

HEPATOCARCINOMA EN PACIENTE CON PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA: IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO EN APARATO DIGESTIVO.

Hepatocellular carcinoma in a patient with acute intermittent porphyria: importance of digestive follow-up.

Alonso Belmonte C, Parra López B, Sánchez Sánchez MI, Jiménez Pérez M, Bravo Aranda AM

HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA. MÁLAGA.

Resumen

La porfiria intermitente aguda (PIA) es una enfermedad metabólica rara, de herencia autosómica dominante y baja penetrancia, asociada a complicaciones hepáticas graves a largo plazo, entre ellas el hepatocarcinoma (HCC), incluso en ausencia de cirrosis hepática.

Presentamos el caso de una mujer de 76 años con diagnóstico previo de PIA y enfermedad renal crónica estadio IV, sin seguimiento por aparato digestivo, en la que se detectó de forma incidental un HCC sobre hígado no cirrótico durante un estudio ecográfico realizado en el contexto de su seguimiento nefrológico. El riesgo de HCC en pacientes con PIA está aumentado independientemente de la presencia de cirrosis, especialmente a partir de los 50 años. La ausencia de seguimiento digestivo puede retrasar el diagnóstico y limitar las opciones terapéuticas. El seguimiento periódico por aparato digestivo y hepatología en pacientes con PIA es fundamental para la detección precoz de hepatocarcinoma y la mejora del pronóstico.

Palabras clave: porfiria intermitente aguda, hepatocarcinoma, seguimiento, hígado no cirrótico.

Abstract

Acute intermittent porphyria (AIP) is a rare metabolic disorder with autosomal dominant inheritance and low penetrance that may be associated with severe long-term hepatic complications, including hepatocellular carcinoma (HCC), even in the absence of liver cirrhosis. We present the case of a 76-year-old woman with a previous diagnosis of AIP and stage IV chronic kidney disease, without regular follow-up by the gastroenterology department. During an abdominal ultrasound performed as part of her nephrological follow-up, a large hepatic mass was incidentally detected. Further evaluation with computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging revealed an 8-cm lesion in segment VII with imaging features consistent with

hepatocellular carcinoma (LI-RADS 5), arising in a non-cirrhotic liver. Histological confirmation was obtained after biopsy, which was complicated by a perihepatic hematoma. Due to age and comorbidities, curative treatments were ruled out; transarterial chemoembolization (TACE) and transarterial radioembolization (TARE) were also considered non-curative locoregional options in this setting, and systemic therapy with sorafenib was initiated. Patients with AIP have an increased risk of developing HCC, regardless of the presence of cirrhosis, particularly after the age of 50. Lack of structured digestive and hepatological follow-up may delay diagnosis and limit therapeutic options. Regular follow-up by gastroenterology and hepatology, including periodic liver imaging, is essential in patients with AIP to enable early detection of hepatocellular carcinoma and improve clinical outcomes.

Keywords: acute intermittent porphyria, hepatocellular carcinoma, follow-up, non-cirrhotic liver.

Introducción

Las porfirias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas raras, hereditarias o adquiridas, originadas por alteraciones en la actividad de las enzimas implicadas en la biosíntesis del grupo hemo, lo que conlleva la acumulación de precursores tóxicos con repercusión sistémica¹. Según la localización del defecto enzimático se clasifican en porfirias hepáticas o eritropoyéticas, y según su expresión clínica en formas agudas o cutáneas.

La porfiria intermitente aguda (PIA) es la forma más frecuente de las porfirias agudas hereditarias. Se debe a un déficit de la enzima porfobilinógeno desaminasa, lo que condiciona la acumulación de ácido delta-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), ambos con efecto neurotóxico^{1,2}. Presenta herencia autosómica dominante con baja penetrancia, de modo que la mayoría de los portadores permanecen asintomáticos hasta la exposición a factores desencadenantes como determinados fármacos, ayuno prolongado, consumo de alcohol, infecciones, estrés físico o emocional y cambios hormonales¹.

Clínicamente, las crisis de PIA se manifiestan con dolor abdominal intenso, síntomas neurológicos periféricos y autonómicos, alteraciones psiquiátricas y trastornos hidroelectrolíticos, siendo una causa relevante de dolor abdominal recurrente de origen no filiado. Más allá de las crisis agudas, la PIA se asocia a complicaciones crónicas, entre las que destacan la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y el desarrollo de patología hepática progresiva, incluyendo cirrosis y hepatocarcinoma^{1,3}.

Diversos estudios han demostrado un aumento del riesgo de HCC en pacientes con PIA, incluso en ausencia de cirrosis hepática, lo que subraya la importancia del seguimiento hepatológico periódico en estos pacientes.

Presentamos un caso ilustrativo de esta complicación en una paciente sin hepatopatía crónica conocida.

Caso clínico

Mujer de 76 años, parcialmente dependiente para las actividades básicas de la vida diaria, con antecedentes familiares de porfiria intermitente aguda (hermana afectada). Entre sus antecedentes personales destacaban la PIA diagnosticada años atrás, con episodios previos de dolor abdominal recurrente tratados de forma sintomática, y una enfermedad renal crónica estadio IV en seguimiento por el servicio de nefrología.

La paciente no realizaba controles periódicos por aparato digestivo ni hepatología, a pesar de su diagnóstico de PIA. En los meses previos había acudido en varias ocasiones al servicio de urgencias por dolor abdominal inespecífico, sin hallazgos concluyentes en los estudios realizados.

Durante una ecografía abdominal solicitada en el contexto del seguimiento nefrológico, se detectó de forma incidental una masa hepática sólida de gran tamaño. Se completó el estudio con tomografía computarizada abdominal y resonancia magnética hepática con contraste, que evidenciaron una lesión de aproximadamente 8 cm localizada en el segmento VII, hipervascular en fase arterial con lavado en fases tardías, compatible con hepatocarcinoma (LI-RADS 5), sobre un hígado de tamaño, contorno y parénquima conservados.

El caso fue presentado en comité multidisciplinar de tumores hepáticos. Dado el comportamiento radiológico parcialmente atípico de la lesión y la ausencia de cirrosis o hepatopatía crónica conocida, se decidió realizar biopsia hepática para confirmación diagnóstica. El procedimiento, realizado por radiología vascular, se complicó con la aparición de un hematoma perihepático con extravasación activa, que requirió transfusión de concentrados de hematíes y manejo conservador posterior.

El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de hepatocarcinoma. Tras reevaluación en comité y considerando la edad de la paciente, su estado funcional y las comorbilidades asociadas, se descartaron opciones terapéuticas con intención curativa como la resección o el

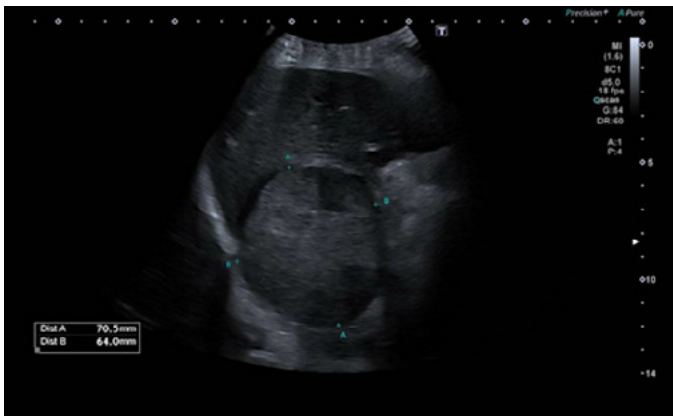


Figura 1. Hígado de tamaño, contorno y ecogenicidad conservados. Se identifica una masa sólida de aproximadamente 8 x 6 cm en el lóbulo hepático derecho, localizada en el segmento VII, que sobrepasa el contorno hepático.

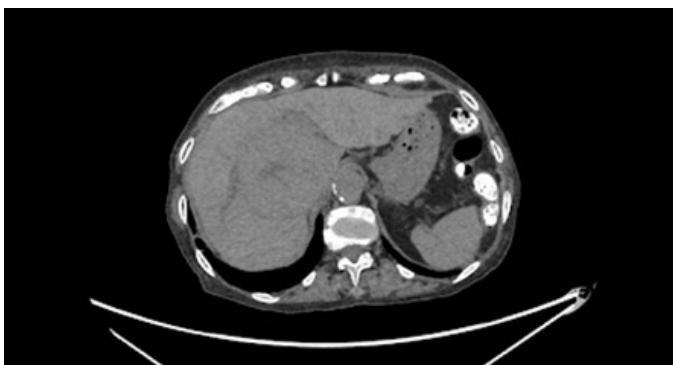


Figura 2. Hígado de tamaño y atenuación normal. Se observa una gran masa hepática bien delimitada con cicatriz central en el segmento VII, de aproximadamente 7,5 x 8 x 7,7 cm.

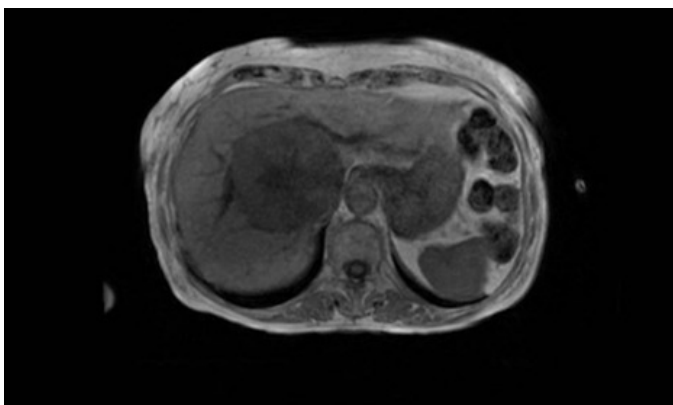


Figura 3. Masa hepática de unos 8 cm con características compatibles con hepatocarcinoma (LI-RADS 5) sobre hígado no cirrótico, hipervascular en fase arterial con lavado en fases tardías.



Figura 4. Se evidencia un hematoma perihepático con foco de extravasación activa en fase arterial, en relación con complicación postbiopsia.

la porfobilinógeno desaminasa. Aunque clásicamente se reconoce por sus crisis neurovisceralas agudas, hoy se sabe que constituye una enfermedad multisistémica con complicaciones crónicas relevantes, entre ellas hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y neoplasias hepáticas^{1,2}. Esta perspectiva longitudinal es importante, ya que algunos pacientes pueden presentar escasa actividad clínica aguda y, sin embargo, mantener riesgo de complicaciones a largo plazo.

Desde el punto de vista epidemiológico, la evidencia acumulada muestra un incremento claro del riesgo de carcinoma hepatocelular en las porfirias hepáticas agudas, especialmente en la PIA. En una cohorte sueca de 1.244 pacientes con porfiria hepática aguda, el riesgo de cáncer hepático primario fue significativamente superior al de la población general, y en los pacientes mayores de 50 años con actividad bioquímica previa la incidencia anual alcanzó el 1,8%³. De forma concordante, estudios estadounidenses y un metaanálisis reciente confirman que el HCC puede aparecer en ausencia de cirrosis y que el riesgo aumenta con la edad, especialmente a partir de los 50 años^{4,5}.

Este comportamiento diferencia al HCC asociado a PIA del observado en la mayoría de los casos de hepatocarcinoma de la población general, habitualmente vinculados a hepatopatía crónica avanzada o cirrosis. Por ello, los programas convencionales de cribado basados exclusivamente en cirrosis pueden no identificar a estos pacientes de riesgo. En consecuencia, distintos autores y documentos de referencia recomiendan vigilancia hepática periódica en pacientes con porfiria hepática aguda a partir de los 50 años, generalmente mediante ecografía anual, con o sin alfafetoproteína según protocolos locales¹⁻⁵.

trasplante hepático. Asimismo, TACE y TARE se consideraron alternativas locorregionales no curativas que no resultaron apropiadas en este caso; por ello se inició tratamiento sistémico con sorafenib.

Discusión

La PIA es una entidad infrecuente, de herencia autosómica dominante y baja penetrancia, causada por un déficit de

El caso presentado pone de manifiesto cómo la falta de seguimiento digestivo puede retrasar el diagnóstico de una complicación grave y limitar las opciones terapéuticas

disponibles. La detección incidental del tumor en un estudio ecográfico solicitado por otro motivo subraya la necesidad de una vigilancia estructurada y protocolizada en pacientes con PIA. Cuando el diagnóstico se realiza en fases avanzadas o en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades, las alternativas potencialmente curativas pueden no ser viables; además, tratamientos locorregionales como TACE o TARE, aunque útiles en escenarios seleccionados, no deben considerarse tratamientos curativos por sí mismos.

En cuanto al tratamiento específico de la porfiria, el desarrollo de givosirán ha supuesto un avance relevante en pacientes con porfiria hepática aguda y ataques recurrentes, al reducir de forma mantenida la tasa anualizada de crisis, el uso de hemina y la carga sintomática⁶. No obstante, su papel principal es el control de la enfermedad de base y no sustituye la vigilancia hepática, ya que el riesgo de neoplasia hepática persiste como una complicación a largo plazo que requiere seguimiento específico. En pacientes seleccionados con PIA grave, el trasplante hepático puede además corregir el defecto metabólico subyacente, aunque su indicación debe individualizarse según edad, comorbilidad y situación oncológica^{1,2}.

Desde un punto de vista práctico, este caso refuerza la necesidad de establecer programas de seguimiento específicos en pacientes con PIA, coordinados entre atención primaria, aparato digestivo/hepatología y otras especialidades implicadas. Dichos programas deberían incluir educación sobre factores precipitantes, monitorización de complicaciones crónicas y pruebas de imagen hepática periódicas a partir de los 50 años, incluso en ausencia de cirrosis o alteraciones analíticas hepáticas. La identificación precoz de lesiones hepáticas puede ampliar las opciones terapéuticas y condicionar de forma decisiva la evolución clínica.

Bibliografía

1. Sardh E, Barbaro M. Acute Intermittent Porphyrin. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005-2024.
2. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology* 2017; 66:1314-1322. doi:10.1002/hep.29313.
3. Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, Harper P, Bottai M, Kotopoulou M, et al. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: a matched cohort study of 1244 individuals. *J Intern Med* 2022; 291:824-836.
4. Saberi B, Naik H, Wang B, Anderson KE, Bonkovsky HL. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: results from the longitudinal study of the U.S. Porphyrin Consortium. *Hepatology* 2021; 73:1736-1746.
5. Singal AK, Reddy RK, Gudiwada MC, Jasti JJ, Anderson KE. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyria: a meta-analysis of observational studies. *Dig Dis Sci* 2024; 69:4268-4274. doi:10.1007/s10620-024-08661-w.
6. Kuter DJ, Sardh E, Ventura P, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: final results of the randomized phase III ENVISION trial. *J Hepatol* 2023; 79:1150-1158. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.013.