

# Trasplante hepático por porfiria aguda intermitente resistente a tratamiento médico



## Liver transplantation for intermittent acute porphyria resistant to medical treatment

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad metabólica infrecuente. Los pacientes suelen ser asintomáticos, o controlan sus síntomas evitando los factores desencadenantes y administrando hemina intravenosa en las crisis neurovisceral<sup>1,2</sup>. Un número reducido de enfermos presentan crisis resistentes al tratamiento, produciéndoles muy mala calidad de vida<sup>1,2</sup>. En 2004, se publicó el primer trasplante hepático como tratamiento de la PAI<sup>2</sup>. Hemos efectuado una revisión sistemática de la literatura en Pubmed sin límites con la búsqueda «liver transplantation and acute intermittent porphyria» encontrando 41 artículos pero solo en 9 se presentaban un total de 17 pacientes trasplantados por PAI (tabla 1)<sup>3</sup>. Presentamos una paciente afectada de PAI sin respuesta al tratamiento convencional, tratada con trasplante hepático (TH).

Mujer, 42 años, que en 2011 inició cuadro de dolor abdominal intenso, orinas oscuras e hiponatremia. Test de Hoesch positivo, comprobándose elevación de porfobilinógeno (PBG) (54,4 mg/24 h) y 5-ácido aminolevulínico (ALA) en orina (172  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ ). El estudio genético presentó mutación 669-698 del 30 en el gen que codifica la enzima PBG-desaminasa. Con diagnóstico de PAI se inició tratamiento con hemina intravenosa cuando presentaba crisis, logrando inicialmente mejoría clínica.

La paciente continuó con crisis cada vez más frecuentes, desencadenadas por estrés o menstruación, precisando hemina profiláctica mensual. Se intentaron terapias genéticas (incluida en estudio DIGNA-2011 con el vector genético rAAV2/5-PBGD) y ooforectomía profiláctica, sin eficacia. El cuadro se complicó con osteoporosis, crisis neurovisceral<sup>1</sup> semanales difíciles de controlar con hemina y analgesia, sintomatología del SNC – alucinaciones visuales, agitación, delirio– y aumento progresivo del consumo de opiáceos, desarrollando adicción secundaria. Se decidió incluirla en lista de espera para TH. En marzo de 2019, recibió un órgano de donante en muerte encefálica (índice de riesgo del donante: 2,5). Se realizó inducción con basiliximab, mofetil micofenolato y corticoides, e introducción de tacrolimus en el 4.º día postrasplante. Las porfirinas en orina se negativizaron el 2.º día postrasplante. La estancia en UCI fue de 10 h y el alta hospitalaria al 6.º día. En el explante se observó gran cantidad de hierro en los hepatocitos, consecuencia del tratamiento con hemina (fig. 1). Tras 15 meses de seguimiento, los valores de PBG y ALA son normales, y la paciente no ha presentado crisis, ni ha precisado tratamiento analgésico.

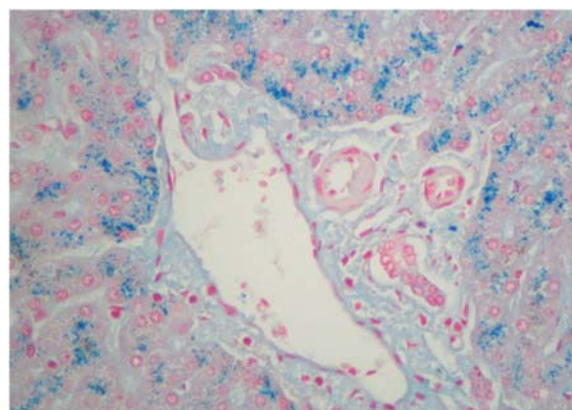
La PAI es la porfiria aguda más frecuente y pertenece al grupo de las porfirias hepáticas<sup>1-5</sup>. Es una enfermedad de transmisión autosómica dominante producida por una deficiencia parcial de la porfobilinógeno deaminasa, lo que provoca un acúmulo de ALA y PBG<sup>1-5</sup>, siendo más frecuente en mujeres<sup>1</sup>.

El 90% de los enfermos son asintomáticos<sup>2</sup>. Los sintomáticos presentan crisis neurovisceral<sup>1</sup> de dolor abdominal sin

fotosensibilización cutánea, desencadenadas por factores que incrementan la demanda del grupo hemo (estrés, drogas, alcohol, ingesta, cambios hormonales,...)<sup>1,2,4,6</sup>. Otros síntomas que pueden acompañar las crisis son: vómitos, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, alteraciones de la tensión arterial, neuropatía motora y convulsiones<sup>1-3</sup>. El diagnóstico se obtiene demostrando un incremento urinario de ALA y PBG<sup>5</sup>.

El tratamiento se basa en evitar los factores desencadenantes de los ataques mediante supresión de la ovulación, analgesia, hidratación, y dieta rica en hidratos de carbono, y administrar hemina intravenosa durante los ataques<sup>1,2,4,6</sup>. El 90% de las porfirias evolucionan satisfactoriamente con estas medidas, pero un reducido grupo de pacientes siguen presentando crisis frecuentes<sup>1,2</sup>. Además, el tratamiento crónico con hemina causa múltiples complicaciones como la fibrosis hepática por almacenamiento de hierro y/o una progresiva resistencia al tratamiento<sup>1,2,6-8</sup>. La sintomatología recurrente y los múltiples ingresos hospitalarios provocan que estos pacientes tengan mala calidad de vida e inferior expectativa vital<sup>1,2</sup>.

La patogenia de los ataques es desconocida, se cree que ocurren por la producción hepática de precursores de la porfirina por el déficit metabólico subyacente<sup>2,6</sup>. Por tanto, el TH es el único tratamiento curativo, ya que se reemplaza la enzima deficitaria<sup>1,2,4</sup>. Las indicaciones más admitidas de TH en la PAI son los ataques que no responden al tratamiento con hemina, mala calidad de vida, enfermedad neurológica progresiva o fallo hepático por sobredosificación de hemina<sup>1,4,5</sup>. Los resultados obtenidos con el TH en PAI son difíciles de interpretar por el reducido número de casos publicados (tabla 1)<sup>1,6,9-11</sup>. Solo existe una serie de 10 pacientes



**Figura 1 – Biopsia hepática: gran cantidad de hierro acumulado en los hepatocitos consecuencia del tratamiento con hemina (coloración azul de Prusia en tinción de Perl). El color de la figura solo puede apreciarse en la versión electrónica del artículo.**

Tabla 1 – Casos publicados de PAI tratada mediante trasplante hepático

Autor/año	N	Edad	Género	Tiempo síntomas (años)	Clinica	Indicación TOH	Tipo trasplante	Complicaciones inmediatas pos-TOH	Normalización Bioquímica	Ataques porfiria pos-TOH	Seguimiento (meses)	Retrasplante	Fallecimiento
Wahlin et al. / 2010 <sup>11</sup>	2	24	Mujer	NE	Dolor abdominal, Neuropatía, hipertensión, Fallo renal	Clinica PAI no controlable médicamente	TOH + trasplante renal	No	Sí	No	16	No	No
Dowman et al., 2012 <sup>6</sup>	55		Mujer	10	Neuropatía, fallo renal	Clinica PAI no controlable médicamente	TOH + trasplante renal	Fuga biliar Rechazo renal	Sí	No	11	No	No
Frei et al., 2012 <sup>4</sup>	10*	31	Mujer	9/10	Dolor abdominal, Labilidad TA y neuropatía	Clinica PAI no controlable médicamente	TOH	4 TAH 1 Fuga biliar	Sí (10/10)	No (10/10)	23,4	1/10 por TAH (13 días pos-TOH)	2/10 (98 Días Y 26 Meses pos-TOH)
Frei et al., 2012 <sup>4</sup>	1	58	Mujer	35	Insuficiencia renal e hipertensión	Fallo hepático	TOH	No	Sí	No	12	No	No
Yasuda et al., 2015 <sup>5</sup>	1	36	Mujer	11	Neuropatía	Sobredosis hemina Clinica PAI no controlable médicamente	TOH	No	Sí	No	24	No	No
Malinzak et al., 2018 <sup>4</sup>	1	30	Mujer	14	Dolor abdominal, Neuropatía	Clinica PAI no controlable médicamente	SPLIT Higado derecho	Insuficiencia renal Colección perihéptica	Sí	No	15	No	No
Spiritos et al., 2019 <sup>10</sup>	1	16	Mujer	NE	Dolor abdominal	Clinica PAI no controlable médicamente	SPLIT Higado derecho	No	Sí	No	12	No	No
Al Samkari et al., 2019 <sup>9</sup>	1	59	Mujer	18	Dolor abdominal	Clinica PAI no controlable médicamente + depósito hierro	T. donante vivo	NE	Al 4.º año pos-TH, el donante tenía PAI no conocida I	Al 4.º año pos-TH, el donante tenía PAI no conocida	48	No	No
H. G. Alicante	1	42	Mujer	8,5	Dolor abdominal Síntomas SNC	Clinica PAI no controlable	TOH	No	Sí	No	15	No	No
Total Series	18	35	Mujer	16 17/18	Dolor abdominal (15/18;84%)	Clinica PAI (17) Fallo hepático (1)	15 TOH 2 SPLIT, 1 Donante vivo	6/18 (33%)	No 17/18 (94,5%)	No 17/18 (94,5%)	21,5	1/18 (5,5%)	2/18 (11%)

NE: no especificado; TA: tensión arterial; TAH: trombosis arteria hepática; TOH: trasplante ortotópico de hígado.

\* Esta publicación incluye los casos de Soonowalla et al. y Dar et al.

trasplantados con PAI perteneciente al registro británico, en la que la indicación de TH fue por mala calidad de vida, bien por crisis abdominales recurrentes y/o por clínica neurológica. La mediana de seguimiento fue 23,4 meses con dos fallecimientos a los 98 días y 26 meses, objetivándose una tasa de trombosis arterial muy superior a la habitual<sup>6</sup>, ya que observaron cuatro casos, uno de los cuales requirió trasplante, sin poder encontrar una explicación etiológica entre la PAI y la elevada tasa de trombosis, pero que puede hacer recomendable realizar profilaxis antitrombótica. Los valores de PBG y ALA se normalizaron siempre en las 72 h pos-TH, sin recurrencia de las crisis abdominales aunque sin recuperación de los déficits neurológicos. El 70% de los explantes presentaba hemosiderosis como nuestro caso<sup>6</sup>.

No hay casos descritos de recurrencia de la PAI tras TH cadavérico. Se ha publicado una recurrencia en un receptor al que se le realizó un trasplante de donante vivo de un hermano que tenía PAI asintomática<sup>9</sup>. En nuestro caso, se intentaron todos los tratamientos disponibles sin mejoría, presentado resistencia al tratamiento con hemina. Se decidió realizar TH como última opción, con excelente resultado clínico. Como en la mayoría de las enfermedades benignas susceptibles de TH, decidir el momento óptimo de trasplante es siempre difícil, pero no debería esperarse a la existencia de sintomatología neurológica grave por la alta posibilidad de no mejorar tras el TH<sup>6</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Malinzak EB, Knudsen NW, Udani AD, Vikraman D, Sudan DL, Miller TE. Perioperative challenges in liver transplantation for a patient with acute intermittent porphyria. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:2716-20.
2. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, Elder GH, Rhodes JM, Bramhall SRet al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet.* 2004;363:705-6.
3. Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, Balwani M, Chen B, Kadirvel S, et al. Liver transplantation for acute intermittent porphyria: biochemical and pathologic studies of the explanted liver. *Mol Med.* 2015;21:487-95.
4. Frei P, Minder EI, Corti N, Muellhaupt B, Geier A, Adams H, et al. Liver transplantation because of acute liver failure due to heme arginate overdose in a patient with acute intermittent porphyria. *Case Rep Gastroenterol.* 2012;6:190-6.
5. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology.* 2014;60:1082-9.
6. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Bramhall SR, Badminton MN, Newsome PN, on behalf of the UK Liver Selection and Allocation Working Party. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria Is Complicated by a High Rate of Hepatic Artery Thrombosis. *Liver Transplantation.* 2012;18:195-200.
7. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med.* 2018;284:78-91.
8. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Aguilera Peiró P, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med.* 2020;382:2289-301.
9. Al-Samkari H, Patel AA, Schiano TD, Kuter DJ. Recurrence of acute intermittent porphyria after liver transplantation. *Ann Intern Med.* 2019;170:904-5.
10. Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, Wilder J. Acute intermittent porphyria: Current perspectives and case presentation. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1443-51.
11. Wahlin S, Harper P, Sardh E, Andersson C, Andersson DE, Ericzon BG. Combined liver and kidney transplantation in acute intermittent porphyria. *Transpl Int.* 2010;23:e18-21.

Cándido Alcázar López<sup>ab</sup>, Gonzalo P. Rodríguez Laiz<sup>ab</sup>, Rosario Sánchez Martínez<sup>bc</sup>, Sonia Pascual Bartolome<sup>bd</sup> y José Manuel Ramia<sup>ab</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>b</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante – ISABIAL–, Alicante, España

<sup>c</sup>Unidad de Enfermedades Raras, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>d</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rodriguez\\_gon@gva.es](mailto:rodriguez_gon@gva.es) (G.P. Rodríguez Laiz).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.08.007>

0009-739X/© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.