

Porfiria intermitente aguda y embarazo. Caso Clínico

Drs. Juan Fajardo*, María F Blanco**, Francisco Perdomo**, Jorge Meléndez**

Maternidad "Concepción Palacios", Caracas, Venezuela

RESUMEN: Se presenta paciente femenina de 27 años de edad, con antecedente de porfiria intermitente, la cual ingresa a la sala de partos de la Maternidad "Concepción Palacios" con embarazo simple de 33 semanas en trabajo de parto pre término. Al segundo día de puerperio presenta alza térmica, dolor abdominal, parestesia en miembros inferiores, orinas oscuras y trombocitopenia. Se diagnostica porfiria intermitente crónica en crisis, respondiendo al tratamiento indicado.

Palabras clave: Porfiria. Biosíntesis del heme. Embarazo.

SUMMARY: A female 27 years old with intermittent porphyria's antecedent is presented. Coming in to the delivery room of Maternidad Concepción Palacios with single pregnancy of 33 weeks in preterm delivery labor. At second day of puerperium she had high temperature, abdominal pain, paresthesia in legs, dark urines and thrombocytopenia. Chronic intermittent porphyria in crisis is diagnosed, with adequate response to the therapy indicated.

Key words: Porphyria. Heme biosynthesis. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son trastornos hereditarios o adquiridos de la biosíntesis del heme, que se caracterizan por una excesiva producción de porfirinas y sus precursores (ácido gamma-aminolevulínico y porfobilinógeno) o ambos (1).

Las porfirinas son sustancias tetrapirrólicas, intermediarias, que se forman a partir de dichos precursores. El heme, complejo de hierro ferroso de la protoporfirina IX actúa como grupo proteico de las hemoproteínas como la hemoglobina, los citocromos, etc. La biosíntesis del heme es indispensable para la vida y es operativa en todas las células aerobias. Cada porfiria se caracteriza por un patrón especial de hiperproducción, acumulación y excreción de las sustancias intermedias, estos constituyen la expresión metabólica de deficiencia de enzimas de la vía biosintética (1,2).

Hay 6 alteraciones genéticas reconocibles en el hombre y cada tipo de porfiria representa una alteración primaria en la biosíntesis del heme en el hígado o médula ósea. Las principales manifestaciones clínicas consisten en ataques intermitentes

de disfunción del sistema nervioso, sensibilidad cutánea a la luz solar o ambas. El síndrome neurológico se desencadena de forma típica por fármacos como los barbitúricos, produce dolor abdominal, neuropatías periféricas y alteraciones mentales. Los síntomas neuropsiquiátricos sólo ocurren en las porfirias con gran producción de precursores de las porfirias.

No se conoce bien la patogenia de la lesión neurológica. La fotosensibilidad cutánea se debe a la acumulación de porfirinas, aunque las lesiones difieren en los distintos procesos. La radiación con luz ultravioleta inestabiliza el núcleo tetrapirrólico de las porfirinas, ocasionando que los agentes oxidantes reaccionen con las moléculas de la dermis y la epidermis.

Las porfirias humanas de herencia dominante muestran expresividad variable, la enfermedad latente puede manifestarse como tal a lo largo de la vida o bien traducirse clínicamente tras el efecto de ciertos factores como fármacos, hormonas o hepatopatías. El embarazo no está contraindicado en la porfiria y de hecho el obstetra puede ser el primero en reconocerla y diagnosticarla.

Si bien se conoce que el embarazo tiene un efecto nocivo en la porfiria aguda, el riesgo materno y fetal es bajo. El obstetra debe familiarizarse con los

*Médico Adjunto.

**Médico Residente de Posgrado de Obstetricia y Ginecología.

Recibido: 13-11-98

Aceptado para publicación: 15-03-99

síntomas primarios o las exacerbaciones agudas de la enfermedad, evitar las medicaciones que puedan precipitar la enfermedad y asesorar a la paciente sobre los aspectos genéticos. Se ha observado que las porfirinas atraviesan la barrera placentaria, pero no se han detectado elevaciones en la leche materna (2,3).

La porfiria eritropoyética congénita, es la forma menos común, su forma de herencia es de carácter autosómico dominante y la anomalía es una reducción de la enzima uroporfobilinógeno I-sintetasa, con el consecuente aumento de la uroporfirina I, afecta por igual a varones y hembras. En la protoporfiria, algo más común, la deficiencia es de la enzima ferroquelatasa e incremento de las protoporfirinas de los eritrocitos, plasma y heces, la forma de herencia es autosómico dominante, ocurre más frecuente en varones que en hembras.

La porfiria cutánea tarda, es la forma más común, con deficiencia de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado, eritrocitos, linfocitos y fibroblastos cutáneos, la forma de herencia es autosómica dominante. Durante el embarazo, una exacerbación sintomática puede tener lugar en el primer trimestre (niveles mayores de estrógeno), con una mejoría posterior en la última mitad del embarazo (menores niveles de hierro almacenado) (1-6).

La porfiria variegata (deficiencia de la enzima protoporfirinógeno oxidasa) y la coproporfiria (deficiencia de la enzima coproporfirinógeno oxidasa), ambas se heredan con carácter autosómico dominante y los síntomas son similares a los de la porfiria intermitente aguda (1,3,6-8).

La porfiria intermitente aguda (pirroloporfiria) es un desorden hereditario autosómico dominante, con expresión variable, que se caracteriza por la deficiencia de la enzima uroporfirinógeno I-sintetasa y una producción excesiva de los precursores del heme. Se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, muchas de las pacientes están asintomáticas hasta que uno de los factores precipitantes la active, elevándose los precursores en la crisis y disminuyendo en las remisiones. Entre los factores precipitantes tenemos los fármacos (barbitúricos, cloroquinas, difenilhidantoína, griseofulvina, imipramina, metildopa, etc.), inanición o dietas estrictas, hormonas sexuales femeninas e infecciones. Durante el ataque agudo, la paciente presenta dolor abdominal tipo cólico, el abdomen suele estar blando y no existe gran dolor a la palpación. Puede simular cualquier enfermedad inflamatoria por asociarse a fiebre,

trombocitopenia, leucocitosis, náuseas, vómitos, constipación, orinas rojo oscuro (vino oporto), dolores musculares y síntomas neuropsiquiátricos entre otros. Se observan concentraciones elevadas de porfobilinógeno en orina, y las pruebas de exploración selectiva de porfobilinógeno (Watson-Schwartz, Hoesch), cuyo resultado positivo obliga a la determinación cuantitativa de porfobilinógeno (1-3,9,10).

La porfiria intermitente aguda no constituye una contraindicación del embarazo y éste es bien tolerado por la madre. Se reporta una gran incidencia de prematuridad, retardo de crecimiento intrauterino en los hijos de madres con esta enfermedad, la mortalidad perinatal no se incrementa en los recién nacidos de madres afectadas (3,9,10).

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 27 años de edad, natural y procedente del Distrito Federal, II gestas, cesárea en 1991 por embarazo gemelar, con antecedente de porfiria intermitente aguda desde la infancia, hospitalizada en el primer trimestre de este embarazo por amenaza de aborto con manejo multidisciplinario, la cual ingresa a la Maternidad "Concepción Palacios", con los diagnósticos de: embarazo simple de 33 semanas por última menstruación, trabajo de parto prematuro, cesárea anterior y porfiria intermitente crónica.

Se practicó parto instrumental bajo perianalgia obstétrica, obteniéndose recién nacido vivo pretérmino, acorde con edad de gestación, masculino de 2 300 g y 48 cm de peso y talla al nacer respectivamente. Alumbramiento manual completo, revisión de la cavidad uterina quedando limpia e indemne, cuello y vagina sin desgarros. En el puerperio mediato de dos días presenta alza térmica, dolor abdominal tipo cólico, parestesia en miembros inferiores, orinas oscuras, trombocitopenia y leucocitosis, mamas sin alteraciones y loquios normales. Se diagnostica porfiria intermitente crónica en crisis, la cual respondió al tratamiento indicado.

DISCUSIÓN

La porfiria intermitente aguda (PIA, Pirroloporfiria), se caracteriza por ataques recidivantes de disfunción neurológica y psiquiátrica. En estos casos no existe fotosensibilidad, la prevalencia estimada es de 5 a 10 por cada 100 000 personas. Las mujeres presentan enfermedad activa con mayor frecuencia que los varones y los síntomas en general se producen

a edad más temprana. La enfermedad aparece después de la pubertad y se caracteriza por episodios reiterados de síntomas abdominales, neurológicos y psiquiátricos, el más común es el dolor abdominal. Habitualmente es de tipo cólico o calambres y a menudo se acompaña de constipación y vómitos. Las manifestaciones neurológicas son variables, parestesia, caída paralítica del pie y de la muñeca, se ha observado paraplejas, cuadriplejas y parálisis respiratoria. Durante los episodios agudos, puede aparecer hiponatremia y taquicardia. Los síntomas mentales incluyen ansiedad, confusión, alucinaciones y esquizofrenia. La anormalidad característica de esta entidad es la excesiva excreción urinaria de ácido gamma-aminolevulínico y porfobilinógeno. Estos también están elevados en el suero y se correlacionan con la severidad de los síntomas durante un episodio agudo.

Generalmente las funciones hepáticas son normales. Los ataques de porfiria pueden verse precipitados por agentes que inducen el citocromo hepático P-450, el cual a su vez, induce al ácido aminolevulínico sintetasa hepática (1-3). El tratamiento comprende evitar o suspender los agentes precipitantes. La represión del ácido aminolevulínico sintetasa puede lograrse con la administración de una gran carga de glucosa (al menos 300 g en 24 horas) por vía oral o intravenosa. Se desconoce el mecanismo de la glucosa en la represión de la enzima. Un segundo método involucra la administración de hematina (hidroxihemo) que también reprime la enzima mencionada. Se administra una dosis intravenosa de 4 mg/kg de peso corporal a intervalos de 12 a 24 horas.

Un tercer enfoque es la administración de benzoato de sodio, que desvía la glicina, el precursor directo del ácido aminolevulínico. Otras medidas incluyen la corrección de la hiponatremia y la administración de fenotiazinas para controlar el dolor y los síntomas mentales. Está demostrado que el embarazo exacerba la enfermedad en un 54% de mujeres y que sólo el 24% tienen síntomas significativos (3,11). No se observó diferencia en el porcentaje de ataques durante el embarazo en aquellas mujeres en quienes se conocía la enfermedad antes del embarazo en oposición a las diagnosticadas durante la gestación. El médico debe conocer agentes que pueden precipitar los ataques agudos de la enfermedad y evitar su uso. La morfina y la meperidina pueden ser empleados con toda tranquilidad para la analgesia, la anestesia local y epidural son bien toleradas. El paciente debe saber que los

ataques agudos de su enfermedad pueden ser evitados y además al conocer los riesgos relacionados con la alta incidencia de prematuridad y retardo del crecimiento intrauterino, obligan a un mejor control prenatal, a pesar de que la mortalidad perinatal no se incrementa (3,11,12).

Es de hacer notar que no se encontraron publicaciones a nivel nacional sobre este tema.

REFERENCIAS

1. Desnik RJ. Porfirias. En: Favel A, editor. *Harrison. Principios de medicina interna*. 14^o edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998.p.2448-2455.
2. Tschudy DP. Trastornos del metabolismo de las porfirias. En: Stein JH, editor. *Medicina Interna*. 2^a edición. Barcelona, España: Salvat; 1988.p.2007-12.
3. Zbella EA. Alteraciones de los metales y las metaloproteínas. En: Gleicher N, editor. *Medicina clínica en Obstetricia*. Buenos Aires: Panamericana; 1989.p.355-61.
4. Urbanek R, Cohen D. Porphyria cutánea tarda: Pregnancy versus estrogen effect. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:390-392.
5. Menéndez A, Sains R, Mayo J, Rodríguez M, Vásquez J, Antolin I, et al. Mast cells in the Harderian gland. Of female Syrian hamsters during the estrous cycle and pregnancy: Effects of the light/dark cycle. *J Reprod Immunol* 1993;25(1):51-61.
6. Moran Jiménez M, Ged C, Romana M, Enríquez R, Taieb A, Topi G, et al. Uroporphyrinogen decarboxylase: Complete human gene sequence and molecular study of three families with hepatoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet* 1996;58(4):712-721.
7. Pretorius C, Du Toit JJ, Du Preez J, Meisner P. Diagnosis of variegated porphyria at birth by demonstration of the R59W mutation. *S Afr Med J* 1997;87(6):763-765.
8. Meissner P, Dailey T, Hift R, Ziman M, Corrigal A, Roberts A, et al. A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in south Africans with Variegated porphyria. *Nat Gene* 1996;13(1):95-97.
9. Gorostiega B. Porfiria intermitente aguda. Ferreira, coord. *Primeras jornadas anuales de médicos internos y residentes*. Inst Invest Ciencias de la Salud 1989;68-88.
10. Ged C, Moreau F, Taine L, Hombrados I, Calvas P, Colombes P, et al. Prenatal diagnosis in congenital erythropoietic porphyria by metabolic measurement and DNA mutation analysis. *Prenatal Diagnostic* 1996; 16(1):83-86.
11. Brodie M, Moore M. Pregnancy and the Acute porphyria. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1977;84:726-731.
12. Soriano D, Seidman D, Mashlach S, Sela B, Bonder J. Acute intermitente porphyria first diagnosed in the third trimester of pregnancy, case report. *J Perinatal Med* 1996;24(2):185-189.