

# PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE E HIPERLIPOPROTEINEMIA -- TIPO V A propósito de un caso

Luis F. Rojas S. \*, Lisseth Cano K. \*\* y Juan de Dios Cartín H. \*\*

Key Word Index: Acute intermittent porphyria, acute pancreatitis, type V hyperlipoproteinemia.

## Resumen

*Se presenta el caso de una paciente, en la cual un cuadro de abdomen agudo motivó repetidos internamientos en uno de los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social. El diagnóstico fue inicialmente de colitis espástica y luego de pancreatitis aguda recidivante. Sin embargo, en el cuarto internamiento, el análisis de las lipoproteínas séricas dio un patrón semejante al de la hiperlipoproteinemia tipo V, mientras que el análisis de la orina dio un patrón de excreción de porfirinas y precursores sugestivo de porfiria aguda intermitente. Ambos trastornos pueden producir un cuadro semejante al de la paciente y hasta donde los autores saben, esta podría ser la primera vez que se reportan juntos en un mismo paciente. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1983; 4(2):89—94].*

## Introducción

La porfiria aguda intermitente (PAI) es un error innato del metabolismo de las porfirinas, que se trasmite como característica autosómica dominante, de expresión irregular (5, 17). Se caracteriza por la sobreproducción, en el hígado, de dos moléculas precursoras de porfirinas: el ácido  $\delta$ -aminolevulínico ( $\delta$ -ALA) y el porfobilinógeno (PBG) y desde el punto de vista clínico, por disfunción del sistema nervioso, con predominio de una neuropatía autonómica que se manifiesta como dolor abdominal. La hiperlipoproteinemia tipo V es un desorden del metabolismo lipoproteico que consiste en un aumento en la sangre, de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o pre-B-lipoproteínas y que representan a los triacilglicéridos dietéticos y de origen endógeno, respectivamente (13). A diferencia de otras hiperlipoproteinemias para las cuales se conoce el defecto bioquímico y sus características genéticas, para la tipo V estos aspectos permanecen todavía desconocidos.

La característica clínica más sobresaliente de ambos trastornos es un cuadro de abdomen agudo que puede confundirse con ciertas emergencias quirúrgicas como la apendicitis aguda, la pancreatitis aguda, el cólico biliar o renal, y otras.

## Descripción del caso

Paciente femenina de 26 años de edad, de origen nicaragüense, ingresó al Hospital Dr. Calderón Guardia, con un cuadro de tres días de duración, caracterizado por dolor

\* Depto. de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica y Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

\*\* Laboratorio Clínico, Hospital Dr. Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

epigástrico intenso, que se irradiaba a los hipocondrios, vómitos incoercibles e intolerancia a las grasas. El examen físico reveló un abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación, sin visceromegalia. La paciente relató haber experimentado los primeros síntomas a los 19 años de edad, por lo cual requirió hospitalizaciones repetidas en su país natal. Negó alcoholismo y aunque no refirió la existencia de familiares afectados de un trastorno similar al suyo, sí refirió que su padre era cardiópata y su madre y un hermano diabéticos e hipertensos. De los resultados de los exámenes de laboratorio que se le practicaron, el hallazgo más importante fue una colesterolemia de 510 mg/dl (normal: 150—250 mg/dl) y la presencia de suero quiloso. El diagnóstico de egreso de este primer internamiento fue de colitis espástica.

En el segundo ingreso, la paciente refirió un cuadro de 12 horas, semejante al descrito anteriormente, acompañado de fiebre no cuantificada, náuseas y vómitos repetidos de un material amarillento y muy amargo. Negó ictericia, diarrea y estreñimiento. Los niveles aumentados de amilasa en sangre y en orina, dieron base al diagnóstico de pancreatitis aguda.

La paciente fue admitida por tercera vez, con un diagnóstico de ingreso de pancreatitis aguda recidivante y un cuadro clínico caracterizado por dolor “muy fuerte” en el epigastrio, que se irradiaba al flanco derecho, llegando hasta las regiones lumbar y escapular izquierda. Los exámenes de laboratorio revelaron hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y proteínas plasmáticas aumentadas. El pielograma era normal así como también una placa de abdomen. En esta oportunidad se le practicó colecistectomía. El diagnóstico de egreso anotado en el expediente es de hiperlipidemia e hiperproteinemia.

En el cuarto internamiento la paciente se presentó de nuevo con un cuadro de dolor abdominal, de un día de duración y de tipo cólico, acompañado de vómitos, constipación, cefalea intensa, mareo, debilidad, dificultad para respirar y disminución de la sensibilidad de la pierna izquierda. El reporte de psiquiatría reveló un cuadro ansioso depresivo de varias semanas de evolución, exacerbado a raíz de su última hospitalización. En este internamiento se ordenaron dos exámenes de laboratorio que cambiaron la historia clínica del paciente: el análisis electroforético de los lípidos plasmáticos y la cuantificación de las porfirinas y sus precursores en una muestra de orina de 24 horas. El primero demostró la presencia de una banda de quilomicrones, una ligera banda de  $\beta$ -lipoproteínas y gran aumento en la pre- $\beta$  lipoproteínas; las  $\alpha$ -lipoproteínas no se apreciaban. También se reportó colesterolemia de 419 mg/dl y trigliceridemia de 1990 mg/dl. El examen de porfirinas y precursores denotó aumentos en la uroporfirina, la coproporfirina, el  $d$ —ALA y el PBG. El diagnóstico de egreso se basó en los anteriores hallazgos y comprendía tres aspectos: a) porfiria; b) enfermedad “lipogénica” tipo V; y c) pancreatitis recidivante, secundaria a la enfermedad lipogénica.

Posteriormente la paciente ha sido admitida en varias ocasiones reportándose eliminación de orina oscura en el quinto internamiento, *Diabetes mellitus* en el duodécimo e hiperglicemia en el decimocuarto.

## Discusión

El término “porfiria” se refiere a un grupo de errores innatos del metabolismo, caracterizados por una excesiva formación y excreción de porfirinas y/o sus precursores (15). Su expresión clínica depende del órgano u órganos en donde se localiza el desorden meta-

bólico, pues existen porfirias hepáticas eritrohepáticas y eritropoyéticas (4, 12). De las formas hepáticas, la más frecuente es la porfiria aguda intermitente (PAI) conocida también con los sinónimos de porfiria sueca y pirroloporfiria. Como ocurre con la mayoría de los errores innatos del metabolismo, es una enfermedad poco frecuente, pero ha sido reportada universalmente, incluso en Costa Rica (2, 3, 11, 14). Sus características clínicas están relacionadas con alteraciones en el sistema nervioso, destacándose la neuropatía autonómica que se manifiesta como dolor abdominal (15). Sin embargo en algunos pacientes puede presentarse neuropatía periférica y central. Desde el punto de vista bioquímico, la PAI se caracteriza por una exagerada producción y eliminación urinaria de ácido  $\delta$ -ALA, de PBG y de porfirinas de la serie isomérica III, principalmente uroporfirina (URO) y coproporfirina (COPRO). Es probable que estos hallazgos obedezcan a la inducción, en las mitocondrias de los hepatocitos, de la sintetasa del ácido  $\delta$ -aminolevulínico, primera enzima que participa en la vía de síntesis que conduce al grupo hem, aunque no se puede afirmar que este sea el efecto primario del gen afectado, pues se han descubierto otros desórdenes enzimáticos adicionales (10).

Las manifestaciones abdominales constituyen el síntoma más constante. El dolor es intenso y recuerda al de otras patologías como la apendicitis aguda. Algunas veces se acompaña de diarrea, pero en la mayoría de los casos más bien se presenta constipación. El cuadro neurológico periférico varía de un paciente a otro, pero se puede presentar en forma de dolor en las extremidades, parestias y parálisis de grado variable, que puede llegar hasta cuadriplejia; también puede presentarse parálisis respiratoria. Los trastornos centrales incluyen depresión, desorientación, conducta histeroide y otros. A diferencia de otras variedades de porfiria, en la PAI no se observa fotosensibilidad cutánea (2, 15).

La paciente que motivó esta comunicación presentaba un cuadro clínico y un patrón de excreción de porfirinas y precursores muy semejantes a lo reportado en la literatura en casos de PAI (6, 8, 11, 18). Efectivamente, el análisis de una muestra de orina de 24 horas, muestra una aumentada excreción de  $\delta$ -ALA y de PBG, hallazgo de gran valor para establecer el diagnóstico de esta variedad de porfiria. Sin embargo, los valores de estos metabolitos no eran muy altos, lo cual probablemente se debe a que la muestra de orina fue tomada cuando la curva de excreción comenzaba a declinar y el paciente a entrar en una fase de remisión. Las porfirinas estaban muy aumentadas, lo cual no es típico de la PAI, pero sí un hallazgo muy frecuente (8, 9, 11). Estos resultados motivaron uno de los criterios diagnósticos que aparecen en el cuarto egreso. La eliminación de orina oscura, reportada en el quinto internamiento, se debe a la presencia de porfirinas y no de sangre, como se creía antes, pues las porfirinas en su estado oxidado son de color rojo (8).

Las hiperlipoproteinemias son trastornos hereditarios, cuya expresión característica es un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o triacilglicéridos (13). Hasta hace pocos años la clasificación de estas alteraciones eran motivo de confusión debido, en parte, a la necesidad de emplear técnicas complejas de laboratorio; el advenimiento de técnicas analíticas especiales, como la ultracentrifugación y sobre todo la electroforesis, ha permitido una clasificación más adecuada y útil para fines clínicos. De acuerdo con las diferentes clases de lipoproteínas plasmáticas obtenidas por estas técnicas, las hiperlipoproteinemias han sido clasificadas en cinco categorías, que corresponden a las cinco clases de lipoproteínas encontradas en la sangre: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o pre- $\beta$ -lipoproteínas, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) o  $\beta$ -lipoproteínas y lipoproteínas de alta densidad (HDL) o  $\alpha$ -lipoproteínas (13).

El análisis electroforético de las lipoproteínas plasmáticas practicado a la paciente, reveló la presencia de una banda de migración correspondiente a los quilomicrones y un aumento en la de las VLDL o pre- $\beta$ lipoproteínas, lo que corresponde a un aumento plasmático de los triacilglicéridos de origen dietético y de origen endógeno, respectivamente. El aumento de la banda de pre- $\beta$ lipoproteínas se observa tanto en el tipo IV como en el V, por lo cual ambas condiciones pueden confundirse. Sin embargo, en la segunda también aumentan los quilomicrones, lo cual condujo al segundo criterio diagnóstico anotado en el cuarto internamiento de la paciente.

La hiperlipoproteinemia tipo V puede encontrarse como condición secundaria a otras entidades patológicas como la glucogenosis tipo 1, el síndrome nefrótico, y otras (1), ninguna de las cuales fue reportada en la paciente. Sin embargo, los criterios secundarios o adicionales que ayudan a confirmar su presencia, según Fredrickson y Levy (13), sí estaban presentes en la paciente: a) hipercolesterolemia; b) crisis de dolor abdominal; c) pancreatitis; d) historia familiar de diabetes; y e) trigliceridemias de más de 400 mg/dl. Analicemos estos hallazgos:

- a) la hipercolesterolemia puede representar un fenómeno secundario a la porfiria, pues se ha reportado (14, 16) que entre el 25 y el 50 por ciento de los pacientes con PAI, presentan hipercolesterolemia tanto durante los ataques agudos, como en los estados de remisión. Aumentan también las LDL, pero no las VLDL, ni los quilomicrones (1). De acuerdo con esto, existe una relación entre la PAI y la hiperlipoproteinemia tipo Ha (hipercolesterolemia familiar) pero no se ha reportado ninguna con la variedad V, lo que establece la posibilidad que esta paciente sufra, en forma simultánea, de dos trastornos metabólicos: PAI e hiperlipoproteinemia tipo V, hallazgo que hasta donde los autores saben, no ha sido reportado anteriormente. Desafortunadamente, no fue posible confirmar el carácter familiar de ambos trastornos, por residir los familiares de la paciente en Nicaragua;
- b) por otra parte, la pancreatitis, diagnosticada con base en las concentraciones de amilasa en la sangre y en la orina, posiblemente es una condición secundaria al trastorno metabólico lipídico. A este respecto vale la pena anotar que Klatskin y Gordon (7) han propuesto la idea de que cuando se presentan conjuntamente pancreatitis e hiperlipemia recurrentes, la primera es la consecuencia más que la causa de la hiperlipemia y que ambas podrían ser manifestaciones de un trastorno hereditario que denominaron "hiperlipemia esencial";
- c) la diabetes, que no se menciona en el expediente sino hasta en el duodécimo internamiento, probablemente se ha desarrollado como consecuencia del trastorno pancreático;
- d) la mayoría de los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V tienen historia de dolor abdominal episódico, que se inicia, como regla general en la tercera década de la vida (1). Estos cuadros de dolor abdominal pueden ser confundidos con emergencias quirúrgicas y hasta puede suceder que el paciente sea sometido a una laparotomía exploratoria. Lo mismo podría escribirse con respecto al paciente con PAI, pero en esta, la situación se torna más delicada pues debe tenerse en mente que existen muchas drogas de reconocido efecto porfirinógeno (sedantes, hipnóticos, analgésicos, anestésicos y otras) (1), lo cual dificulta el manejo terapéutico del paciente.

## **Agradecimientos**

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica por financiar parcialmente este trabajo, a través del proyecto

No. 02-07-05-16. También agradecen al Dr. Carlos de Céspedes, profesor del Departamento de Bioquímica sus valiosos comentarios en torno al contenido de este trabajo.

### ABSTRACT

*The authors present the case of a patient who suffered from an intermittent picture of acute abdominal pain, which required several admissions in one of the hospitals of our social security system. The disease was initially diagnosed as spastic colitis and later as acute relapsing pancreatitis. During the fourth admission the analysis of the serum lipoproteins revealed a pattern resembling type V hyperlipoproteinemia, while the analysis of porphyrins and their precursors in the urine showed a pattern which suggested acute intermittent porphyria. Patients suffering from either one of the two disorders show a picture very similar to that of the patient and as far as the authors know, this could be the first time they are reported simultaneously in the same patient.*

### Bibliografía

1. Bondy, P. K., Rosenberg, L. E. *Metabolic control and Disease*. W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto. 1980; 412, 459, 967.
2. Brodie, M. J., Goldbery, A. Acute hepatic porphyrias. *Clin. Haematol.* 1980; 9:253—272.
3. Dean, G., Barnes, H.D. Porphyria in Sweden and South Africa. *S. Afr. Med. J.* 1959; 33:246— 253.
4. Eales, L., Grosser, Y., Sears, W. G. The clinical biochemistry of the human hepatocutaneous porphyrias in the light of recent studies of newly identified intermediates and porphyrin derivatives *Ann N.Y. Ac. Sc.* 1975; 244:441—471.
5. Gates, R. R. *Human Genetics*. Mc Millan. New York. 1946; 530.
6. Goldberg, A., Rimington, C. *Diseases of Porphyrin Metabolism*. Charles c. Thomas. Springfield, Illinois. 1962; 64, 77.
7. Klatskin, G., Gordon, M. Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipemia. *Am. J. Med.* 1952; 12:3—10.
8. Ludwig, G. D., Epstein, I. S. A genetic study of two families having the acute intermittent type of porphyria. *Am. Int. Med.* 1961; 55:81—93.
9. Nielsen, B., Thorn, N. A. Transient excess urinary excretion of antidiuretic material in acute intermittent porphyria with hyponatremia and hypomagnesemia. *Am. J. Med.* 1965; 38: 345— 358.
10. Peterson, L. R., Hamernyik, P., Bird, T. D., Labbé, R.F. Erythrocyte uroporphyrin I synthetase activity in diagnosis of acute intermittent porphyria. *Clin. Chem.* 1976; 22:1835—1840.
11. Rojas Solano, L. F. Porfiria aguda intermitente diagnosticada mediante el análisis de porfirinas y precursores en la orina. Primer caso descrito en Costa Rica. *Sangre.* 1978; 23:94—99.
12. Schmid, R., Schwartz, S., Watson, C. J. Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria. *Arch. Int. Med.* 1954; 93:167—190.
13. Stanbury, J. B., Wyngaardeen, J. B., Fredrickson, D. S. *The metabolic basis of inherited disease*. Mc. Graw —Hill. New York. 1972; 545, 598.

14. Stein, J. A., Tschudy, D. P. Acute Intermittent porphyria: A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine*, 1970; 49:1—16.
15. Taddeini, L., Watson, C. J. The Clinical Porphyrrias. *Sem. Hematol.* 1968; 5:335—369.
16. Taddeini, L., Nordstrom, K. L., Watson, C. J. Hypercholesterolemia in experimental and human hepatic porphyria. *Metabolism*, 1964, 13:691 —701.
17. Waldenström, J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am. J. Med.* 1957; 22:758—767.
18. Waldenström, J., Haeger—Aronsen, B. The porphyrias a genetic problem. *Prog. Med. Gen.* 1967; 5:58—101.