

Porfirias agudas

Susana Monroy Santoyo*

RESUMEN

Las porfirias agudas son un grupo de enfermedades metabólicas causadas por una falla autosómica heredada que produce defectos enzimáticos en la vía de formación del hem. Se caracterizan por la presencia de ácido δ -aminolevulínico y/o porfobilinógeno en orina y porfirinas en orina y/o heces, que provocan alteraciones neurológicas, cutáneas o ambas. El patrón típico de la porfiria aguda intermitente consiste en una serie de ataques agudos con dolor abdominal intenso, náusea, vómito, constipación severa, alteraciones psiquiátricas y anomalías neurológicas que pueden progresar a parálisis bulbar. La coproporfiria hereditaria es más rara que la porfiria aguda intermitente; las manifestaciones clínicas sistémicas y neuropáticas de ambas enfermedades son iguales, excepto que un tercio de los pacientes con coproporfiria cursan con fotosensibilidad cutánea extrema. La porfiria variegata, además de presentar fotosensibilidad, cursa con formación de bulas y vesículas, hiperpigmentación cutánea e hipertrichosis; las lesiones cutáneas pueden ser la única manifestación clínica en este tipo de porfiria. Los factores de riesgo para el desarrollo de crisis agudas son la utilización de algunos medicamentos, ingesta de alcohol, dietas hipocalóricas o ayuno, infección o el ciclo menstrual. La administración de glucosa y hematinicos suprimen la actividad de la ácido δ -aminolevulínico-sintetasa y previene o yugula los ataques agudos.

Palabras clave: Porfiria aguda, hematinicos, neuropatía, dolor abdominal, fotosensibilidad.

INTRODUCCIÓN

En 1923, Archibald Garrod presentó su estudio sobre 4 enfermedades metabólicas humanas: alcaptonuria, cistinuria, diaminuria y hematoporfiria congénita (porfirinuria congénita), descritas en su obra *Inborn errors of metabolism*. Sin duda, este investigador

ABSTRACT

The porphyrias are a group of metabolic diseases that result from autosomally inherited lack of functional enzymes in the hem pathway. These conditions are characterized by the presence of δ -aminolevulinic acid and/or porphobilinogen in urine and porphyrins in urine and/or feces that cause neurologic and cutaneous symptoms or both. In acute intermittent porphyria, the typical pattern consists of acute attacks of abdominal pain, nausea, vomiting, severe constipation, psychiatric disorders, and neurological abnormalities that can progress to bulbar paralysis. Hereditary coproporphryria is much rarer than acute intermittent porphyria; the systemic and neuropathic clinical manifestations of the two conditions are the same, except that extreme cutaneous photosensitivity occurs in one third of the coproporphryria patients. In porphyria variegata photosensitivity is common and in addition vesicles, bullae, cutaneous hyperpigmentation and hypertrichosis are seen; skin lesions may be the sole presentation in this porphyria. The risk factors for the onset of acute attacks are the use of certain drugs, ingestion of alcohol, hypocaloric diets or fasting, infection and the menstrual cycle. The administration of glucose and hematinics suppress the δ -aminolevulinic acid-synthetase activity and prevent or ablate acute attacks.

Key words: Acute porphyria, hematinics, neuropathy, abdominal pain, photosensitivity.

británico se encontraba muy avanzado para su época, ya que fue capaz de aplicar la genética mendeliana a los humanos y propuso una conexión correcta entre un gen alterado (mutado) y un defecto en las vías metabólicas, causante de una enfermedad específica. Este concepto, rechazado durante 30 años, es, hoy en día, la base de la genética aplicada a la bioquímica.

Actualmente se conocen más de 200 errores innatos del metabolismo y la gran mayoría de ellos se desarrollan durante la infancia (< 16 años). Esto, en parte, puede reflejar el hecho de que las enfermedades metabólicas en sus formas pediátricas son más severas y, por lo tanto, más reconocibles. Sin embargo, en algunos casos, la falta de

* Departamento de Investigación en Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría.

Recibido para publicación: 28/07/03. Aceptado para publicación: 24/09/03.

Correspondencia: Dra. Susana Monroy Santoyo

Magnolia 19-18, Col. San Jerónimo Lídice, 10200 México, D.F.

E-mail: susie@porfiria-mexico.com

conocimiento por los médicos que tratan a los adultos con la posibilidad de una enfermedad metabólica produce fallas en el diagnóstico. Aunque la porfiria aguda en cualquiera de sus formas es una enfermedad poco común, debe considerarse como posibilidad diagnóstica en pacientes con historia médica, quirúrgica o psiquiátrica atípica; los ataques agudos se asocian con alta morbilidad y mortalidad. En un intento por alertar a los médicos especialistas sobre la presencia de porfiria aguda en sus tres formas en la población adolescente y adulta de nuestro país, este artículo hace una revisión de dichas enfermedades metabólicas.

METABOLISMO DE LAS PORFIRINAS

Las porfirinas son estructuras cíclicas tetrapirrólicas que, al unirse con diversos metales, forman metaloporfirinas. De éstas, la que tiene mayor importancia biológica es la que contiene hierro ya que interviene en el ciclo de formación del hem. Los precursores de las porfirinas son incoloros, pero cuando se exponen a la luz y al oxígeno, espontáneamente se convierten en porfirinas que poseen un color intenso y son fluorescentes al exponerse a luz ultravioleta.

En su forma biológica activa, el hem se une a varias proteínas para formar hemoproteínas, incluyendo la hemoglobina, la mioglobina y todos los citocromos (inclusive el P450) que, en conjunto con otros compuestos, intervienen en reacciones de oxidación e hidroxilación.

La biosíntesis del hem inicia con la formación de ácido δ -aminolevulínico (ALA): una molécula de succinil coenzima-A (succinil Co-A) y otra de glicina se condensan y descarboxilan en la mitocondria gracias a la enzima ALA-sintetasa. Posteriormente, en el citosol se condensan dos moléculas de ALA bajo la influencia de la ALA-deshidratasa para formar una molécula de porfobilinógeno (PBG). Gracias a diversas enzimas involucradas en el ciclo del hem, a partir de estos dos precursores se obtienen los porfirinógenos^{1,2} (Figura 1). El ciclo de biosíntesis de las porfirinas trabaja de manera eficiente y sólo el 2% de los precursores de las porfirinas son producidos en exceso. Por lo tanto, cuando se halla elevación en la concentración de los precursores en orina o heces, indica

una alteración en la producción del hem, con un bloqueo parcial en algún sitio de la cadena enzimática.

El control en la producción del hem es afectado principalmente por la ALA-sintetasa y ésta es regulada por la propia concentración del hem, creando una retroalimentación negativa. La ALA-sintetasa es inducible y responde rápidamente al incremento de los requerimientos de hem, por ejemplo, tras la administración de medicamentos que requieren del citocromo P450 para su metabolismo.³

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

Las porfirias agudas son enfermedades hereditarias caracterizadas por alteraciones en la producción de alguna de las siete enzimas que intervienen en el ciclo de formación del hem. En la porfiria aguda intermitente (PAI) existe una deficiencia parcial (o heterocigota) en la actividad de la porfobilinógeno deaminasa (PBGD), mientras que en la porfiria variegata (PV) y en la coproporfiria hereditaria (CPH) se produce una inhibición de la misma enzima por el aumento de el proto- y copro-porfirinógeno como consecuencias de las deficiencias en la protoporfirinógeno oxidasa y en la coproporfirinógeno oxidasa, respectivamente.⁴ Los defectos son deficiencias y no déficit absoluto de una enzima específica. En la mayoría de los pacientes con porfiria clínicamente expresa, el nivel de reducción de la enzima es del orden del 50%,⁵ lo que sugiere que el alelo afectado prácticamente no produce actividad enzimática. Esto pudiera explicar el porqué los homocigotos son tan infrecuentes, ya que una falla completa en la producción del hem es probablemente incompatible con la vida. Estas deficiencias enzimáticas se traducen en alteraciones específicas en el patrón de acumulación de porfirinas y precursores de éstas en distintos tejidos.

Todas las porfirias agudas se heredan de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta (1-10%), a excepción de la producida por deficiencia de ALA-deshidratasa (PDA) o plumboporfiria (PP) que presenta un patrón autosómico recesivo. Estudios recientes en el gen de la PBGD han revelado más de 100 mutaciones en pacientes con PAI,⁶ lo que demuestra la heterogeneidad de

los defectos enzimáticos a nivel molecular, incluyendo mutaciones en los promotores, mutaciones secuenciales o aquellas que producen ARN mensajero (mARN) no funcional o proteínas inestables, deleciones de varios genes, etcétera.⁷ En algunos pacientes con PAI se han reconocido presentaciones esporádicas en el 10% y mutaciones de novo en cerca del 3% de los casos.⁸

No hay evidencia de que un genotipo específico determine tanto el patrón de severidad de los ataques agudos, como las diferencias individuales en la penetrancia,⁹ lo que sugiere que se requiere de un factor o factores adicionales para su expresión clínica,⁶ por lo tanto, las porfirias agudas no sólo son errores innatos del metabolismo, sino enfermedades en las que los factores ambientales tienen un gran impacto en la expresión génica.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las distintas formas de porfiria aguda varía enormemente de país a país y se presentan en todas las razas. Por ejemplo, en el norte de Europa se estima que 1/1,000 habitantes es portador del gen mutado para PAI,¹⁰ mientras que en Sudáfrica se encuentra el mayor número de pacientes con PV, presentándose en 3/1,000 habitantes.¹¹ La verdadera incidencia de estas enfermedades es difícil de estimar, ya que la mayoría de los individuos portadores del gen mutado persisten asintomáticos toda su vida; esto es particularmente cierto para la CPH, en la que la mitad de los individuos afectados permanecen asintomáticos.¹² Sólo se han reportado cuatro casos familiares de PP.¹³

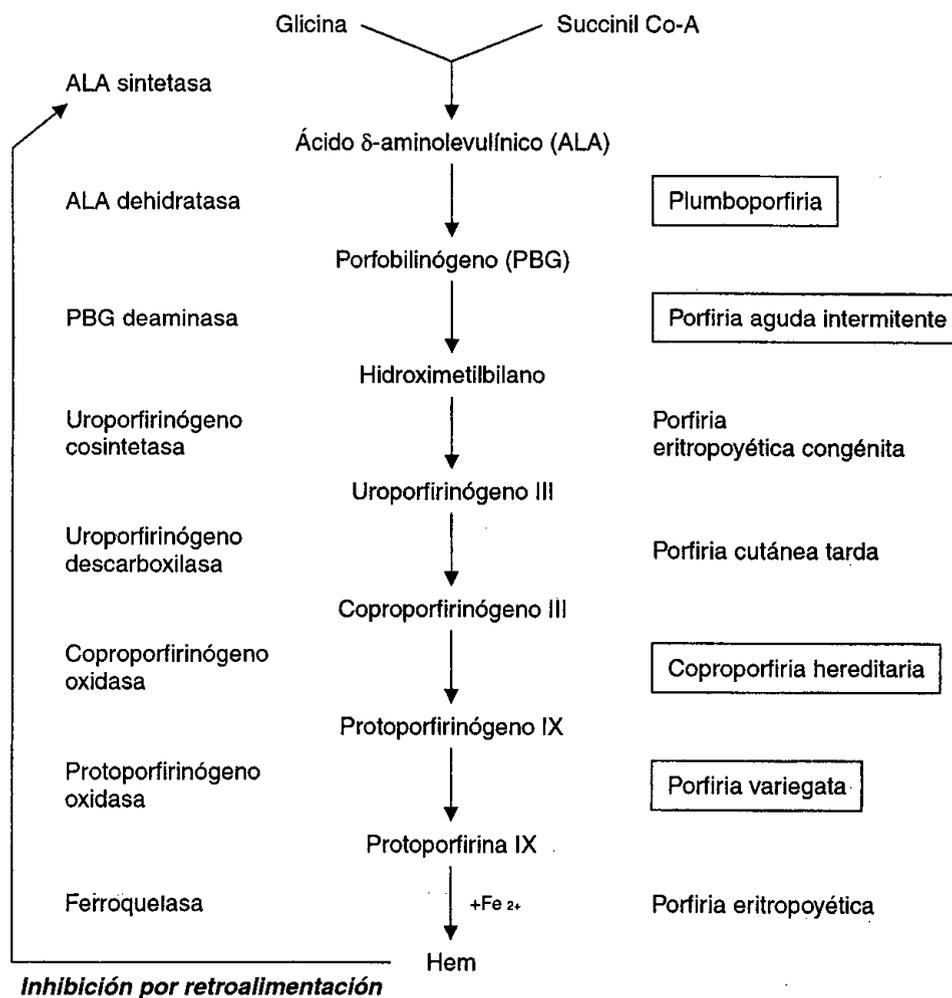


Figura 1.

Ciclo metabólico de las enzimas del hem. Las enzimas involucradas en la síntesis del hem se observan de lado izquierdo y el tipo de porfiria asociado con la deficiencia de cada enzima a la derecha. Las enfermedades en recuadro corresponden a las porfirias agudas.

Adaptado de:
Thadani H, Deacon A, Peters T.
BMJ 2000; 320: 1647-1651.

Algunos trabajos sugieren mayor prevalencia de PAI en la población psiquiátrica que en la población general;^{14,15} sin embargo, en México el número de pacientes con porfiria dentro de la población psiquiátrica no difiere mucho de los controles.¹⁶

PATOGÉNESIS

Los ataques agudos pueden ser precipitados por factores ambientales endógenos y exógenos, tanto en portadores asintomáticos como en pacientes con la enfermedad expresa. Algunos medicamentos pueden interferir con la vía metabólica de síntesis del hem al reducir la producción de hem o incrementando los requerimientos intrahepáticos del mismo al inducir la síntesis del citocromo P450 para el metabolismo de los fármacos. Las hormonas sexuales se comportan del mismo modo, por lo que en muchas mujeres los ataques premenstruales son comunes.¹⁷ El embarazo representa un riesgo particular en la paciente porfirica, desencadenando ataques agudos que producen un alto índice de abortos espontáneos (6-12%); además, la hipertensión asociada puede complicar la gestación y aumentar la incidencia de recién nacidos con bajo peso.¹² El estrés, la ingesta de alcohol, el tabaquismo, las infecciones, las cirugías o las enfermedades concurrentes también son factores desencadenantes de ataques agudos al interferir con la regulación de la hem oxigenasa.¹⁸ En muchos casos, no existe un factor desencadenante aparente.

CLASIFICACIÓN

Existen ocho enzimas en el ciclo metabólico de formación del hem y, con excepción de la ALA sintetasa, la deficiencia en la producción de cada una de ellas es asociada con una forma de porfiria (*Figura 1*). Las porfirias pueden clasificarse en porfirias hepáticas o eritropoyéticas de acuerdo al sitio principal de expresión del defecto enzimático (hígado o médula ósea); las porfirias agudas expresan en hígado la deficiencia enzimática del ciclo del hem.¹⁹ También se pueden clasificar según su sintomatología predominante, teniendo así que la PAI es una porfiria neuropsiquiátrica, la PV una porfiria cutánea y en algunos casos, al igual que la CPH, una porfiria mixta o neurocutánea.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FISIOPATOLOGÍA

Los ataques agudos de porfiria son cinco veces más comunes en mujeres que en hombres, más frecuentes durante la segunda y cuarta décadas de la vida y son raros antes de la pubertad.

La tríada clásica de los síntomas asociados a los ataques agudos de porfiria solía describirse como dolor abdominal, constipación y vómito. Actualmente, la tríada se ha modificado y consta de dolor abdominal, neuropatía periférica y cambios en el estado mental.²⁰ En los casos de PV y CPH puede añadirse fotosensibilidad y lesiones cutáneas. La PAI es la forma más severa de porfiria aguda.

Frecuentemente se observa una fase prodrómica varios días antes del inicio de un ataque agudo, caracterizado por insomnio, depresión, anorexia y cambios de humor. Se sugiere que la disminución de melatonina en pacientes con un ataque agudo de porfiria es secundaria al aumento en la concentración de ALA y, probablemente gracias a la analogía estructural del ALA con el ácido gaba-aminobutírico (GABA), se produce un bloqueo en la respuesta de la glándula pineal a la estimulación beta adrenérgica del último.²¹

Una vez desencadenado el ataque agudo, el síntoma predominante es el dolor abdominal severo, constante, que se irradia a muslos y espalda baja y que puede requerir de altas dosis de opiáceos para su control. Se acompaña de vómito y constipación. La exploración abdominal es prácticamente normal, considerando la severidad de los síntomas.¹¹

La orina puede adquirir un color púrpura o rosado, pero este dato no se presenta en todos los pacientes ni en todos los ataques agudos. Este fenómeno se produce por la conversión del ALA y PBG en porfirinas por acción de la luz y el oxígeno.

La neuropatía autonómica es responsable de la hipertensión y la taquicardia en el 45 al 60% de los casos y de la hipotensión postural en el 20%. La neuropatía motora complica dos terceras partes de los ataques agudos.

La debilidad muscular y la parálisis usualmente inician con distribución distal a proximal y la neuropatía puede progresar rápidamente hasta

provocar parálisis bulbar, insuficiencia respiratoria y la muerte.

Las fibras motoras de los nervios radial y peroneo son especialmente vulnerables.²² Se han propuesto diversas teorías para explicar la patogénesis de la neuropatía: 1) acumulación de porfirinas y sus precursores (sobre todo ALA), los cuales son neurotóxicos;²³ 2) deficiencia de hem en tejido nervioso;²⁴ 3) daño por radicales libres²⁵ y 4) depleción de sustratos esenciales involucrados en la síntesis del hem.²⁶ Sin embargo, algunos modelos animales experimentales demuestran que la neuropatía axonal ocurre aun en ausencia de altos niveles de ALA, lo que sugiere que la deficiencia de hem y la consecuente disfunción de las hemoproteínas causan la neuropatía porfirica.²⁷

Debe sospecharse porfiria aguda en el paciente en el que las convulsiones se agravan tras la administración de anticonvulsivantes convencionales, ya que muchos de estos medicamentos son porfirinogénicos. Durante el ataque agudo pueden desencadenarse convulsiones por dos mecanismos: 1) la analogía ALA-GABA anteriormente explicada, que a nivel de sistema nervioso central causa la incorporación del ALA a los receptores GABA, disminuyendo la función inhibitoria del neurotransmisor;²⁸ 2) el daño a los tractos hipotalámico-hipofisario durante las exacerbaciones de porfiria aguda pueden causar aumento en la hormona antidiurética circulante, resultando en alteraciones en la concentración de electrolitos, causando hiponatremia severa que conlleva a convulsiones.²⁹

Durante el ataque agudo se pueden presentar comportamiento anormal con alucinaciones, confusión y agitación.¹⁴

La fotosensibilidad extrema es secundaria a la acumulación de porfirinas en la piel y puede presentarse tanto en porfirias agudas como en las variantes eritropoyéticas.³⁰

La piel se vuelve frágil, el menor trauma es capaz de lesionarla y la curación es lenta. Las lesiones tienden a ser más graves y a volverse más crónicas en la PV que en la CPH. Cerca de una tercera parte de los pacientes con CPH presentan sintomatología cutánea y las lesiones rara vez aparecen sin un ataque agudo. La fragilidad cutánea, bulas, hiperpigmentación e hipertrichosis pueden observarse

en la PV aun sin los síntomas neurológicos típicos de las porfirias agudas.¹⁰

DIAGNÓSTICO

Los datos clínicos por sí solos por lo común no son suficientemente específicos para confirmar el diagnóstico de porfiria aguda o distinguir entre sus distintas formas. La mayor dificultad diagnóstica surge frente a los pacientes en los que no se tiene una historia familiar de porfiria, particularmente si la combinación de síntomas es atípica. La sospecha es el arma más eficaz para evitar retardo en el diagnóstico, lo que puede provocar uso de medicamentos contraindicados y la subsecuente aparición de nuevos ataques que empobrecen el pronóstico.

En casos de emergencia, el exceso de PBG en orina puede ser determinado mediante la prueba rápida de Watson-Schwartz con aldehído de Ehrlich; sin embargo, su utilidad es limitada porque carece de sensibilidad y, en ocasiones, puede dar lugar a resultados falso-positivos; un resultado negativo no descarta la posibilidad diagnóstica de un ataque agudo de porfiria.³¹ El diagnóstico siempre debe ser confirmado por pruebas específicas y cuantitativas de ALA y PBG en orina y de porfirinas en orina y heces. Las muestras deben protegerse de la luz. Aunque los tres tipos de porfiria aguda comparten la elevación de ALA y PBG durante el ataque agudo, cada una de ellas tiene características que las diferencian entre sí (*Figura 2*). En el caso de la PP, la elevación de ALA supera a la de PBG; el diagnóstico debe confirmarse al demostrar disminución de actividad de la ALA-deshidratasa en eritrocitos (<5% de lo normal).¹³ En la PAI tanto el ALA como el PBG urinarios se encuentran elevados y el diagnóstico se confirma al demostrar disminución en la PBGD eritrocitaria (\pm 50% de lo normal); cifras de PBGD eritrocitaria normales no descartan la posibilidad de PAI ya que el defecto enzimático puede estar confinado únicamente a las células hepáticas.³² Esta prueba también debe realizarse en los familiares del paciente con PAI ya que es capaz de identificar a los portadores asintomáticos.³³ El análisis de ADN aún no es un estudio diagnóstico de rutina o para la identificación de posibles portadores.

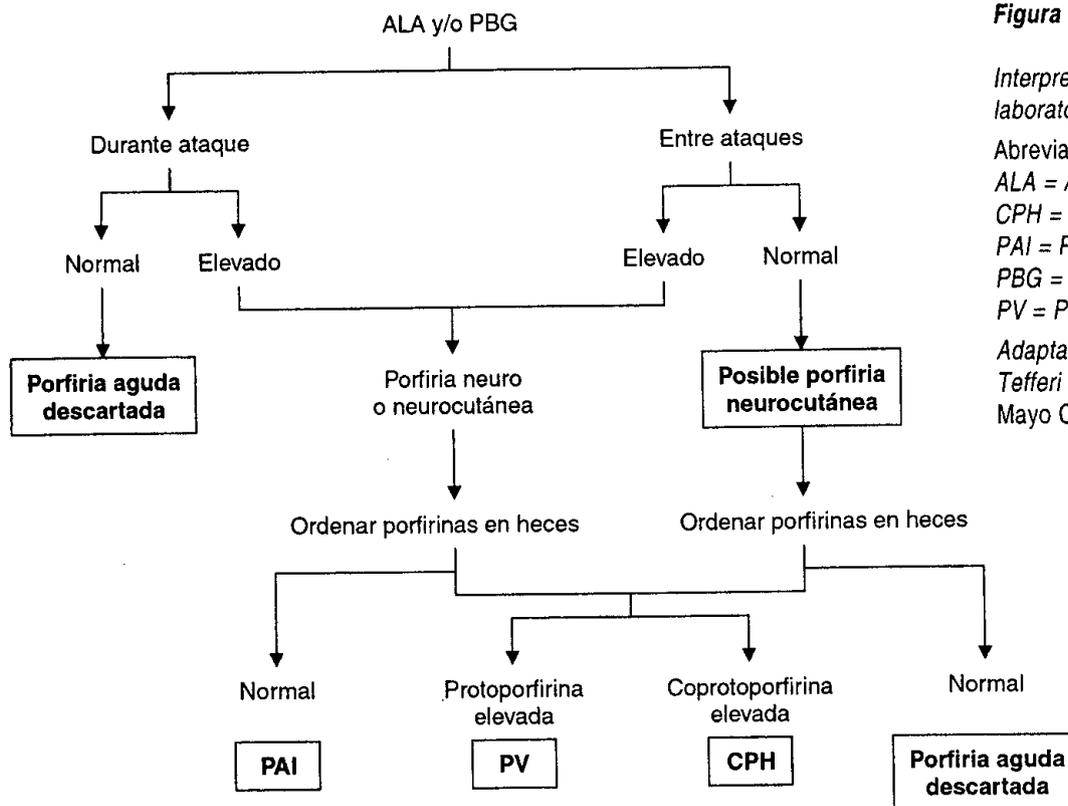


Figura 2.

Interpretación de estudios de laboratorio.

Abreviaturas:

ALA = Ácido δ -aminolevulínico.

CPH = Coproporfirina hereditaria.

PAI = Porfiria aguda intermitente.

PBG = Porfobilinógeno.

PV = Porfiria variegata.

Adaptado de:

Tefferi A, Solberg LA, Ellefson RD.

Mayo Clin Proc 1994; 69: 289-290.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dado que un ataque severo puede progresar a neuropatía motora ascendente, éste puede asemejarse clínicamente al síndrome de Guillain-Barré.

La intoxicación por plomo comparte varias características clínicas y bioquímicas con las neuroporfirias; por esta razón, el saturnismo puede ser diagnosticado erróneamente como PP, especialmente en los casos en los que la fuente de plomo no es evidente.³⁴

Otra entidad a considerarse es la hemoglobinuria paroxística nocturna, que cursa con dolor abdominal y la orina de color oscuro pudiera confundirse con porfirinuria.³⁵

En los pacientes con PV y CPH cuyo único síntoma es la afección cutánea, es particularmente importante hacer el diagnóstico diferencial con aquellas formas de porfiria eritropoyética, ya que en las primeras el riesgo de desarrollar ataques neurológicos al exponerse a factores precipitantes pone en riesgo su vida, mientras que en las segundas este riesgo no existe.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en un ataque agudo de porfiria es la reposición del hem intracelular y así detener la síntesis del ALA, PBG y porfirinas. La ingesta de carbohidratos debe mantenerse en 300 g/24 horas; si no se tolera la vía oral, debe iniciarse una infusión de dextrosa al 15 o 20%, poniendo especial atención en las concentraciones de sodio para evitar hiponatremia.

El dolor debe ser controlado con opiáceos y, en algunos casos, es recomendable la sedación con clorpromazina. Las náuseas y el vómito pueden suprimirse de manera segura con ondansetron. Durante un ataque agudo que se manifieste con convulsiones, el tratamiento deberá dirigirse al control de la porfiria, evitando, en la medida de lo posible, la administración de anticonvulsivos,³⁶ el único medicamento que ha demostrado su efectividad para tratar las convulsiones parciales y secundariamente generalizadas,³⁷ así como aquellas relacionadas con los ataques agudos de porfiria,³⁸ de manera segura

es la gabapentina, ya que no se metaboliza en hígado y se elimina vía renal.

Todos los medicamentos deben prescribirse sólo después de haber consultado una lista de fármacos y anestésicos permitidos y prohibidos; a pesar de que estas listas no son universales, son de gran utilidad en el tratamiento de los pacientes con porfiria aguda. Existen varias listas disponibles en internet (<http://web.uct.ac.za/depts/liver/%20porphyria.htm>, <http://www.uq.edu.au/porphyria>, <http://perso.wandoo.fr/porphyries-france/>), y en los casos en los que no hay datos suficientes que comprueben la seguridad del medicamento, es importante tomar en cuenta el riesgo/beneficio que el fármaco pueda dar al paciente.

Aun cuando las altas concentraciones de dextrosa son capaces de suprimir la síntesis de ALA, el tratamiento de elección es la administración de hematínicos cuyos efectos terapéuticos se relacionan con su capacidad de suprimir la actividad de la ALA-sintetasa al sustituir la deficiencia de hem y disminuir la acumulación y excreción de los precursores y las porfirinas.

Mientras más rápido se inicie el tratamiento, mayor será la eficacia del medicamento en el control del ataque agudo.

Existen en el mercado dos tipos de hematínicos, la hematina (Panhematin; Abbott Laboratories) y el hem-arginato (Normosang; Schering Pharmaceuticals, Turku, Finlandia).

El primero se adquiere como polvo liofilizado, ya que es altamente inestable en solución acuosa³⁹ y tiene múltiples efectos secundarios, siendo el principal la tromboflebitis en el sitio de infusión. Se ha demostrado que los defectos de coagulación observados tras la administración de hematina son causados principalmente por la degradación y metabolización de sus productos al unirse con las proteínas de coagulación e inhibir su función de manera reversible. También favorece la agregación plaquetaria, lo que causa trombocitopenia transitoria que se restablece conforme disminuyen los niveles plasmáticos de hematina.⁴⁰ Por estas razones, deben vigilarse estrechamente los índices hemostáticos y el conteo plaquetario; además, la necesidad de una cirugía concomitante con un ataque de porfiria es una contraindicación relativa para el uso de hematina.

El hem-arginato fue desarrollado para encontrar un compuesto estable y bien tolerado del hem. No produce trombocitopenia y no sufre degradación de sus productos como la hematina, lo que explica porqué dosis más pequeñas de hem-arginato, contra altas dosis de hematina, son necesarias para alcanzar niveles plasmáticos máximos de hem. Esta estabilidad también favorece su almacenamiento y disponibilidad inmediata.⁴¹ El hem-arginato ha demostrado ser tan efectivo como la hematina en el tratamiento de ataques de porfiria aguda, pero sin sus efectos adversos.⁴² La dosis recomendada es de 3 mg/kg/día por cuatro días, diluido en 100 mL de solución fisiológica para pasarse en 30 minutos, de preferencia en una vena central. El hem-arginato es capaz de proteger de la neuropatía; sin embargo, no la revierte cuando ésta se ha establecido.⁴³ Como resultado de la administración de hem-arginato, los síntomas generalmente desaparecen en un periodo de dos a cuatro días.

Su uso es seguro durante el embarazo y no se han detectado anomalías en los recién nacidos de madres tratadas con hem-arginato durante la gestación (Schering Pharmaceuticals). El embarazo debe evitarse mientras el padecimiento se encuentre activo. Se recomienda planear el embarazo después de dos años sin ataques agudos.

En los casos en los que los ataques sean desencadenados por el ciclo menstrual, se recomienda el uso temporal de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (nafarelina) para la profilaxis de futuros ataques.⁴⁴

CONCLUSIÓN

La disparidad entre las descripciones de libros de texto como expresiones "clásicas" de las porfirias agudas y su presentación real, causa una gran dificultad diagnóstica. Por esto, la piedra angular del diagnóstico de estas enfermedades es la credibilidad que otorguemos a nuestro paciente al momento del interrogatorio y la exploración física y no pensar que los datos que nos aporta son producto de un proceso psiquiátrico de histrionismo o histeria. El tratamiento y cuidados para el paciente porfírico deben ser multidisciplinarios, evitando el uso de fármacos proscritos y minimizando otros factores desencadenantes de ataques agudos.

BIBLIOGRAFÍA

1. McColl KEL, Dover S, Fitzsimons E, Moore MR. Porphyrin metabolism and the porphyrias. In: Wheatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). *Oxford textbook of medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996: 1388-1399.
2. Thadani H, Deacon A, Peters T. Regular review: Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000; 320: 1647-1651.
3. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In: Acriver CL, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1989: 1305-1365.
4. Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, Ziman M, Corrigan AV, Roberts AG et al. A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet* 1996; 13: 95-97.
5. Meissner PN. *Enzyme studies in variegate porphyria*. PhD thesis, Cape Town. University of Cape Town, 1990.
6. Mustajoki S, Kauppinen R, Mustajoki P, Suomalainen A, Peltonen L. Steady-state transcript levels of the porphobilinogen deaminase gene in patients with acute intermittent porphyria. *Genome Res* 1997; 7: 1054-1060.
7. Sassa S, Furuyama K. How genetic defects are identified in the porphyrias. *OM Dermatol* 1998; 16: 23 5-43.
8. Whatley SD, Roberts AG, Elder GH. De-novo mutation and sporadic presentation of acute intermittent porphyria. *Lancet* 1995; 346: 1007-1008.
9. Puy H, Deybach JC, Lamiril J, Robreau AM, Da Silva V, Gouya L et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1373-1383.
10. Elder GH, Richard JH, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997; 349: 1613-1617.
11. Eales L, Day RS, Blekkenhorst GH. The clinical and biochemical features of variegate porphyria: An analysis of 300 cases studied at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Int J Biochem* 1980; 12: 837-853.
12. James MFM, Hift RJ. Porphyrias. *Br J Anaesth* 2000; 85: 143-153.
13. Gross U, Sassa S, Jacob K, Deybach JC, Nordmann Y, Frank M, Doss MO. 5-aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria: a twenty-year clinical and biochemical follow-up. *Clin Chem* 1998; 44: 1892-1896.
14. Patience DA, Blackwood DHR, McColl KEL, Moore MR. Acute intermittent porphyria and mental illness-a family study. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 262-267.
15. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, Holbrook DA, Siedman LJ, Hallett M, Nighton DJ. High prevalence of acute intermittent porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1430-1436.
16. Jara-Prado A, Yescas P, Sanchez FJ, Rios C, Garnica R, Alonso E. Prevalence of acute intermittent porphyria in a Mexican psychiatric population. *Arch Med Res* 2000; 31: 404-408.
17. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors and associated diseases. *Medicine* 1992; 71: 1-13.
18. Lip GYH, McColl KEL, Goldberg A, Moore RA. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *BMJ* 1991; 302: 507-508.
19. Sassa S. The porphyrias. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: McGraw-Hill, 2000 431-439.
20. Auchinloss S, Pridmore S. Case report: Vomiting, bums and irrational behaviour. *Lancet* 2001; 358: 1870.
21. Puy H, Deybach JC, Bogdan A, Callebort J, Baumgartner M, Voisin P et al. Increased S-aminolevulinic acid and decreased pineal melatonin production: A common event in acute porphyria studies in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 104-110.
22. Albers JW, Robertson WCJ, Daube JR. Electrodiagnostic findings in acute porphyric neuropathy. *Muscle Nerve* 1978; 1: 292-296.
23. Bonkovsky HL. Advances in understanding and treating "the little imitator", acute intermittent porphyria. *Gastroenterology* 1993; 105: 590-594.
24. Lindberg RLP, Parcher C, Grandchamp B. Porphobilinogen deaminase deficiency in mice causes a neuropathy resembling that of human hepatic porphyria. *Nat Genet* 1996; 12: 195-199.
25. Monterio H, Bechara EJM, Abdalla DSP. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *Mol Cell Biochem* 1991; 103: 73-84.
26. Cavanagh JB, Mellick RS. On the nature of peripheral nerve lesions associated with acute intermittent porphyria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 320-327.
27. Lindberg RLP, Martini R, Baumgartner M, Erne B, Borg J, Zielasek J et al. Motor neuropathy in porphobilinogen deaminase-deficient mice imitates the peripheral neuropathy of human acute porphyria. *J Clin Invest* 1999; 103: 1127-1134.
28. Bylesjo I, Fornsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 1996; 37: 230-235.
29. Magnussen CR, Doherty JM, Hess RA, Tschudy DP. Grand mal seizures and acute intermittent porphyria. *Neurology* 1975; 25: 1121-1125.
30. Fitsch C, Bolsen K, Ruzicka T, Goetz G. Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 594-610.
31. Buttery JE. Is the Watson-Schwartz screening for porphobilinogen reliable? *Clin Chem* 1995; 41: 1670-1671.
32. Tefferi A, Solberg LA, Ellefson RD. Porphyrias: Clinical evaluation and interpretation of laboratory tests. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 289-290.
33. Kushner JP. Laboratory diagnosis of the porphyrias. *N Engl J Med* 1991; 324: 1432-1434.
34. Mamet R, Sztern M, Rachmel A, Stahl B, Flusser D, Schoenfeld N. Lead poisoning: a new biochemical perspective on the differentiation between acquired and hereditary neuroporphyria. *Clin Chem* 2001; 47: 1710-1713.
35. Forman K, Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A clinicopathological study of 26 cases. *Acta Haematol* 1984; 71: 217-226.
36. Reynolds NC, Miska RM. Safety of anticonvulsants in hepatic porphyrias. *Neurology* 1981; 31: 480-484.
37. Hahn M, Gildemeister OS, Krauss GL, Pepe JA, Landbrecht RW, Donohue S, Bonkovsky HL. Effects of new anticonvulsant medications on porphyrin synthesis in cultured liver cells: potential implications for patients with acute porphyria. *Neurology* 1997; 49: 97-106.
38. Krauss GL, Simmon O'Brien E, Campbell M. Successful treatment of seizures and porphyria with gabapentin. *Neurology* 1995; 45: 594-595.
39. Goetsch CA, Bissell DM. Instability of hematin used in the treatment of hepatic porphyria. *N Engl J Med* 1986; 315: 235-238.
40. Glueck R, Green D, Cohen I, Ts'ao CH. Hematin: unique effects on hemostasis. *Blood* 1983; 61: 243-249.
41. Tenhunen I, Tokola O, Linden IB. Heme-arginate: A new stable haem compound. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 780-786.
42. Volin L, Rasi V, Vahtera E, Tenhunen R. Heme arginate: effects on hemostasis. *Blood* 1988; 71: 625-628.
43. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2004-2008.
44. Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A. A gonadotropin realizing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1469-1474.