



CARTAS CIENTÍFICAS

Porfiria aguda intermitente en población pediátrica de la región de Murcia: fenotipo y prevalencia



Acute intermittent porphyria in a paediatric population in the region of Murcia: Phenotype and prevalence

Sra. Editora:

La porfiria aguda intermitente ([PAI] AIP por sus siglas en inglés; MIM# 176000) es una enfermedad genética autosómica dominante, con penetrancia incompleta (10-15%) y expresividad variable. Se debe a la deficiencia parcial de la enzima hidroximetilbilano sintetasa (HMBS) por mutaciones en el gen *HMBS*. La prevalencia reportada recientemente en España es de 6,3 casos/millón de habitantes¹, pero en la Región de Murcia se estima superior debido al efecto fundador de la mutación c.669_698del².

Se manifiesta clásicamente como crisis intermitentes de dolor abdominal acompañado de otros síntomas gastrointestinales, cardiovasculares, neurológicos y/o psiquiátricos, y se conocen múltiples factores desencadenantes como ayuno prolongado, ingesta de alcohol o consumo de determinados fármacos (tabla 1).

La prevalencia de la PAI en la infancia se desconoce, los casos sintomáticos son excepcionales, y la sintomatología descrita suele ser muy variable. Solo hay un estudio prospectivo en población pediátrica sueca (Hultdin et al., 2003³) que incluye 61 pacientes menores de 18 años, de los cuales el 10% presentó crisis (todos, dolor abdominal leve).

Aunque el diagnóstico en el niño es todo un reto, se debe sospechar en casos con sintomatología inespecífica gastrointestinal, neurológica y/o psiquiátrica, y debería incluirse en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal de causa desconocida. Ante su sospecha es de elección como cribado el test de Hoesch (detección cualitativa de PBG en orina), cada vez más utilizado en España, gracias a la puesta en marcha del proyecto PAGORA (Protocolo de cribado de porfiria aguda en pacientes con dolor abdominal no filiado en urgencias) y, posteriormente, el estudio enzimático y/o molecular específico. El tratamiento se basa en evitar factores desencadenantes, tratar los síntomas y aumentar la ingesta de

Tabla 1 Fármacos precipitantes de crisis

Aminoglutetimida	Barbitúricos
Carbamacepina	Cloranfenicol
Clemastina	Clonidina
Cotrimoxazol	Danazol
Dapsona	Dihidralazina
Dimenhidrinato	Dipirona
Derivados ergóticos	Eritromicina
Etamsilato	Etosuximida
Etomidato	Griseofulvina
Ketoconazol	Meprobamato
Metildopa	Sulfonamidas
Metisergida	Ácido nalidíxico
Orfenadrina	Oxcarbapentina
Tolbutamida	Fenilbutazona
Fenitoína	Pirimidona
Pirazolona	Pirazinamida

hidratos de carbono en casos leves-moderados, en los graves la administración de hemina en forma de arginato ha demostrado ser eficaz⁴, y recientemente se ha publicado una nota (Andreeva et al., 2014⁵) sobre un proyecto de investigación acerca del uso de terapia génica en este grupo de pacientes.

Se realiza una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes menores de 18 años con diagnóstico molecular de la PAI tras el análisis por antecedentes familiares positivos (progenitor afectado) en seguimiento por la sección de genética médica. Análisis de prevalencia, fenotipo y genotipo de estos pacientes.

Describimos 9 casos, con edad media al diagnóstico de 7 años (tabla 2). La prevalencia es de 28 casos/millón de habitantes (población total \leq 18 años en Murcia, 320.698). El periodo medio de seguimiento tras el diagnóstico fue de 23 meses (rango: 3-40 meses), y durante el mismo no se registraron crisis documentadas en ningún paciente. El caso 9 a los 2 años de edad, previo diagnóstico molecular de PAI, presentó episodio de dolor abdominal moderado por lo que fue ingresado y se diagnosticó de etiología desconocida (no se determinó PBG urinario para valorar una posible crisis).

En 4 casos (45%) se detectaron anomalías asociadas. El caso 7 y 8 presentaron retraso en la adquisición del lenguaje. El caso 7 padece además, anemia sideroblástica debida a mutación c.683G>T en gen *SLC25A38* en homocigosis. El caso 5 anomalías congénitas múltiples compatibles

Tabla 2 Resumen de datos epidemiológicos, fenotipo y genotipo de los casos

Caso	Edad al diagnóstico (años)	Sexo	Anomalías asociadas	Progenitor afecto	Mutaciones en gen HMBS
1	0,5	M		Padre, PAI asintomática	c.669_698del
2	15	M		Padre, PAI asintomática	c.669_698del
3	1	M	RCIU	Madre, PAI asintomática	c.669_698del
4	1,5	V	Asociación VACTERL	Padre, PAI asintomática	c.669_698del
5	8	M		Padre, PAI asintomática	c.669_698del
6	12	V		Padre, PAI sintomática	c.669_698del
7	9	M	Anemia sideroblástica y retraso en la adquisición del lenguaje	Padre, PAI asintomática	c.669_698del
8	7	M	Retraso en la adquisición del lenguaje	Madre, PAI sintomática	c.669_698del
9	16	V		Madre, PAI asintomática	c.76C>T

con asociación VACTERL (atresia anorrectal con fístula rectovesical, hemivértebra lumbar, vena cava superior que drena a seno coronario, riñón derecho multiquistico y reflujo vesicoureteral izquierdo grado v).

El caso 4 (antecedente de CIR, peso al nacimiento 1.630g; $p < 1$) presenta retraso pondoestatural significativo a los 3 años (peso y talla en percentil [p] <1).

El diagnóstico de la madre del caso 4 se realizó durante la gestación. Presentó crisis aguda durante la misma y precisó administración de hematina intravenosa. El parto fue mediante cesárea urgente por crecimiento intrauterino retardado (CIR) y preeclampsia materna en semana 36 de gestación.

Como conclusiones, los resultados de nuestro estudio apoyan la hipótesis de que en nuestra región, debido al efecto fundador de la mutación c.669_698del, la prevalencia de PAI en la población pediátrica es alta: 28 casos/millón de habitantes. Todos los casos han permanecido asintomáticos al diagnóstico y durante su seguimiento (crisis dudosa en el caso 9), lo que puede explicarse por la corta edad media de la población estudiada (7 años). Describimos una alta tasa de anomalías asociadas (retraso del lenguaje, anomalías congénitas múltiples, etc.), no descrita previamente, por lo que sería necesario realizar estudios de seguimiento en muestras más amplias. La aparición de crisis durante la gestación podría ser factor riesgo de CIR en el RN y de hipertensión materna, pero existe controversia al respecto⁶.

El diagnóstico precoz es fundamental al permitir adoptar medidas para evitar los factores desencadenantes de crisis, abordar los problemas crónicos que asocia la enfermedad y realizar un adecuado asesoramiento familiar.

Agradecimientos

A los pacientes y familiares por su colaboración. Este estudio ha sido financiado en parte por la UCAM-Universidad Católica de Murcia (PMAFI/09/14) y M. Barreda-Sánchez es una estudiante predoctoral becada por esta misma universidad.

Bibliografía

1. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:849–57.
2. Guillén-Navarro E, Carbonell P, Glover G, Sánchez-Solis M, Fernández-Barreiro A. Novel HMBS founder mutation and significant intronic polymorphism in Spanish patients with acute intermittent porphyria. *Ann Hum Genet.* 2004;68:509–14.
3. Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A, Dahlquist G, Andersson C. Acute intermittent porphyria in childhood: A population-based study. *Acta Paediatr.* 2003;92:562–8.
4. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF, British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:217–23.
5. Andreeva L, Holder J, Mathur A, Simons M, Sinusas A, Fahmy T. Augmenting PBGD expression in the liver as a Novel Gene Therapy for Acute Intermittent Porphyria (AIPgene). European commission project summaries. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2014;25:61–3.
6. Marsden JT, Rees DC. A retrospective analysis of outcome of pregnancy in patients with acute porphyria. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:591–6.

M.J. Sánchez-Soler^{a,*}, M. Barreda-Sánchez^b,
M.J. Ballesta-Martínez^{a,c}, G. Glóver^{c,d}
y E. Guillén-Navarro^{a,c,e}

^a Sección Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b UCAM-Universidad Católica de Murcia, Murcia, España

^c CIBERER, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Centro de Bioquímica y Genética Clínica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, España

^e Cátedra de Genética Médica, UCAM-Universidad Católica de Murcia, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.sanchezsoler@gmail.com
(M.J. Sánchez-Soler).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.002>