

Porfiria intermitente aguda en el embarazo

Julio González Cofrades,* Etelberto López Rivadeneyra,* Blanca Patricia Herrera Amaro,* Jaime Alfaro Alfaro,* Carlos Navarro Martínez,* Gabriel Chávez Sánchez**

RESUMEN

Historia: Las porfirias son trastornos que resultan de un defecto enzimático específico en la vía bioquímica de las porfirias. Los síntomas clínicos incluyen dolor abdominal, alteraciones gastrointestinales y manifestaciones psiquiátricas. **Caso:** Mujer de 36 años, tres embarazos y dos cesárea, con embarazo de siete semanas de gestación. Fue admitida en la sala de urgencias con dolor abdominal y lumbar difuso. Se manejó con analgésicos y fue dada de alta 48 horas después. Se readmitió 24 horas más tarde con convulsiones tónico-clónicas. Los exámenes de laboratorio demostraron hiponatremia, hipokalemia y anemia. El diagnóstico de porfiria aguda intermitente fue confirmado por el hallazgo de porfirinas elevadas en orina. La paciente fue dada de alta después de dos semanas y tuvo un aborto espontáneo cinco días más tarde. **Conclusión:** El diagnóstico de porfiria aguda intermitente es complejo debido al amplio espectro de síntomas, además el embarazo y el puerperio puede exacerbar la enfermedad.

Palabras clave: Porfiria, embarazo.

ABSTRACT

History: Porphyrias are a heterogeneous group of either inherited or acquired disorders of the enzymatic biosynthesis of porphyrins. In these diseases, specific abnormalities of enzymes cause diverse clinical manifestations including abdominal pain, gastrointestinal alterations and psychiatric manifestations. **Case:** A 36 year-old female, gravid 3 cesarean 2 with a 7 week pregnancy was admitted with lumbar and diffuse abdominal pain. She was managed with analgesics and discharged after 48 hrs; she was readmitted 24 hrs later with tonic clonic seizures. Laboratory exams showed hyponatremia, hypokalemia and anemia. A diagnosis of acute intermittent porphyria was confirmed with elevated porphyrinuria in urine. The patient was released after 2 weeks, ending in spontaneous abortion 5 days later. **Conclusion:** The diagnosis of acute intermittent porphyria is complex because of the wide spectrum of symptoms. Pregnancy or the puerperium might exacerbate the disease.

Key words: Porphyria, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son trastornos hereditarios o adquiridos que resultan de un defecto enzimático específico heredado en la vía de biosíntesis del grupo hem. La frecuencia estimada es de 1 en 10,000 en la mayor parte de las poblaciones; pero la incidencia varía de 1 a 1,000 en África hasta 1 en 20,000 en Suecia.¹

El primer caso de porfiria verdadera fue documentado en 1874 y desde entonces se han descrito siete diferentes tipos de porfiria (*Cuadro I*), mismos que representan discreta deficiencia parcial de

cada una de las enzimas que intervienen en la vía de biosíntesis del grupo hem. Los genes que codifican estas enzimas actualmente han sido ya clona-

Cuadro I. Clasificación de las porfirias.

Porfiria con fotosensibilidad cutánea

- Porfiria congénita eritropoyética
- Porfiria cutánea tarda
- Protoporfiria

Porfiria aguda o inducida

- Porfiria con manifestaciones neurológicas
- Porfiria aguda intermitente
- Porfiria ácido 5 aminolevulínico deshidratasa
- Porfiria con manifestaciones neurológicas y fotosensibilidad cutánea.
- Porfiria variegata
- Coproporfiria

Porfiria dual

* Departamento de Ginecología y Obstetricia. Centro Médico ABC.
** Hematología. Centro Médico ABC.

Recibido: 01/12/05. Aceptado: 16/12/05

Correspondencia: Dr. Julio González Cofrades

Sur 132 núm. 108, Cons. 508, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
E-mail: cofrades72@hotmail.com

dos; con ello se distingue la localización del cromosoma y el análisis del ADN que revela muchos defectos heterogéneos moleculares en cada una de las porfirias.

La conversión disminuida de porfobilinógeno a porfirinas observada en el tejido hepático de los pacientes con porfiria aguda intermitente fue la primera evidencia de que la porfobilinógeno (PBG) diaminasa era defectuosa (*Figura 1*). La actividad catalítica disminuida de la porfobilinógeno diaminasa se demostró luego en todos los tejidos. Un embarazo normoevolutivo se asocia con excreción urinaria de ácido 5 aminolevulínico (ALA) y coproporfirinas. La asociación de la porfiria aguda intermitente (PAI) durante el embarazo es rara; en la literatura únicamente se han registrado dos casos de pacientes

con diagnóstico inicial de porfiria aguda intermitente en el embarazo. Los síntomas clínicos incluyen dolor abdominal, anomalías gastrointestinales como constipación, náusea y vómito, así como manifestaciones psiquiátricas.² El diagnóstico por primera vez de porfiria aguda intermitente en el embarazo es un reto para el médico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer caucásica de 36 años, con antecedente de dos embarazos y dos cesáreas, y embarazo actual de siete semanas de gestación, fue admitida en la sala de urgencias por presentar dolor abdominal y lumbar. En la exploración física no se encontraron alteraciones. Las pruebas de función hepática, re-

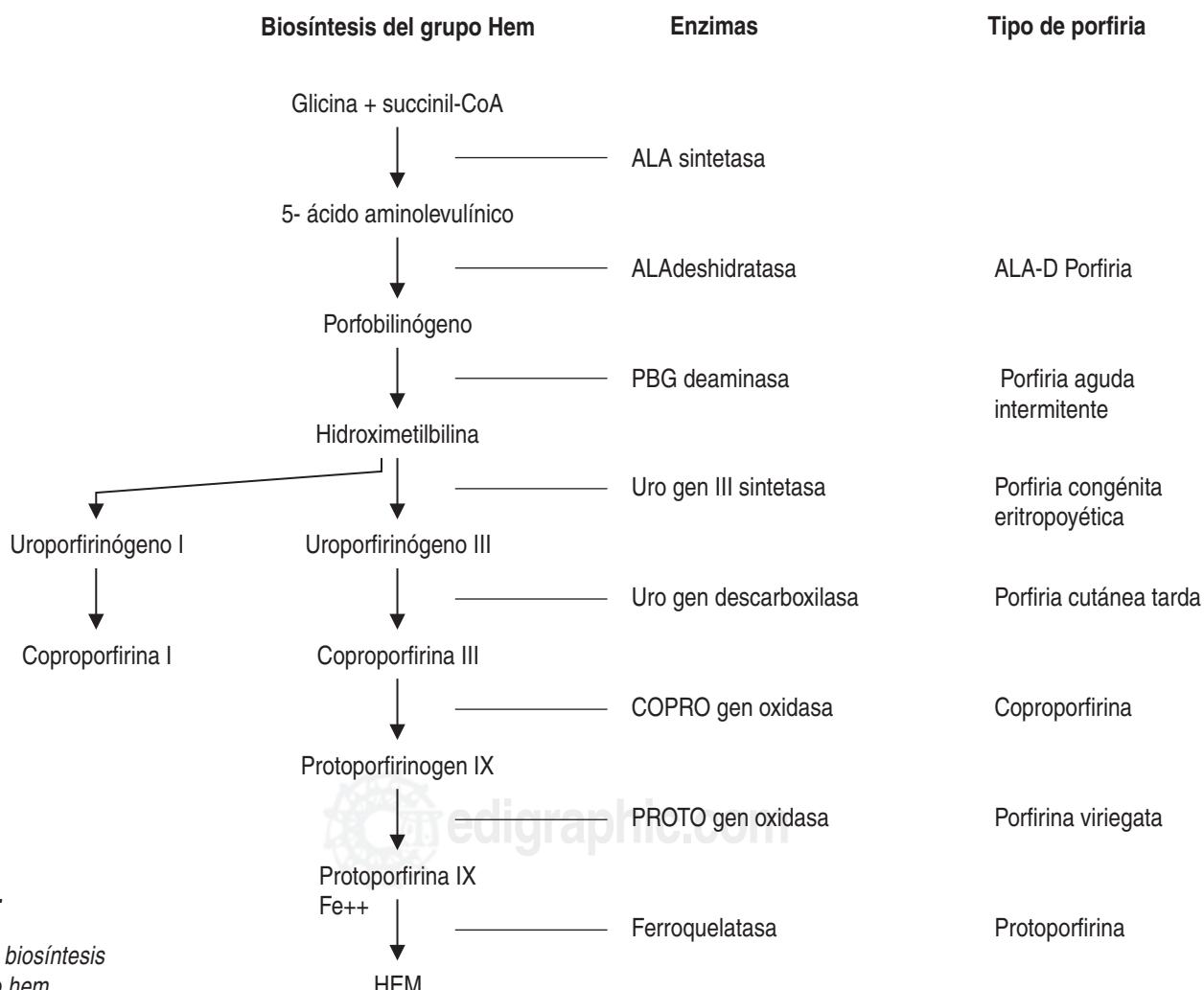


Figura 1.

Vía de la biosíntesis del grupo hem.

nal y exámenes hematológicos fueron completamente normales. El estudio ultrasonográfico demostró embarazo único de siete semanas de gestación, con frecuencia cardíaca fetal de 163 latidos por minuto. El ultrasonido abdominal hígado, vesícula, vejiga, riñones, bazo y páncreas fue normal. El tratamiento se estableció con agentes antiinflamatorios no esteroideos, con lo que se logró reducción significativa del dolor abdominal y lumbar. La paciente fue dada de alta después de 48 horas, pero fue readmitida 24 horas más tarde con convulsiones tónico-clónicas que duraron 15 minutos; fue tratada con sedación e intubación endotraqueal. La radiografía de tórax y la tomografía axial computarizada de cráneo fueron normales. Los exámenes de laboratorio demostraron anemia normocítica normocrómica, hemoglobina de 10.2 g/dL, hematocrito de 28.5%, sodio 104 mEq/L, potasio 3.4 mEq/L, cloro 82 mEq/L, proteínas totales 4.7 g/dL, albúmina 2.9 g/dL, globulina 1.8 g/dL y osmolalidad sérica de 225. Las pruebas de función hepática, de coagulación y de función tiroidea fueron normales. Una muestra de orina de 24 horas reportó depuración de creatinina de 123.4 mL/minuto (rango normal: 75-115), calcio de 428 (normal: 20-275), fósforo 1,770 mg (normal: 340-1,300), magnesio 228 mg (normal: 50-150), potasio 144.5 mEq (normal: 25-80), sodio 787.5 mEq (normal: 80-200), cloro 783 mEq (normal: 170-250), proteínas totales 746 mg (normal: 50-150),

El estudio electroencefalográfico fue sugestivo de encefalopatía metabólica. Se inició tratamiento para corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas tanto de sodio como de potasio. La paciente tuvo evolución satisfactoria, por lo que fue extubada después de dos días. De una muestra de orina se analizaron porfirinas totales y fragmentadas 72 horas después de haber sido admitida, los resultados fueron reportados cuatro días después. Uroporfirinas 1147.6 µg/L (normal: < 46.8), hepatoporfirinas 57.8 µg/L (normal: < 10.9), hexaporfirinas 13.6 µg/L (normal: < 1.4), pentaporfirinas 202 µg/L (normal: < 4.3), coproporfirinas 519.4 µg/L (normal: < 183), porfirinas totales 1949 µg/L (normal: < 234), con base en estos resultados se estableció diagnóstico de porfiria aguda intermitente.

Después de efectuado el diagnóstico, se inició una dieta alta en carbohidratos. Se estableció tratamiento con fenitoína y omeprazol y se suspendieron los demás medicamentos. El día 15 de internamiento fue dada de alta con evaluación ultrasonográfica obstétrica que reportó un embarazo normal. Sin embargo, cinco días después del alta fue readmitida con sangrado transvaginal y aborto espontáneo.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de la porfiria aguda intermitente son típicamente síntomas y signos agudos que reflejan trastornos gastrointestinales, neurológicos y psiquiátricos. Las manifestaciones son muy variables y pueden durar de varios días a varios meses, alternando con períodos asintomáticos. El ataque agudo a menudo está caracterizado por dolor abdominal, constipación y vómito. El abdomen generalmente es blando, sin rebote o resistencia muscular. Otros síntomas son taquicardia, hipertensión o hipotensión y retención urinaria; además puede existir neuropatía motora periférica. La ansiedad aguda y cambios en la conducta pueden progresar a la confusión, psicosis franca y hasta el coma. Las convulsiones tónico-clónicas están presentes en 17 a 32% de los pacientes. Las convulsiones son resultado de una profunda hiponatremia, como en el caso presentado, que puede ser causado por secreción inadecuada de arginina vasopresina. Las hormonas seculares femeninas modifican el inicio y expresión de la enfermedad, pero el mecanismo exacto por el cual alteran la enfermedad permanece indeterminado. Las exacerbaciones de la porfiria durante el embarazo se han estimado hasta en 50% de los casos, con mortalidad materna de 27 a 42.5%.² El aumento de los síntomas se ha reportado hasta en 95% de las pacientes embarazadas.^{3,5} Shapiro¹ presentó un reporte en el que incluía 55 pacientes con porfiria aguda intermitente, de las cuales 75% presentó exacerbaciones de los síntomas durante el embarazo y 15% remisión de los síntomas; 36% habían presentado el ataque inicial durante el embarazo.

El periodo de riesgo máximo parece ser en el embarazo temprano y el puerperio.^{1,6} La porfiria

aguda intermitente se precipita en el primer trimestre por la hiperemesis y el tratamiento con metoclopramida.^{7,8} El diagnóstico es difícil debido a que los exámenes hematológicos de rutina generalmente son normales. La manifestación bioquímica es la excreción excesiva de los precursores de porfirina, porfobilinógeno y ácido 5 aminolevulínico. El tratamiento consiste en remover los factores precipitantes y la corrección de líquidos y electrólitos y deficiencias calóricas. En pacientes muy enfermas sin mejoría, se debe iniciar tratamiento con hematina intravenosa (hidróxido de hem), lo que promueve una rápida caída en las concentraciones de ácido 5 aminolevulínico y porfobilinógeno, así como mejoría de los síntomas clínicos en las siguientes 48 horas en la mayoría de los casos. Algunas mujeres tendrán un embarazo sin complicaciones, pero pueden ocurrir diversas complicaciones como atonía uterina, parto pretérmino y aborto espontáneo. Si el embarazo transcurre con ataques de porfiria aguda intermitente, no habrá efecto permanente en el recién nacido, sólo porfiriuria transitoria.¹

En el caso de nuestra paciente, ningún síntoma previo obtenido mediante historia clínica era compatible con el diagnóstico de porfiria aguda intermitente. En la primera admisión, se encontraron niveles de sodio ligeramente bajos antes de darla de alta, pero no se dio tratamiento alguno y no se realizaron exámenes adicionales. Después de que fue admitida con convulsiones tónico-clónicas, se hallaron bajos niveles de sodio y potasio. No se observaron otros síntomas además del dolor abdominal. Después de una serie de exámenes que se realizaron con resultados normales, se efectuó una interconsulta hematológica y se estableció el diagnóstico de porfiria. El tratamiento con la corrección de los niveles de sodio y potasio y una dieta

alta en carbohidratos mejoró el estado clínico, llevando a la eventual alta de la paciente. Como es reportado en la literatura previa, 95% de los casos inician con un dolor abdominal inespecífico. La porfiria aguda intermitente rara vez es considerada en el diagnóstico inicial. Desafortunadamente, un alto porcentaje de las pacientes con esta alteración tienen aborto espontáneo aun con tratamiento médico adecuado.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de porfiria aguda intermitente es complejo debido al amplio espectro de síntomas y diferente intensidad de las manifestaciones. La porfiria aguda intermitente debe ser considerada en todas las pacientes que se quejan de dolor abdominal inexplicable. El embarazo y el puerperio pueden exacerbar la enfermedad, siendo la consecuencia de esto diversos resultados clínicos de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Shapiro H, Mazur J, Emich J. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1969; 34 (2): 189-193.
- Soriano D, Seidman D, Mashiach S, Sela B, Blonder J. Acute intermittent porphyria first diagnosed in the trimester of pregnancy. Case report. *J Perinat Med* 1996; 24: 185-189.
- Neilson D, Neilson R. Porphyria complicated by pregnancy. *West J Surg Obstet Gynecol* 1985; 66: 134.
- Brodie M, Moore M, Thompson G, Goldberg A, Low R. Pregnancy and the Acute Porphyria. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 726-731.
- Hunter D. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78: 746.
- Salokannel J, Rhen K. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scandina* 1969; 48: 1-7.
- Shenhav S, Gemec O, Sassoon E, Segal S. Acute intermittent porphyria precipitated by hyperemesis and metoclopramide treatment in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scandina* 1997; 76: 484-488.
- Milo R, Neuman M, Klein C, Caspi E, Arlazoroff A. Acute intermittent porphyria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 73 (3): 450-452.