

Persistir y no desistir: diagnosticando un caso de porfiria aguda intermitente

Persist and do not give up: diagnosing a case of acute intermittent porphyria

Iván Fernández-Castro, Lucía Barrera-López

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

ABSTRACT

A young woman with a history of asthma and anxiety-depressive syndrome, with poor adherence to treatment in long follow-up by Psychiatry and Family Medicine. She consulted for persistent abdominal pain refractory to conventional analgesia, associated with hypertension, hyponatremia, and progressive muscle weakness.

It was performed a first Hoesch test which was positive; however, the study of porphyrins in blood and urine was inconclusive. On the other hand, she presented an acute respiratory failure requiring transfer to the ICU. A second Hoesch test was repeated, remaining positive, in addition to the presence of an increase in porphobilinogen in 24-hour urine and delta-aminolevulinic acid. Genetic study was performed, being compatible with acute intermittent porphyria.

Treatment with carbohydrates and hemin was started with an adequate response. Approval of givosiran (RNA interference drug) has been requested. The patient has shown clinical improvement. Due to functional deterioration, she required rehabilitation support.

Keywords: Acute intermittent porphyria, metabolic diseases, rare diseases.

RESUMEN

Mujer joven con antecedentes de asma y síndrome ansioso-depresivo con escasa adherencia al tratamiento, en seguimiento por Psiquiatría y Médico de Familia desde hace años. Consultó por dolor abdominal persistente y refractario a analgesia convencional, junto con hipertensión, hiponatremia y debilidad muscular progresiva.

Se realizó un primer test de Hoesch que fue positivo, aunque el estudio inicial de porfirinas en sangre y orina no fue concluyente. Posteriormente presentó insuficiencia respiratoria aguda, precisando traslado a UCI. Se repitió el test de Hoesch, nuevamente positivo, además de hallar incremento de porfobilinógeno en orina de 24 horas y de ácido delta-aminolevulinico. El estudio genético fue compatible con porfiria aguda intermitente.

Recibió tratamiento con carbohidratos y hemina con adecuada respuesta. Está pendiente de aprobación de givosiran (fármaco ARN de interferencia). Ha evolucionado favorablemente, precisando soporte rehabilitador por marcado deterioro funcional.

Palabras clave: Porfiria aguda intermitente, enfermedades metabólicas, enfermedades minoritarias.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 30 años, camarera, con antecedentes de consumo diario de tabaco, alcohol y ocasional de cannabis. A seguimiento en Ginecología por tumor mucinoso borderline en ovario izquierdo tras exéresis de quiste complejo anexial, asma leve y síndrome ansioso-depresivo de años de evolución. Su tratamiento habitual es terbutalina a demanda, además de alprazolam y mirtazapina, con escasa adherencia.

La paciente consultó en febrero de 2022 por cuadro de 5 días de evolución con dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, molestias inespecíficas en las cuatro extremidades, dismenorrea y marcada ansiedad, sin alteraciones del hábito deposicional ni fiebre. En dicho lapso temporal, precisó asistencia sanitaria en seis ocasiones, pausándose en la última de ellas fosfomicina por una probable cistitis. En la exploración física se objetivó presión arterial de 139/102 mmHg, frecuencia cardíaca de 96 lpm y temperatura de 36,6°C. Estaba rítmica, la auscultación pulmonar fue normal y el abdomen era blando, con dolor difuso y ruidos presentes. Los análisis de laboratorio objetivaron 13300 leucocitos/ μ L (9840 neutrófilos/ μ L y 1060 monocitos/ μ L), Hb 12,1 g/dL, INR 1,1, lactato 0,9 mmol/L, creatinina 0,7 mg/dL con ionograma normal, bilirrubina total 0,6 mg/dL, AST 25 UI/L, ALT 25 UI/L, GGT 29 UI/L, FA 86 UI/L, amilasa 121 UI/L, lipasa 543 UI/L y PCR 0,217 mg/dL. El análisis de orina mostró 275 leucocitos y 15762 hematíes (menstruación), con presencia en sistemático de proteinuria moderada y urobilinógeno. Se realizó test de Hoesch con resultado positivo. La radiografía de tórax fue normal.

Durante su ingreso en Medicina Interna, manifestó persistencia de sintomatología, por lo que se amplió estudio bioquímico con VSG de 27 mm, ferritina de 20 ng/mL, TSH 0,836 mUI/L, plomo 12 microgramos/litro (normal <100) y estudio del eje suprarrenal (este último también en orina), en rango de normalidad. Los estudios microbiológicos de urocultivo, coprocultivo, hemocultivos y cultivo endocervical fueron negativos, así como la serología de VIH y la PCR de SARS-CoV-2. La tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvica y la RM de columna no mostraron hallazgos patológicos. El estudio con electromiograma/electroneurograma de miembros superiores e inferiores fue normal. La primera determinación de porfirinas en sangre y orina no fue valorable debido a que la muestra no se transportó fotoprotendida. Solo fue posible cuantificar la porfobilinógenodesaminasa, con valor de 120 pmol/mg de proteína/30 minutos (actividad normal >66). Como complicaciones durante la hospitalización, tuvo mal control del dolor pese analgesia de tercer escalón, además de debilidad muscular generalizada progresiva e insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de ventilación no invasiva en UCI. Debido a la alta sospecha de cuadro compatible con porfiria, y habiéndose descartado otras causas, se repitió el test de Hoesch persistiendo positivo, por lo que se decidió inicio de tratamiento con hemina a dosis de 3 mg/kg/día, asegurando un aporte de carbohidratos de 400 mg/día (glucosa intravenosa al 10%). Se repitió estudio de porfirinas en plasma, orina y heces. Destacaban los valores de porfobilinógeno (PBG) en orina de 24 horas de 77,4 mg/24 h (normal <3,5), ácido delta-aminolevulinico (ALA) de 74,6 mg/g de creatinina (normal \leq 5) y porfobilinógenodesaminasa en 114 pmol/mg proteína/30 minutos.

Dichos resultados son sugestivos de una probable porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditaria o porfiria variegata, por lo que se remitió para estudio genético NGS (next-generation sequencing), con presencia de heterocigosis de la variante patogénica c.87+1G>A en el gen HMBS que codifica la proteína porfobilinógeno deaminasa, confirmando el diagnóstico molecular de porfiria aguda intermitente.

La paciente tuvo adecuada respuesta al tratamiento inicial. Se ha repetido el estudio neurofisiológico, observando hallazgos compatibles con polineuropatía motora pura de carácter axonal, en miembros superiores e inferiores, y presencia de abundante denervación activa. Ha iniciado tratamiento rehabilitador para recuperación funcional. Debido a los síntomas, número de brotes, y hallazgos analíticos-genéticos, se ha solicitado el inicio de tratamiento preventivo con givosiran (ARN de interferencia). Además, se ha recomendado estudio de progenitores y consejo genético en caso de deseo genésico.

Las porfirias están causadas por alteraciones enzimáticas de la biosíntesis del grupo hemo. La porfiria aguda intermitente es la más frecuente, siendo el debut habitual en la tercera o cuarta década de la vida. Constituye una entidad caracterizada por síntomas neurovisceroales agudos (dolor abdominal, neuropatía periférica, disautonomía y síntomas neuropsiquiátricos), resultado de una deficiencia parcial de la enzima porfobilinógenodesaminasa. En lo referente a las manifestaciones crónicas, destaca el manejo del dolor que requiere opioides, la hipertensión y depresión con ansiedad. Su herencia es autosómica dominante, con baja penetrancia. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, es común la hiponatremia e hipertransaminasemia con leve incremento de amilasa y lipasa. Durante un ataque agudo, destacar la importancia del test de Hoesch como cribado. En esta enfermedad existen niveles elevados en orina de PBG, ALA y porfirinas urinarias (uroporfirina y coproporfirina). Por último, el tratamiento para la crisis aguda es la hemina. Para prevenir los brotes, está indicado evitar desencadenantes (fármacos, tóxicos, dieta baja en carbohidratos, infecciones, ovulación), el inicio de fármacos como givosiran, el uso de hemina profiláctica, o en casos muy seleccionados y refractarios, valorar la indicación de trasplante hepático.

En lo referente al diagnóstico diferencial, cabría (además de descartar otras porfirias), centrarse en otras causas de dolor abdominal agudo, síntomas neurológicos/neuropatía y psiquiátricos, tóxico-metabólicos o enfermedades hepatobiliares.

Las porfirias son un grupo de enfermedades que plantean un desafío diagnóstico por su baja prevalencia. Sin embargo, asocian una elevada morbilidad-mortalidad para los pacientes, de ahí la importancia del reconocimiento precoz de los datos de alarma que deberían hacer sospechar este grupo de enfermedades.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fontanellas A, Ávila MA, Arranz E, Enríquez de Salamanca R, Morales-Conejo M. Acute intermittent porphyria, givosiran, and homocysteine. *J Inher Metab Dis.* 2021;44(4):790-791.
2. Bustad HJ, Kallio JP, Vorland M, et al. Acute Intermittent Porphyria: An Overview of Therapy Developments and Future Perspectives Focusing on Stabilisation of HMBS and Proteostasis Regulators. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):675.
3. Grandchamp B. Acute intermittent porphyria. *Semin Liver Dis.* 1998;18(1):17-24.
4. Gomá-Garcés E, Pérez-Gómez MV, Ortíz A. Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1989.
5. Zainuddin NM, Sthaneshwar P, Vethakkan SRDB. Acute Intermittent Porphyria: A rare cause of hyponatraemia. *Malays J Pathol.* 2019;41(3):369-372.