;154:332-7.
  16. León E, Fuentes W, Richarz NA, Villegas ML, Oussedik L, Armario P. Porfiria aguda intermitente: la hipertensión arterial como signo guía. *Hipertens Riesgo Vas*. 2012;29:106-8.