

Acerca de un caso de coproporfiria hereditaria con afectación neurológica, hematológica y renal



A case report of hereditary coproporphyrinuria with neurological, haematological and renal involvement

Varón de 29 años, derivado para estudio de crisis recurrentes de dolor abdominal en epigastrio irradiado al resto del abdomen junto con vómitos. El paciente comenta presentar episodios de dolor abdominal desde los 8 años, autolimitados tras pocas horas de duración, sin reconocer ningún desencadenante y sin asociar otros síntomas. Recientemente, asocia parestesias y debilidad en los miembros superiores. No refiere otras enfermedades de interés personales ni familiares, ni se reconoce el consumo de tóxicos o medicamentos. En la exploración física destaca tinte icterico mucocutáneo y lesiones cutáneas parduzcas en zonas fotoexpuestas; el abdomen es doloroso en el epigastrio, sin peritonismo. En la exploración neurológica existe debilidad en el miembro superior distal y proximal (4/5) y pérdida de la sensibilidad vibratoria. La analítica muestra: hemoglobina (Hb) 9,8 g/dl (11 g/dl entre crisis), volumen corpuscular medio 70 fL, lactato deshidrogenasa 450 U/l, bilirrubina total 2,6 md/dl (Bil 2 mg/dl) (transaminasas y enzimas de colestasis normales), haptoglobina 20 mg/dl, ferritina 150 mg/dl, índice de saturación de transferrina 25%, creatinina 1,4 mg/dl y proteína c reactiva 10,6 md/dl (ambas normales entre crisis); hemoglobinopatías con Hb fetal y HbA2 normales, niveles de plomo, anticuerpos antinucleares, anti-DNA y antitransglutaminasa, negativos. Se realiza gastroscopia con biopsias duodenales, ecografía y tomografía computarizada (TC) abdominal con angio-TC y TC craneal que son normales. Mediante electromiograma se confirma la existencia de una polineuropatía sensitivo-motora de predominio axonal y neuropatía focal de nervios cubitales y mediano izquierdo. Se solicita estudio de porfirinas: a) sangre: porfirina eritrocitaria 7,2 $\mu\text{g/g}$ de Hb (normal hasta 5 para valores de Hb entre 12-17 g/dl); b) orina de 24 h (1.755 $\mu\text{g}/24$ h; normal < 200 $\mu\text{g}/24$ h) (niveles de porfobilinógeno (PBG) y ácido-delta-aminolevulínico (ALA) normales tras resolución de la crisis), y c) heces: coproporfirinas 7,8 $\mu\text{g/g}$ (normal < 5 $\mu\text{g/g}$) (uroporfirina, protoporfirina y heptacarboxiporfirina en rango). Con la sospecha de coproporfiria hereditaria (CPH), se inicia tratamiento con hemina, con buen control del dolor abdominal. Mediante estudio genético se confirma el diagnóstico harderoporfiria (mutación de la enzima coproporfirinógeno oxidasa [CPOX] en homocigosis).

La CPH constituye un tipo de porfiria hepática caracterizada por la ocurrencia de síntomas agudos neuroviscerales y cutáneos, antiguamente denominada por ello porfiria «mixta»¹. Junto con la porfiria aguda intermitente (PAI), la porfiria variegata (PV) y la porfiria delta aminolevulínico (ALA) dehidratasa (ADP) forman el grupo de porfirias agudas. La prevalencia de la CPH oscila entre los 2-5/millón de habitantes, por detrás de la PAI y la PV.

Es un trastorno autosómico dominante de penetrancia incompleta causado por mutaciones heterocigotas en el gen de la CPOX (enzima del ciclo del grupo hemo), que

típicamente se presenta tras la pubertad. La harderoporfiria es una variante homocigota extremadamente rara, con inicio en la infancia y que se acompaña de anemia hemolítica.

Las manifestaciones neuroviscerales cursan de forma episódica e incluyen síntomas de disfunción del sistema nervioso central, periférico y autonómico, indistinguibles de las causadas por otras formas de porfirias agudas. Los ataques suelen comenzar con dolor abdominal como síntoma más común². El fallo renal y las alteraciones electrolíticas pueden observarse asociados a diarrea o intolerancia oral, o a un síndrome de secreción inapropiada de ADH en la hiponatremia³. La debilidad motora en casos fatales puede progresar a una cuadriparesia flácida o parálisis respiratoria, y en otras ocasiones, persistir como una neuropatía periférica durante meses o años.

En un 20% se observan de forma crónica lesiones cutáneas y cambios pigmentarios en áreas fotoexpuestas^{1,2}. La concurrencia de síntomas neuroviscerales y cutáneos obliga al diagnóstico diferencial de la HCP con la PV, las únicas porfirias agudas que puede causar ambas manifestaciones.

El carácter inespecífico de los síntomas y la rareza de esta entidad con frecuencia retrasan su diagnóstico. Adquirir una alta sospecha clínica es fundamental para su reconocimiento temprano y, con tal fin, la asociación de síntomas constituye una importante herramienta diagnóstica. Como en nuestro caso, las crisis de dolor abdominal agudo recurrente no atribuibles a otras causas orgánicas suponen un motivo frecuente para sospechar una porfiria aguda. Cuando además se añaden otros síntomas neurovegetativos, como los neurológicos o la deshidratación y el fallo renal que presentaba nuestro paciente, el diagnóstico de sospecha adquiere más fuerza. El desarrollo de manifestaciones cutáneas solo se observa en 2 formas de porfirias agudas, la PV o la HCP, por lo que su concurrencia con los síntomas neuroviscerales estrecha más el diagnóstico diferencial. Finalmente, si bien las alteraciones hematológicas no son típicas de las porfirias, la harderoporfiria sí presenta como rasgo distintivo la aparición de anemia hemolítica, junto con un inicio más temprano en la infancia. Aunque nuestro paciente refería crisis de dolor abdominal desde los 8 años, es posible que la penetrancia incompleta de la mutación influyera en la expresión más larvada de la enfermedad, retrasando su diagnóstico hasta la edad adulta.

Ante la sospecha de una porfiria aguda deben solicitarse las porfirinas totales en orina, heces y plasma, y las porfirinas eritrocitarias, y en caso de incremento, estudiar sus fracciones orientará el subtipo⁴. El aumento de PBG urinario es altamente específico de una porfiria aguda pero normaliza más rápidamente que las porfirinas. La determinación de las porfirinas fecales constituye la modalidad más sensible cuando los síntomas se han resuelto; durante el ataque se incrementan las coproporfirinas, con predominio de la coproporfirina III en la HCP, y de la coproporfirina III y la protoporfirina IX en la PV, mientras que permanecen normales o casi normales en la PAI. El diagnóstico se confirma por estudio genético de mutaciones en la CPOX.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible y tiene como pilares la identificación y la corrección de los factores precipitantes del ataque y la administración de derivados hemáticos⁵.

En conclusión, ante un cuadro abdominal agudo recurrente no explicado por otras causas, asociado a otros síntomas neuroviscerales y cutáneos, debe investigarse la existencia de una HCP; el desarrollo añadido de una anemia hemolítica estrecha el diagnóstico diferencial a la variedad harderoporfiria. La asociación de síntomas es fundamental para establecer el diagnóstico de sospecha en las porfirias agudas y permitir su tratamiento precoz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ramanujam VM, Anderson KE. Porphyria Diagnostics —Part 1: A brief overview of the porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:20117-226.
2. Kühnel A, Gross U, Doss MO. Hereditary coproporphyrinuria in Germany: Clinical-biochemical studies in 53 patients. *Clin Biochem.* 2000;33:465.
3. Seshabhatter P, Morrow JS. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion associated with coproporphyrinuria: Case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2007;13:164.

4. Anderson KE, Lee C. Testing for porphyria. The American Porphyria Foundation. 2010 [consultado Oct 2018]. Disponible en: <http://www.porphyrifoundation.com/testing-for-porphyrinuria>.
5. Badminton MN, Elder GH. Management of acute and cutaneous porphyrias. *Int J Clin Pract.* 2002;56:272–8. PubMed: 12074210.

Alicia Martín-Lagos Maldonado^{a,*}, Elena Borrego García^b y Andrés Ruiz Sancho^c

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital San Cecilio, Granada, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aliciamartin-lagos@hotmail.com (A. Martín-Lagos Maldonado).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.01.011>
0210-5705/

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ileítis isquémica idiopática, con sangrado digestivo oscuro manifiesto



Idiopathic ischaemic ileitis, with overt obscure digestive bleeding

La ileítis isquémica idiopática es una lesión irreversible de la mucosa, inducida por isquemia intestinal, sin evidenciar oclusión de la arteria mesentérica^{1,2}. Se considera que es causada por hipoperfusión de los vasos mesentéricos, sin una causa estructural, obstructiva o inflamatoria que lo explique. La forma de presentación más frecuente es la estenosis inflamatoria.

Se presenta el caso de un varón de 59 años con antecedentes de hipertensión arterial, quien niega consumo de alcohol, de tabaco y de AINE. Ha sido evaluado varias veces en urgencias por sangrado digestivo manifestado por melenas. En los exámenes se le encontró anemia ferropénica (hemoglobina: 5,1 g/dl, hierro total: 15 µg/dl y ferritina: 27 ng/ml). En estudios endoscópicos (2 esofagogastroduodenoscopias y una colonoscopia) fueron reportados como normales. En una cápsula endoscópica (VCE) se evidenció, a nivel del íleon proximal una lesión inflamatoria ulcerada, que genera estenosis concéntrica, con una luz residual estimada en un 30% a ese nivel (fig. 1A), la VCE se quedó retenida al nivel de la estenosis (fig. 1B) durante 72 h; el paciente manifestó dolor tipo cólico, distensión, aunque sin vómitos. Se realizó una enteroscopia de doble balón retrograda, pero no logramos llegar hasta el lugar de la estenosis, por lo cual se programó a resección local por laparoscopia. Se realizó resección local del segmento enfermo y anastomosis término-terminal, sin complicaciones intraquirúrgicas. En los hallazgos intraquirúrgicos

describieron un área de estenosis fibrótica de unos 5 cm, dura, marcada inflamación local, por lo que se sospechó de enfermedad de Crohn (EC). En la histopatología se demostró una inflamación crónica del íleon con fibrosis de submucosa y serosa, hipertrofia muscular y marcada congestión vascular compatible con ileítis crónica activa de etiología isquémica (figs. 1C y D). Sin hallazgos sugestivos de EC, ni malignidad. Se realizaron coloraciones especiales en el tejido como Ziehl-Neelsen, plata metenamina, PAS y Gram, las cuales fueron negativas; además inmunohistoquímica de citomegalovirus, con lo cual se descartaron causas infecciosas. Se hicieron estudios complementarios donde destacaron unos anticuerpos nucleares, anticuerpos anti-citoplasmáticos que fueron negativos, por lo cual se descartó vasculitis sistémica. En una angio-TAC de abdomen no se detectaron trombos, ni otras lesiones vasculares, por lo cual se descartó enfermedad isquémica mesentérica; la calprotectina fecal fue normal, lo que hace poco probable una EC, ya que esta tiene un alto valor predictivo negativo. El paciente evolucionó satisfactoriamente, sin nuevos episodios de sangrado, ni anemización posterior a la cirugía. En el control a los 12 meses asintomático, sin medicamentos.

El tratamiento quirúrgico fue definitivo para la curación de la enfermedad, no obstante, se deben hacer controles clínicos periódicos.

Esta es una enfermedad infrecuente, de difícil diagnóstico, con escasos reportes de casos². Se considera causada por hipoperfusión de los vasos mesentéricos, sin embargo existen múltiples factores que hacen poco usual esta entidad: el intestino delgado rara vez presenta cambios isquémicos debido a su rico flujo de arterias colaterales; en segundo lugar, no existen criterios diagnósticos clínicos o patológicos establecidos para la enteritis isquémica; en tercer lugar, el