

## Cartas al Editor

### Porfiria hepática con manifestaciones neurológicas

Los tres casos de porfiria intermitente aguda presentados por los doctores Mendoza, Pareja y Zambrano (1) contribuyen a ampliar el mapa porfirico de Colombia, iniciado por uno de nosotros en 1966 (2), e incitan a hacer algunas consideraciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de las porfirias.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen fundamentalmente del tipo de precursores acumulados; así tenemos que si las enzimas deficientes son las que corresponden a los precursores tempranos, ácido deltaaminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), los pacientes presentan manifestaciones neurológicas; en cambio, si el defecto corresponde a los sustratos distales (uro, copro o protoporfirinas), aparecen las manifestaciones cutáneas. Por lo tanto, desde el punto de vista clínico, las porfirias se clasifican en neuroporfirias, porfirias cutáneas y porfirias neurocutáneas (3). Al primer grupo pertenecen la porfiria intermitente aguda (PIA) y la plumboporfiria (PP), debida ésta a deficiencia de la ALA-deshidratasa. Las porfirias cutáneas, caracterizadas por fotosensibilidad, fragilidad cutánea, hipertricosis facial e hiperpigmentación, comprenden la porfiria cutánea tarda (PCT), la porfiria eritropoyética congénita (PEC) y la protoporfiria eritropoyética. Por último, las porfirias neurocutáneas comprenden la coproporfiria hereditaria y la porfiria variegata (PV). Las neuroporfirias y las porfirias

neurocutáneas constituyen el grupo de porfirias agudas y se caracterizan por la eliminación aumentada de ALA y PBG. Mientras en las neuroporfirias este aumento suele ser constante, en las porfirias neurocutáneas la eliminación suele ser normal durante los intervalos asintomáticos. Aunque para el diagnóstico se ha recomendado siempre la búsqueda de PBG en la orina, últimamente se preconiza la investigación cuantitativa de ALA: esta técnica es difícil y accesible sólo a muy pocos laboratorios; en cambio la investigación de PBG es sencilla y permite diferenciar otros cromógenos que pudieran aparecer en la orina (4); se puede practicar en cualquier laboratorio medianamente dotado y, por lo tanto, debe llevarse a cabo siempre que se sospeche porfiria aguda (2, 4). Las pruebas para determinar deficiencias enzimáticas son complicadas y no son de aplicación práctica; estarían indicadas sólo para investigar casos latentes y a los parientes de enfermos reconocidos.

Dos de los pacientes presentados son negros, aunque los autores anotan que entre la raza negra la enfermedad es rara, en nuestro estudio de 1966, sobre 34 pacientes, tres eran negros y hubo incluso un indígena (2); la prevalencia parece estar condicionada por la composición racial del grupo estudiado.

En cuanto al tratamiento, debe anotarse que la hematina intravenosa ocasiona remisiones bioquímicas, pero la mejoría clínica es inconstante (3). Últimamente se ha recomendado el empleo de cimetidina oral, a la dosis de 800 mg/día, con base

en el efecto inhibitorio de la cimetidina sobre la síntesis del citocromo P-450 hepático y sobre la actividad de la hemoxidasa, lo cual determina inhibición de la ALA sintetasa por un mecanismo de retroalimentación negativa (5). Hemos tenido la oportunidad de aplicar cimetidina en dos pacientes con PIA, obteniendo pronta recuperación clínica y desaparición del PBG urinario. Las convulsiones responden rápidamente a la aplicación de diazepam, 5-10 mg por vía intravenosa (3). Para los dolores es necesario emplear opiáceos (morfina: 5-10 mg, cada 4 horas, intravenosa o intramuscular (2, 3); la ansiedad, la agitación y los síntomas psicóticos responden a las fenotiacinas (clorpromazina: 25-50 mg, cuatro veces al día por vía oral o parenteral) (2, 3).

En las porfirias cutáneas se ha empleado S-adenosilmetionina (SAME) oral, a la dosis de 12-15 mg/kilo/día. Asociada a dosis bajas de cloroquina, 100 mg dos veces por semana, ha provocado remisiones clínicas y bioquímicas completas en la porfiria cutánea tarda (6). Iguales resultados se han obtenido aplicando SAME en la porfiria eritropoyética (7).

Por último, debemos anotar que el diagnóstico de porfiria intermitente aguda debe considerarse siempre en pacientes con dolores abdominales recurrentes o neuropatías sensoriomotoras no aclaradas, con o sin manifestaciones psíquicas o trastornos de conducta inexplicables (3).

Dres. Oscar Gutiérrez Rodríguez: Docente adjunto de Medicina Interna, Facultad de Salud; Oscar Gutiérrez Montes: Profesor auxiliar de Farmacología, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali.

### Referencias

1. **Mendoza F, Pareja J, Zambrano R.** Porfiria hepática con manifestaciones neurológicas. Presentación de tres casos. *Acta Med Colomb* 1995; **20**: 248-250.
2. **Gutiérrez R O, Palau-E E.** Porfiria intermitente aguda en Colombia, estado actual. *Tribuna Médica* 1966; **3**: 16.
3. **Tefferi A, Colgan JP, Solberg Jr LA.** Acute porphyrias: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 194; **69**: 991-995.
4. **Watson CJ, Taddeini L, Bossenmaier I.** Present status of the Ehrlich aldehyde reaction for urinary porphobilinogen. *Jama* 1964; **190**: 501-504.
5. **Baccino E, Lan Cheong Wah LSH, Bressollette L, Mottier D.** Cimetidine in the treatment of acute intermittent porphyria. *Jama* 1989; **262**: 3000.
6. **Battle AM, Stella AM, Guzmán**
7. **Mariano H, et al.** Acerca del empleo de la S-adenosil metionina y bajas dosis de cloroquina en el tratamiento de la porfiria cutánea tardía. *Rev Arg Dermatol* 1987; **68**: 361-368.
7. **Battle A, Stella AM, Melito V, et al.** S-adenosil-L-metionina, un posible agente terapéutico anticoléstatco en las porfirias, con particular referencia a la protoporfiria eritropoyética. Resultados preliminares. *Arch Arg Dermatol* 1989; **39**: 3-21.

### Respuesta

Respecto a la clasificación aportada por los colegas, soportada con la respectiva cita bibliográfica, es otro punto de vista válido, pero la mencionada por nosotros también es pertinente y proviene de una fuente con mucho valor (1). No debemos olvidar de que uno de los problemas de la literatura médica es que no siempre todos hablamos el mismo idioma y aún más cuando se trata de entidades que son relativamente poco frecuentes, de ahí la importancia de las clasificaciones acordadas por las asociaciones internacionales de diversas patologías, lo cual no se ha logrado.

La clasificación que nosotros citamos se encuentra también en obras de reconocido prestigio dentro de la neurología y la medicina interna colombianas (2). En cuanto al diagnóstico no sobra insistir que lo primero es el criterio clínico y coincidimos en que lo fundamental, en el laboratorio, es la búsqueda del porfobilinógeno (PBG).

Respecto al tratamiento, estamos de acuerdo en el uso de la cimetidina, infortunadamente por razones de espacio no lo mencionamos inicialmente; también es recomendable en las mujeres evitar el embarazo hasta que hayan transcurrido al menos dos

años después de la última crisis (3, 4), pues aunque su asociación con porfiria aguda intermitente (PAI) es rara, la gravedad en sí, combinada con otros estados puede precipitar la crisis; está descrito que los altos niveles de 5-Beta-H esteroides, como la dehidroepiandrosterona, encontrados en el embarazo, pueden explicar un ataque agudo (4). En cuanto a las convulsiones nos referimos al tratamiento profiláctico y las benzodiazepinas sirven para el episodio agudo.

No sobra recordar que los barbitúricos (fenobarbital y primidona), la fenitoína, la carbamazepina y la etosuximida, pueden inducir ataques de porfiria (5, 9). Vale la pena también mencionar que en algunas mujeres se presentan ataques cíclicos frecuentes y limitaciones que se pueden evitar mediante la administración de análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (1, 10, 11). En un reciente trabajo Telply y colaboradores demostraron que la glicina, un precursor esencial del ácido delta amino levulínico (ALA), puede ser desviada de la cadena biosintética del Hem, a una vía alterna.

Estos trabajos demostraron que la administración de benzoato de sodio causa un dramático descenso en la excreción de ALA y PBG. El benzoato de sodio y la

glicina son conjugados a la forma de hipurato (benzoil-glicina), por la enzima glicina aciltransferasa en la mitocondria, con presencia de coenzima A y ATP. Esta forma de terapia ha sido usada con resultados alentadores en pacientes con PAI que sufren de ataques agudos cíclicos asociados con fenómenos de excesiva excreción de hormonas sexuales femeninas (7).

Una de las complicaciones descritas ocurre cuando el paciente por cualquier motivo es llevado a cirugía siendo expuesto a medicamentos como el tiopental; por lo tanto, varios estudios se han realizado con propofol, como droga segura durante el acto anestésico (8-10).

Se han lanzado hipótesis para el manejo con ligandos específicos o receptores periféricos benzodiazepinas (11); además se han descritos casos usando implantes de testosterona (110 mg subcutáneos) en mujeres con ataques recidivantes relacionados con su ciclo menstrual, con marcados beneficios clínicos y sin efectos secundarios (12).

Por otro lado tal como lo anotamos en nuestra publicación y recalcan los doctores Gutiérrez en sus comentarios, el diagnóstico de PAI debe considerarse siempre en pacientes con dolores abdominales recurrentes o neuropatías sensoriomotoras no

aclaradas, con o sin manifestaciones psíquicas o trastornos de conducta inexplicables, insistimos en la ayuda para el diagnóstico, de la historia familiar y del dolor en espalda y extremidades, así como el desarrollo agudo de hipertensión arterial durante el ataque. No olvidemos la relación con ingestión de drogas y menstruación. La intoxicación aguda por plomo inhibe la síntesis del grupo Hem en varios puntos de su vía metabólica. El diagnóstico se establece con base en la historia y la determinación de los niveles séricos. Se han mencionado otros tóxicos como benceno, tetracloruro de carbono, hierro y oro. La asociación de psicosis y neuropatía periférica puede confundirse con la enfermedad de Wernicke-Korsakoff.

Finalmente agradecemos a los colegas su valiosa contribución, aceptamos de buena gana sus críticas constructivas que no hacen otra cosa sino enriquecer la discusión y nuestros conocimientos sobre este apasionante tema y les pedimos disculpas por no haberlos incluido en la bibliografía.

Dr. Fernán Mendoza Beltrán: Residente III Medicina Interna, Universidad de Cartagena; Dr. J. Pareja Angel: Jefe Sección de Neurología, Departamento médico, Universidad de Cartagena; Dr. Ricardo Zambrano Vesga: Especialista en Medicina Interna, Magangué, Bolívar.

### Referencia

1. **Harrison ST.** Principios de Medicina Interna. 13 ed Madrid, Interamericana 1994; 2388-2395.
2. **Zurek R, Potes E, Palacios E.** Enfermedades neuromusculares. En: Toro J, Vallejo E, Yepes M. eds. Tratado de neurología 1a. ed. Barcelona - Bogotá.: Salvat-Lerner 1993; 741.
3. **Werman HA.** Las porfirias. Urgencias endocrinológicas y metabólicas. *Clin Med Urgen*: 1989; **4**: 1082-1097.
4. **Suzuki A, Asok B, Arigoshi C, et al.** Acute intermittent porphyria and epilepsy. Safety of clonazepam. *Epilepsia* **33** (1): 108-111.
5. **Reynolds NC, Miske RM.** Safety of anticonvulsant in hepatic porphyrias. *Neurology* 1981; **31**: 480-484.
6. **Bonkowsky H, Siclair PR, Emery S, et al.** Seizure management in acute hepatic porphyria: risks of valproate and clonazepam. *Neurology* 1980; 5880-592.
7. **Becker DM, Kramer S.** The neurological manifestations of porphyria. *Arch Med* 1977; **56** (5): 411-419.
8. **Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, et al.** Safe use of propofol in patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anesth* 1988; **60**: 109-110.
9. **Cooper R.** Anesthesia for porphyria using propofol. *Anesthesia* 1988; **43**: 611.
10. **Tidmarsh MA, Baigent DF.** Propofol in acute intermittent porphyria. *Br JA* 1992; **68** (2): 230.
11. **Katz Y, Gavish M.** Ligand specific to peripheral benzodiazepine for treatment of porphyrias. *Lancet* 1989; **29**: 932-933.
12. **Savage MW, Reed P, Orman P, et al.** Acute intermittent porphyria treated by testosterone implant. *Postgrad Med J* 1992; **68**: 479-81.