SOCIETAT CATALANA DE PEDIATRIA

COMUNICACIONES

Sesión del 16 de diciembre de 1966

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE EN LA INFANCIA

Dr. Emilio Fernández Alvarez

Barcelona

Las porfirias son enfermedades debidas a una distorsión en el metabolismo de la hemoglobina por alteración en la síntesis de las porfirinas. Corresponden al grupo de enfermedades llamadas desde Garrod (1868) «inborn errors of metabolism». La primera descripción de un caso fue hecha por Gunther en 1912. Waldenström (1937) ha clasificado las porfirias según sus características clínicas en tres tipos (cuadro I).

Cuadro I
Clasificación de las porfirias
Waldenström 1937

1.	*Aguda*
	Comienzo tardío (pubertad).
	Cólicos abdominales.
	Afectación S. N.
2.	*Congénita*
	Fotosensibilidad.
	Cicatrices y deformaciones.
	Comienzo precoz (lactancia).
3.	*Cutánea tarda*
	Fotosensibilidad (— intensa).
	Comienzo tardío.

Sin embargo, se está imponiendo el criterio de Watson (1960), quien distingue dos formas de porfirias (cuadro II):

SOCIETAT CATALANA DE PEDIATRIA

CUADRO II

1. Eritropoyética (equivalente clínicamente a la congénita de Waldenström en la que el trastorno metabólico porfirínico tiene lugar en la medula ósea.
2. Hepática (que corresponde clínicamente a las formas agudas y cutáneas tardas de Waldenström en las que el disturbio bioquímico tiene lugar en el hígado).

Estos últimos años se han estudiado formas mixtas (porfiria variegata) y tóxicas (intoxicación por hexacloro-benceno) que entran dentro de las porfirias hepáticas.

CUADRO III
CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS SEGÚN WATSON (1960)

1. Porfiria eritropoyética.
2. Porfiria hepática.
   a) aguda intermitente (PAI).
   b) cutánea tarda.
   c) mixta o variegata.
   d) adquirida (tóxica).

La clasificación de WATSON tiene un carácter provisional, mientras no se conozcan con precisión las deficiencias bioquímicas de los diferentes tipos de porfiria y se pueda así llegar a establecer una clasificación basada en el desorden bioquímico determinante de la enfermedad (cuadro III).

En este trabajo abordamos algunos aspectos clínicos poco frecuentes en la porfiria aguda intermitente, a raíz de la observación de un niño de 10 años que padecía esta enfermedad desde los 5, recomendando a quien tenga interés por los problemas bioquímicos el exhaustivo estudio de ALDRICH [1] y la puesta al día de GRAY en el volumen «*Biochemical Disorders in Human Disease*» [2].

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE.

Hasta el momento la anormalidad bioquímica detectable por los métodos habituales es, en la porfiria aguda intermitente, la excreción de porfobilinógeno (PBG) y ácido aminolerulónico (ALA) (GRANICK, 1955) en grandes cantidades en la orina. Tanto ALA como PBG son

productos intermedios en el metabolismo de la hemoglobina (fig. 1). Si bien este hallazgo contribuye grandemente al conocimiento de la patogenia de la enfermedad, existen problemas aún no resueltos que exigen estudios más completos. Así, se ha demostrado que, sorprendentemente, la cantidad de PBG y ALA excretadas por la orina no guarda relación directa con el cuadro clínico. Algunos pacientes, en temporadas en que no tienen síntomas o son muy escasos, eliminan grandes

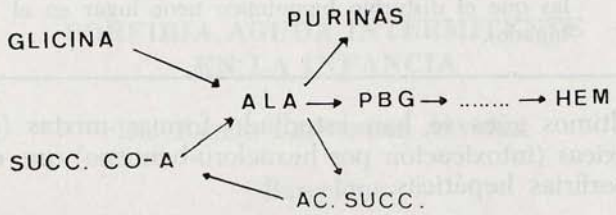

Fig. 1. — El ácido amino-levulónico (ALA) se forma a partir del succinil-coenzima A y de la glicina. En su metabolismo pueden seguir indicadas en la figura por flechas: 1) Porfobilinógeno (PBG), uroporfirina, copro-porfirina y hasta el HEM o grupo prostético de la hemoglobina. 2) Formación de purinas y ácido úrico. 3) Acido succínico que nuevamente vuelve a sintetizar succinil-coenzima A (vía Shemin).

cantidades de PBG en orina y, viceversa, otros tienen graves ataques con excreción escasa de PBG. Este hecho se ha intentado explicarlo evocando una sensibilidad individual diferente frente a estos metabolitos, pero se ha podido comprobar experimentalmente que la administración intravenosa de ALA durante la crisis no agrava la enfermedad, ni su inyección produce síntoma alguno en sujetos sanos (BERLIN y colaboradores, 1956). GRAY supone que el trastorno nervioso y pendientes de un mismo proceso, pero que no guardan relación di- el bioquímico que conocemos hasta ahora, son manifestaciones inderecta entre sí. *Algo*, que no conocemos aún, desencadena, para GRAY, simultáneamente la alteración neurológica y la excreción de PBG y ALA. Moviéndose aún en un terreno especulativo, el desorden bioquímico parece ser debido a una excesiva producción de ALA, por un bloqueo en su propio metabolismo o en el catabolismo de uno de sus precursores que, teniendo una vía secundaria al margen de la formación de PBG y porfirinas, aumentará la producción de ALA.

Generalmente los barbitúricos y las sulfamidas (entre otros productos) provocan las crisis, si bien en otras ocasiones éstas tienen lu-

SOCIETAT CATALANA DE PEDIATRIA

gar sin causa aparente o tras un estado de tensión psíquica. Como dice GRAY, «en tanto que la deficiencia enzimática no sea precisada y los factores precipitantes identificados, no podrá ser comprendida la razón de la gran variedad de cuadros clínicos de la enfermedad y de las variaciones en el nivel de ALA al cual los diferentes individuos presentan cuadros clínicos».

HISTORIA CLÍNICA.

El niño José-Luis G. R., de 10 años (fig. 2) fue enviado a nuestra consulta por un cuadro de temores infundados, que comenzaron, según la madre, a la edad de 5 años. Viajaba entonces en tren y vivió una situación de pánico colectivo al declararse un incendio en el vagón. Desde entonces se ha vuelto muy temeroso. Presenciar una riña, ver llorar, hacerse una heridita, etc., provoca en él reacciones de temor. Llega a escaparse corriendo. Se asusta incluso de los automóviles. Ha pasado algunas temporadas mejor, pero desde hace unos cinco meses el temor ha ido en aumento, presentando verdaderas crisis de angustia.

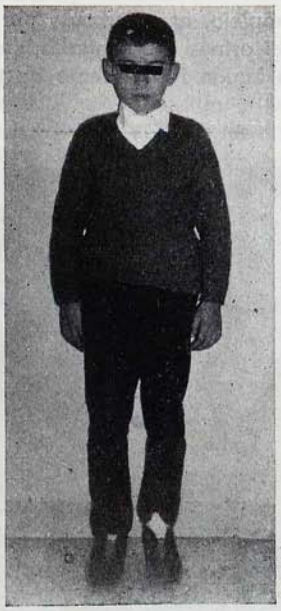

Fig. 2. — El niño José-Luis G.

Durante las mismas existe una rubefacción, llora e intenta huir. Van acompañadas de una sensación hipocondríaca de muerte inminente. En algunas ocasiones las manifestaciones de temor han sido tan aparatosas que la madre lo ha llevado al médico durante la crisis. Al oscurecer es más fácil desencadenarlas. Paralelamente al cuadro psíquico, José-Luis padece trastornos digestivos. A los 4 años sufrió una

crisis de vómitos y dolor abdominal que duraron unas dos horas quedando en estado de postración.

Estos accesos se han repetido frecuentemente. Al principio eran mono o bimensuales; desde hace dos años son menos frecuentes (uno cada tres o cuatro meses) empezando siempre con vómitos biliares seguidos de dolor abdominal de tipo cólico que el niño localiza en la región periumbilical. Si bien las crisis se acompañan de diarrea, en los períodos intercríticos, padece habitualmente de constipación precisando el uso de laxantes. En dos ocasiones se estudió la posibilidad de intervención quirúrgica pensando en una probable apendicitis. *Durante las crisis la orina es rojiza.*

Por lo demás, José-Luis es inteligente y asiste al colegio, donde es uno de los alumnos más aventajados. Los padres, de modesta condición económica, han adoptado una actitud de comprensión hacia el niño. La entrevista médica está matizada por el temor. El niño quería huir mientras aguardaba su turno en la sala de espera, teniendo que acompañarle la madre hasta la calle, pues temblaba, lloraba y se quejaba de que iba a morir. El examen neurológico no muestra signo alguno deficitario ni irritativo del sistema nervioso central ni periférico. El nivel de inteligencia es alto.

Ante un cuadro tan complejo, caracterizado por trastornos psíquicos, dolores abdominales de tipo cólico y orinas pigmentadas, pensamos en la posibilidad de que se tratara de una forma aguda intermitente de porfiria.

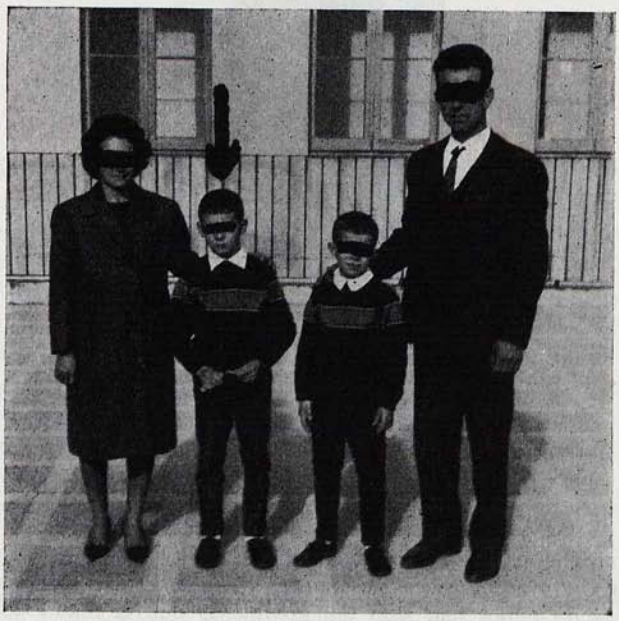

Fig. 3. — La familia G. R. La flecha señala al niño José-Luis.

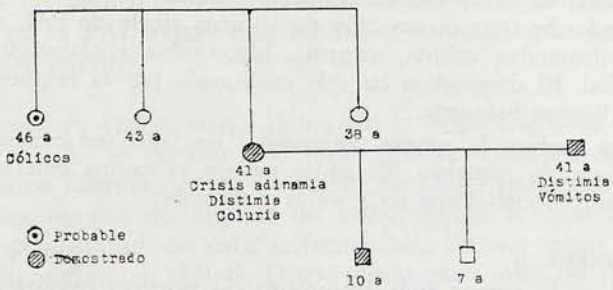

Fig. 4.

Se administró, con fines diagnósticos, 2'5 mg. de Luminal por vía oral, indicando a la madre que nos comunicara los resultados. El Luminal provocó una crisis de angustia con temblor y llanto, quejándose de que iba a morir. Se acompañaba de transpiración intensa y rubefacción. Se quejaba de «mucho calor que le entraba por las mejillas». Al cabo de unos quince minutos se había dormido. No hubo vómitos ni dolor abdominal. Al día siguiente la orina era roja. Al recogerla en un recipiente de loza éste quedó tan intensamente impregnado que fue preciso frotar enérgicamente para quitarle el color.

El *test de Watson-Schwartz* es altamente positivo (+ + +).

La historia familiar (figs. 3 y 4) es asimismo interesante. La madre tiene actualmente 41 años. A la edad de 27 años, al salir de una sesión de cine se encontró *muy floja,* con gran dificultad para andar y *mover* las extremidades inferiores. Según su descripción, no parece haber habido parálisis, sino más bien una debilidad muscular intensa. Su orina era de color rojo. Se encontraba deprimida y sin ganas de trabajar. Estuvo un mes en cama recuperando lentamente la fuerza en las extremidades inferiores.

Cinco años más tarde (cuando su hijo tenía 18 meses) sufre un síndrome depresivo. Tenía una sensación rara al comer, *como tristeza y llorera.* Sensación de muerte y temor indeterminado. En estos aspectos era semejante al que actualmente padece su hijo. No existían problemas ni situación conflictual alguna. Un día quedó sin poder hablar ni realizar movimiento alguno durante media hora. Fue tratada como histérica. La crisis de adinamia repitió tres o cuatro veces. Durante este tiempo la orina era rojiza.

Hace dos años la administración de *un supositorio* (ignora el tipo) desencadenó nuevamente la crisis.

El *test de Watson-Schwartz* es asimismo positivo (+ +).

La madre tiene otras tres hermanas (tías de José-Luis). Dos de ellas sanas sin trastornos nerviosos ni digestivos conocidos. La otra sufre cólicos frecuentemente. Nunca ha padecido trastornos nerviosos. Viven en Córdoba y no nos ha sido posible examinarlas.

El padre, de 41 años sufre frecuentemente de vómitos. A temporadas se muestra inquieto, intranquilo y con tendencia a la depresión. Nunca ha sufrido cólicos abdominales, parálisis ni coluria. Se le practicó el *test de Watson-Schwartz* y, con gran sorpresa para nosotros, resultó positivo (+ +).

SOCIETAT CATALANA DE PEDIATRIA

Un hermano de 7 años es clínicamente normal.

Resumiendo: Se trata de un niño de 10 años afecto de PAI, con un cuadro de cólicos abdominales, coluria, angustia, hipocondria y claustrofobia desde los 5 años de edad. El diagnóstico ha sido confirmado por la respuesta al Luminal y el *test de Watson-Schwartz.*

La madre padece la misma enfermedad con manifestaciones depresivas y crisis esporádicas de adinamia. El padre padece la misma enfermedad, aunque sus únicas manifestaciones son de vómitos y distimia.

COMENTARIO.

La PAI es la forma más frecuente de porfiria hepática. Se hereda con carácter dominante, permaneciendo en estado de latencia generalmente hasta la tercera o cuarta década de la vida. En ocasiones permanece asintomática durante toda la vida.

De sus manifestaciones clínicas destaca el polimorfismo, lo que ha dificultado siempre la exposición de los síntomas. Actualmente, con un mejor conocimiento de la fisiopatología se puede intentar su descripción basándose en la patogenia. Nosotros los dividiremos en: *a*) Trastornos por afectación del S.N. autónomo. *b*) Trastornos por afectación del S.N. de la vida de relación. *c*) Trastornos psiquiátricos.

Trastornos por afectación del S.N. autónomo. — Consisten en crisis esporádicas de dolor abdominal intenso, de tipo cólico. Se asocian generalmente a vómitos y constipación. No existe resistencia abdominal ni dolor a la palpación. Su localización es variable. Nuestro paciente los localizaba en la región periumbilical, pero otros enfermos señalan el epigastrio, fosas inguinales, etc. Estos trastornos se deben a lesiones en las fibras motoras preganglionares que inervan las vísceras (GOLDBERG, 1958).

Se ha dado menos importancia, por ser menos aparatosas, a las crisis de hipertensión y de taquicardia. Más del 50 por ciento de los casos de PAI tienen hipertensión, en algunos casos con retinopatía hipertensiva (ORTEGA-NÚÑEZ y colaboradores, 1966).

Trastornos por afectación del S.N. de la vida de relación. — Son muy variados. Van desde la afectación aislada de troncos nerviosos periféricos (pares craneales incluidos), con la parálisis y trastorno de sensibilidad correspondiente, hasta la polineuritis ascendente tipo LANDRY que puede llegar al óbito por afectación bulbar (BONDUELLE, 1957). Este tipo de parálisis se recupera generalmente con remisión completa a pesar de su gravedad en el momento agudo.

Otras veces se dan cuadros de afectación encefálica con coma, convulsiones, sintomatología extrapiramidal, etc.

Trastornos psiquiátricos. — Incluimos aquí, aun cuando su patogenia no se halla aclarada, los aspectos puramente psiquiátricos. Se han

descrito casos de delirio megalomaníaco, cuadros depresivos, etc. Frecuentemente en la PAI existe una labilidad afectiva que acrecienta la complejidad del cuadro.

En esta somera visión panorámica de la semiología de la PAI, es preciso recalcar que se pueden dar todo tipo de variedades, aun dentro de una misma familia, y que no existe un rasgo patognomónico sino que es la coincidencia de alguno de estos signos lo que debe hacer pensar en la posibilidad de esta enfermedad. En los casos oligosintomáticos el diagnóstico es difícil. Disponemos para ello de dos medios. Un signo fácilmente reconocible: *la pigmentación rojiza de la orina* y los exámenes de laboratorio (*test de Watson-Schwartz*) que permiten el diagnóstico con certeza.

En muchos pacientes el diagnóstico de PAI se consigue al observar unas orinas rojizas o que se oscurecen con el tiempo. El PBG, en sí, es un cromógeno incoloro, siendo su oxidación la que da el tinte rojo a la orina. Con la *prueba de Watson-Schwartz* (1941) (reactivo de Ehrlich y acetato sódico) es posible determinar la presencia de PBG en la orina. Es un método puramente cualitativo, aunque patognomónico. Hammond y Welcher (1948), en 1.000 sujetos no han hallado falsas positividades. Cuando se desea conocer la cantidad de PBG y ALA es preciso recurrir al método de Mauzerall y Granick (1956), aunque en la práctica para el diagnóstico y control de la enfermedad son suficientes exámenes cualitativos (Watson-Schwartz) periódicamente repetidos.

Recientemente Richard y Scott (1961) han hallado que sujetos afectos de PAI, en los que la excreción de PBG y ALA estaba en los límites de la normalidad en el momento de la investigación, la ingesta de glicina (aminoácido necesario para la síntesis de ALA) aumentaba grandemente la excreción de PBG y ALA. Este método de sensibilización puede ser utilizado en pacientes en remisión o con sintomatología residual, pero en los que la excreción de estas sustancias es normal.

Todos los autores señalan la frecuencia con que esta enfermedad se confunde con la neurosis histérica (trastornos abdominales, psíquicos, etc.), lo cual puede ser fatal para el paciente, puesto que los barbitúricos actúan generalmente como desencadenantes de la crisis. Lapresle afirma, quizá de una forma excesivamente dogmática, que la histérica que fallece en plena crisis era en realidad una porfirínica, lo cual, si no es siempre cierto, indica la necesidad de tener en cuenta esta enfermedad ante todo paciente catalogado como neurótico y que presente trastornos abdominales, coluria o aun accesos hipertensivos. Lo mismo puede decirse de pacientes sometidos a intervenciones abdominales infructuosas. Algunos enfermos de porfiria han sido intervenidos hasta seis o siete veces (apendicectomía, colecistectomía, etc.).

SOCIETAT CATALANA DE PEDIATRIA

A pesar del dolor y del íleo que a veces le acompaña, no existe contracción abdominal ni dolor a la palpación.

Cualquier enfermedad neurológica que curse con parálisis brusca puede confundirse con la PAI. Han de considerarse principalmente las polineuritis, poliomielitis y polioesclerosis.

Los exámenes anatomopatológicos son poco demostrativos; a nivel del hígado (SCHIMID y colaboradores, 1955) pueden hallarse alteraciones celulares de tipo degenerativo. En el sistema nervioso (GIBSON, DRURY) se aprecia desmielinización y degeneración de la vaina mielínica del cilindroeje de los nervios periféricos, así como depósitos de pigmentos en SNC y células de los ganglios simpáticos (BAKER, DENNY-BROWN, citado por LYSAUGHT).

En esta ocasión queremos llamar la atención principalmente acerca de dos aspectos clínicos sobresalientes en nuestro enfermo (José-Luis).

En primer lugar está la *edad del comienzo*. Se refiere generalmente que la PAI permanece latente hasta la pubertad. De entre los 50 pacientes de GOLDBERG (1959), 8 sufrieron su ataque inicial entre los 11 y los 19 años y únicamente uno (una niña de 11 años) antes de la pubertad. En la estadística de WALDENSTRÖM (1957), basada en 219 enfermos, únicamente 10 tuvieron su primera crisis en la adolescencia. Son muy raras las manifestaciones clínicas prepuberales. ROTHMAN ha publicado un caso de 3 años y 8 meses (1926) y LYSAUGHT y MC CLEERY (1955) otro de 8 meses. Recientemente BARTROP ha estudiado un niño cuyas primeras manifestaciones (dolor abdominal, vómitos) se remontaban a los 5 años.

El caso de LYSAUGHT y MCCLEERY es tan interesante que creemos oportuno resumirlo. Se trata de una niña que hasta los 8 meses era completamente normal, presentando bruscamente paraparesia fláccida con arreflexia de rotulianos y aquíleos. El día anterior la niña lloraba constantemente sin causa aparente. El PBG en orina era altamente positivo. Fue dada de alta al sexto día habiendo recuperado en parte la fuerza. Al mes la recuperación era total aun cuando el *test de Watson-Schwartz* era débilmente positivo.

En José-Luis los primeros síntomas (dolores abdominales y vómitos) fueron observados a la edad de 5 años. Se trata, pues, de uno de los casos más precoces en la literatura universal.

El segundo aspecto a resaltar en la historia de nuestro enfermo es el predominio y las características del *trastorno psíquico*, fácilmente confundible con una neurosis, especialmente si se sobrevalora el episodio biográfico del tren. De los 50 enfermos estudiados por GOLDBERG (1959), 29 presentaban trastornos psíquicos, de los cuales 6 eran considerados como gravemente afectados. Con el auge actual de la psicofarmacología, mejor conocimiento de las enfermedades metabólicas como

trastornos mentales, y los progresos en el conocimiento de las bases bioquímicas de la memoria, las teorías que desde KLEIST (1923) atribuían las psicosis a un trastorno metabólico, han adquirido nuevas perspectivas. Creemos que en esta línea el estudio de enfermedades debidas a un disturbio metabólico, como la PAI, puede ser de gran utilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. ALDRIC, R. A., R. A. LABBE y E. L. TALMAN: *A review of porphyrin metabolism with special reference to childhood.* Am. J. of the Med. Science, 230, 675 (1955).
2. BARLTROP, D.: *Acute intermittent porphyria in a child with a note on the glycine loading test.* Pediatrics. 34, 696 (1964).
3. BERLIN y col.: Biochem. J. 64, 80 (1956), citado por GRAY.
4. BONDUELLE, M. y col.: *Les manifestations neurologiques de la porphyrie aigue.* Press Med. 65, 199 (1957).
5. CHISOLM, J. J.: *Pediatric aspects of the porphyrias.* The Jour. of Ped. 64, 159 (1964).
6. DOGRAMACI, I.: *Porphyrias and porphyrin metabolism with special reference to porphyria in childhood.* Advances in Pediatrics, vol. XIII (1964).
7. ESPADALER, J. M., J. SANS, J. M. MASRIERA y J. OCÓN: *Trastornos neurológicos en la porfiria.* Anales de Medicina, 309 (1963).
8. FERLAZZO, A. y P. CARUSO: *Le porfirie nell'infanzia.* Omnia medica. Pisa, 1964.
9. GIBSON, H. D. y col.: Nature, 192, 204 (1961), citado por GRAY.
10. GOLDBERG: The Lancet II, 1.095 (1954).
11. GRANICK: J. Biol. Chem. 238, 821 (1963), citado por CHISOLM.
12. GRAY, C. M.: en «*Biochemical disorders in human disease*», de R. M. THOMPSON y E. J. KING. Churchill, Londres, 1964.
13. HAMMOND, WELCHER: J. Lab. Clin. Med. 33, 154 (1948), citado por LYSAUGHT.
14. LYSAUGHT, J. M. y J. M. MC. CLEERY: *Acute intermittent porphyria.* J. of Pediatrics. 46, 552 (1955).
15. MAUZERALL, O. y S. GRANICK: *The ocurrence and determination of ALA and PBG in urine.* J. Biol. Chem. 219, 453 (1956).
16. ORTEGA-NÚÑEZ y col.: *Hipertensión paroxística por porfiria aguda intermitente.* Hospital General, 6, 489 (1956).
17. RICHARDS, F. F. y J. J. SCOTT: *Glycine metabolism in acute porphyria.* Clin. Sci. 20, 387 (1961).
18. WALDENSTRÖM, J.: *Studien veber porphyrie.* Acta Med. Scan. Supp. 82 (1937).
19. WATSON, C. J.: *The problem of porphyria.* The New Engl. J. of Med. 24, 263 (1960).