



IMAS
Hospital del Mar



NEUROPATIA PERIFÈRICA

D'ORIGEN METABÒLIC

ACMCB – SOCIETAT FARMÀCIA CLÍNICA

17 OCTUBRE 2006

M^a Josep Berges

Farmacèutica Resident

CAS CLÍNIC

- **Dona de 38 anys, 170 cm i 75 kg.**
- **Originària de Polònia.**
- **Acut a UCIES per presentar des de fa 1 mes dificultat per a la marxa que ha augmentat en els darrers 2-3 dies, precedit per quadre catarral de vies respiratòries altes amb febre de 38°.**

ANTECEDENTS

- **Trombosi venosa successiva a un part, amb edema residual.**
- **Sense alèrgies medicamentoses conegudes.
No hàbit tabàquic.**

EXPLORACIÓ FÍSICA

- **Conscient i orientada. Normohidratada. TA: 100/40. FC: 100 X'. FR: 26 rpm. Sat O₂(0.21): 100. T^a 37.3.**
- **Funció respiratòria i cardíaca correctes, hemodinàmicament estable.**
- **NRL: Disminució de la força EEII i arreflèxia.**
- **ABD: Tou i depressible, no dolorós, peristaltisme conservat.**

EXPL. COMPLEMENTÀRIES

- ANALÍTICA: Na 125.7 mEq/l, K 3.54 mEq/l, Cl 95.2 mEq/l, Hb 9.8 g/dl.
- PUNCIÓ LUMBAR: ↑ prot, cel/camp N



ORIENTACIÓ DIAGNÒSTICA

SDRE. GUILLAIN-BARRE

SDRE. GUILLAIN BARRE

- Grup de malalties autoimmunes en què es produeix degeneració axonal i desmielinització progressiva.
- Incidència anual: 1-3 per 100.000.
- Antecedent infeccions : CMV, C. jejuni, EB, ...
- Clínica: Debilitat muscular (→ VM), parestèsies, arreflèxia, alteracions SNA.
- Tractament específic:
 - Immunoglobulina ev (400 mg/kg/dia durant 5 dies)
 - Plasmafèresi

SDRE. GUILLAIN BARRE

Diagnostic Criteria for Typical Guillain-Barré Syndrome

Features required for diagnosis

Progressive weakness in both arms and legs

Areflexia

Features strongly supporting diagnosis

Progression of symptoms over days, up to four weeks

Relative symmetry of symptoms

Mild sensory symptoms or signs

Cranial nerve involvement, especially bilateral weakness of facial muscles

Recovery beginning two to four weeks after progression ceases

Autonomic dysfunction

Absence of fever at onset

High concentration of protein in cerebrospinal fluid, with fewer than 10 cells per cubic millimeter

Typical electrodiagnostic features

Features excluding diagnosis

Diagnosis of botulism, myasthenia, poliomyelitis, or toxic neuropathy

Abnormal porphyrin metabolism

Recent diphtheria

Purely sensory syndrome, without weakness

Description

Healthy

Minor symptoms or signs, able to run

Able to walk 5m independently

Able to walk 5m with a walker or support

Bed- or chair-bound

Requiring assisted ventilation

Death

PLA TERAPÈUTIC I

- Ingrés a UCI per a monitorització.
- IG (30 g / 24 h ev) durant 4 dies.

PLA DIAGNÒSTIC –UCI, DIA 1

- EMG: Neuropatía sensitiva-motora axonal aguda
- Es proposa estudiar diagnòstic diferencial de neuropaties perifèriques.
- ANALÍTICA: Hipoalbuminèmia i anèmia Fe

CURS CLÍNIC – UCI, DIA 3

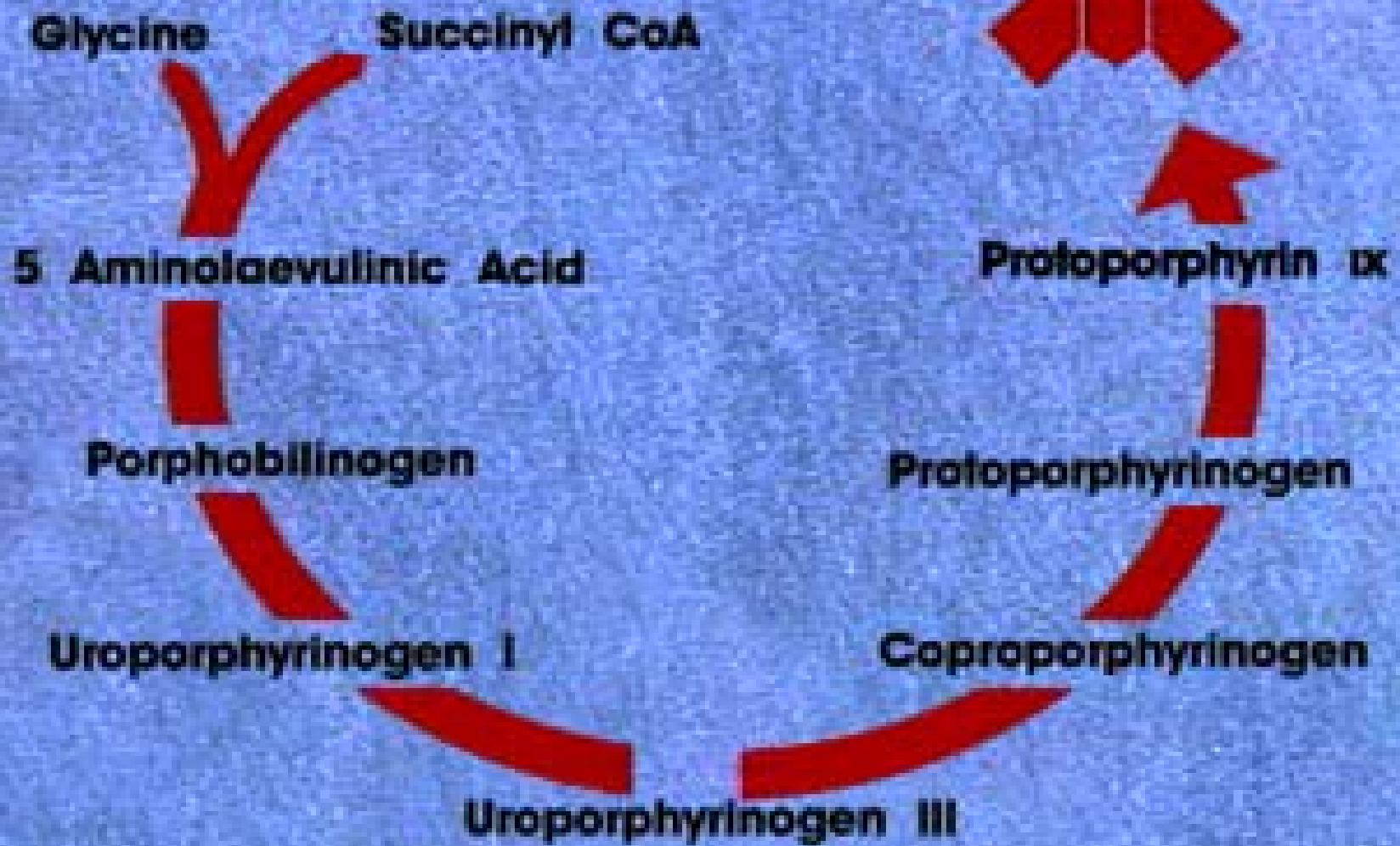
- **La pacient presenta un episodi agut de dolor abdominal + insuficiència respiratòria que requereix intubació orotraqueal i ventil·lació mecànica.**
- **Davant la ineficàcia del tractament inicial amb immunoglobulina (evolució del quadre neurològic) i les dades analítiques i clíniques actuals es sospita d'un possible atac de **PORFÍRIA HEPÀTICA AGUDA.****

PORFÍRIES

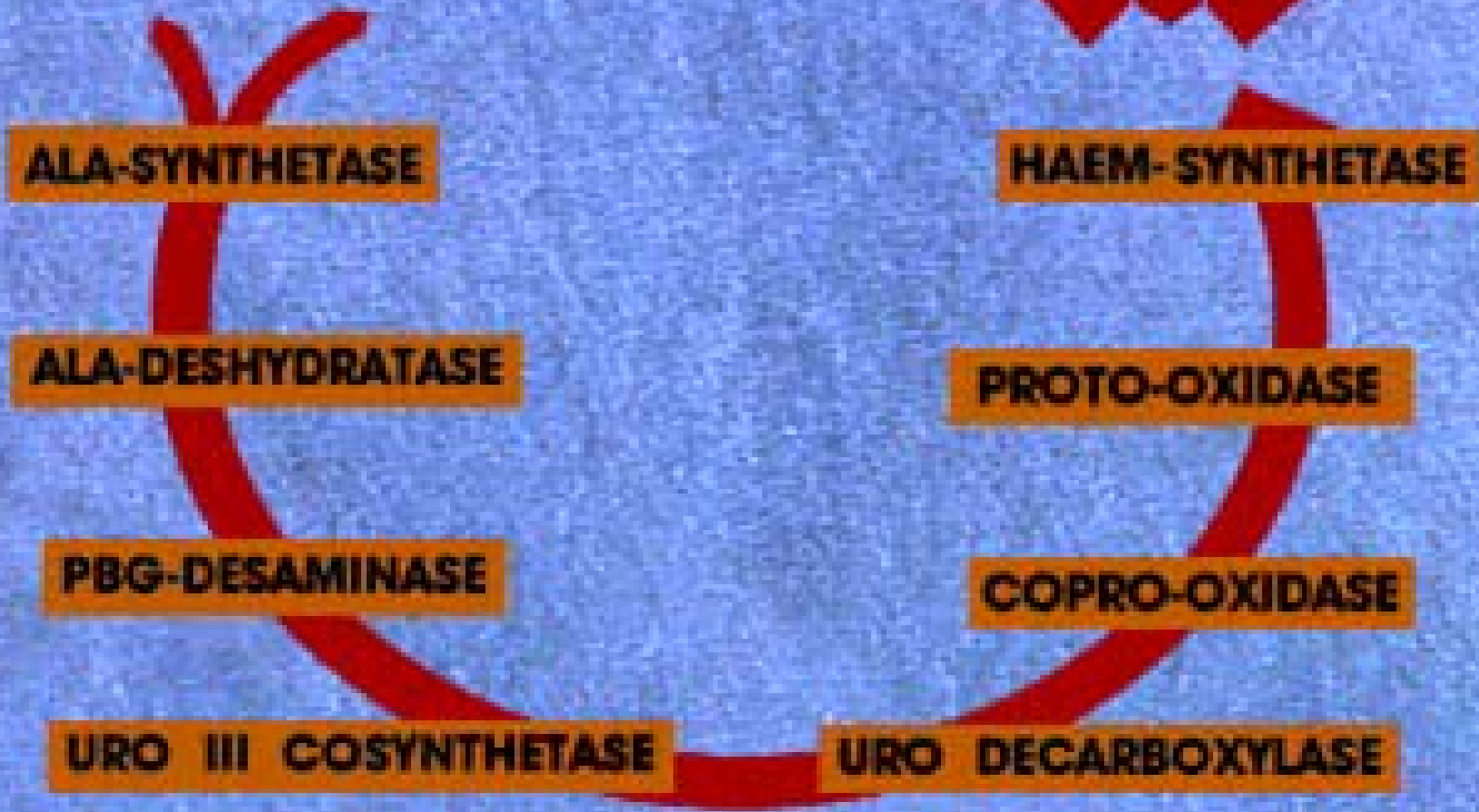
- **Grup d' alteracions genètiques en què es produeix una deficiència en algun dels enzims implicats a la ruta biosintètica del grup hemo.**
- **Herència autossòmica dominant.**
- **Incidència: 5 casos per 100 000. Majoria de pacients assiptomàtics durant tota la vida.**

Porphyria	Enzyme Defect	Primary Symptom
Erythropoietic Class		
Congenital erythropoietic porphyria, CEP	Uroporphyrinogen III cosynthase	Photosensitivity
Erythropoietic protoporphyria, EPP	Ferrochelatase	Photosensitivity
Hepatic Class		
ALA dehydratase deficiency porphyria, ADP	ALA dehydratase	Neurovisceral
Acute intermittent porphyria, AIP	PBG deaminase	Neurovisceral
Hereditary coproporphyria, HCP	Coproporphyrinogen oxidase	Neurovisceral, some photosensitivity
Variegate porphyria, VP	Protoporphyrinogen oxidase	Neurovisceral, some photosensitivity
Porphyria cutanea tarda, PCT	Uroporphyrinogen decarboxylase	Photosensitivity
Hepatoerythropoietic porphyria, HEP	Uroporphyrinogen decarboxylase	Photosensitivity, some neurovisceral

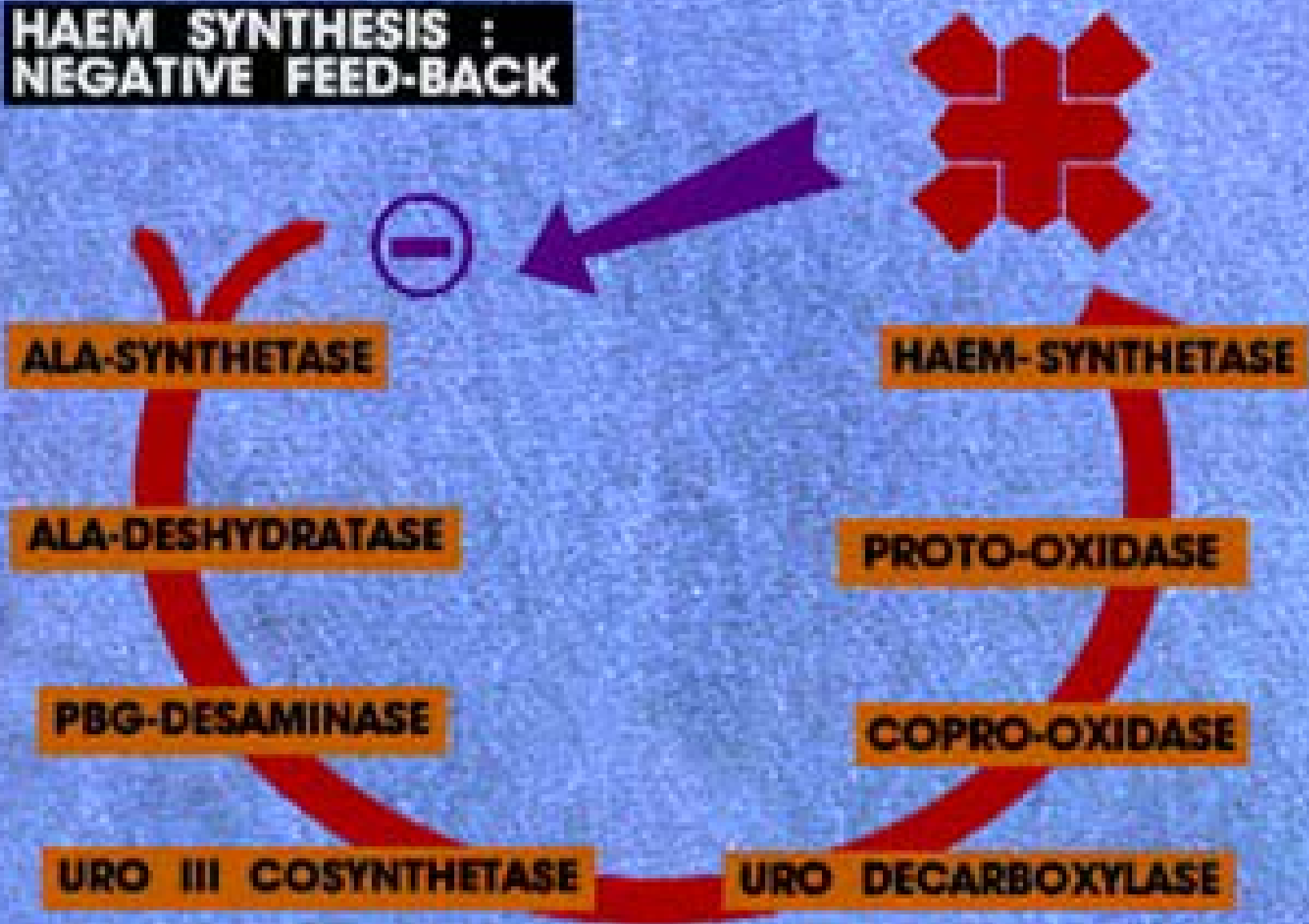
HAEM SYNTHESIS



SPECIFIC ENZYMES



**HAEM SYNTHESIS :
NEGATIVE FEED-BACK**



PORPHYRIA RESULTS FROM AN ENZYME DEFICIENCY

ERYTHROPOIETIC PROTOPORPHYRIA

VARIEGATE PORPHYRIA

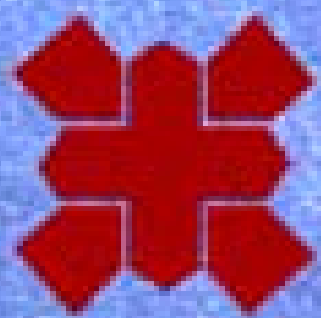
HEREDITARY COPROPORPHYRIA

PORPHYRIA CUTANEA TARDA

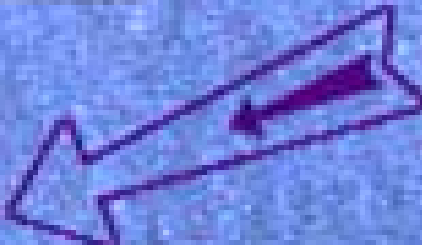
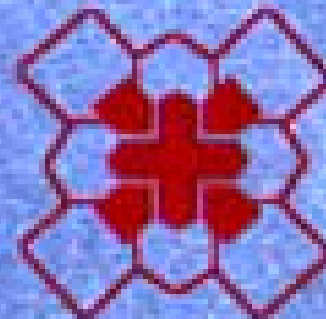
CONGENITAL PORPHYRIA

ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA

PLUMBOPORPHYRIA



**IF HAEM DECREASES,
THE NEGATIVE FEED-BACK
DECREASES**



ALA-SYNTHETASE

HAEM-SYNTHETASE

ALA-DESHYDRATASE

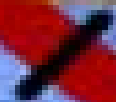
PROTO-OXIDASE

PBG-DESAMINASE

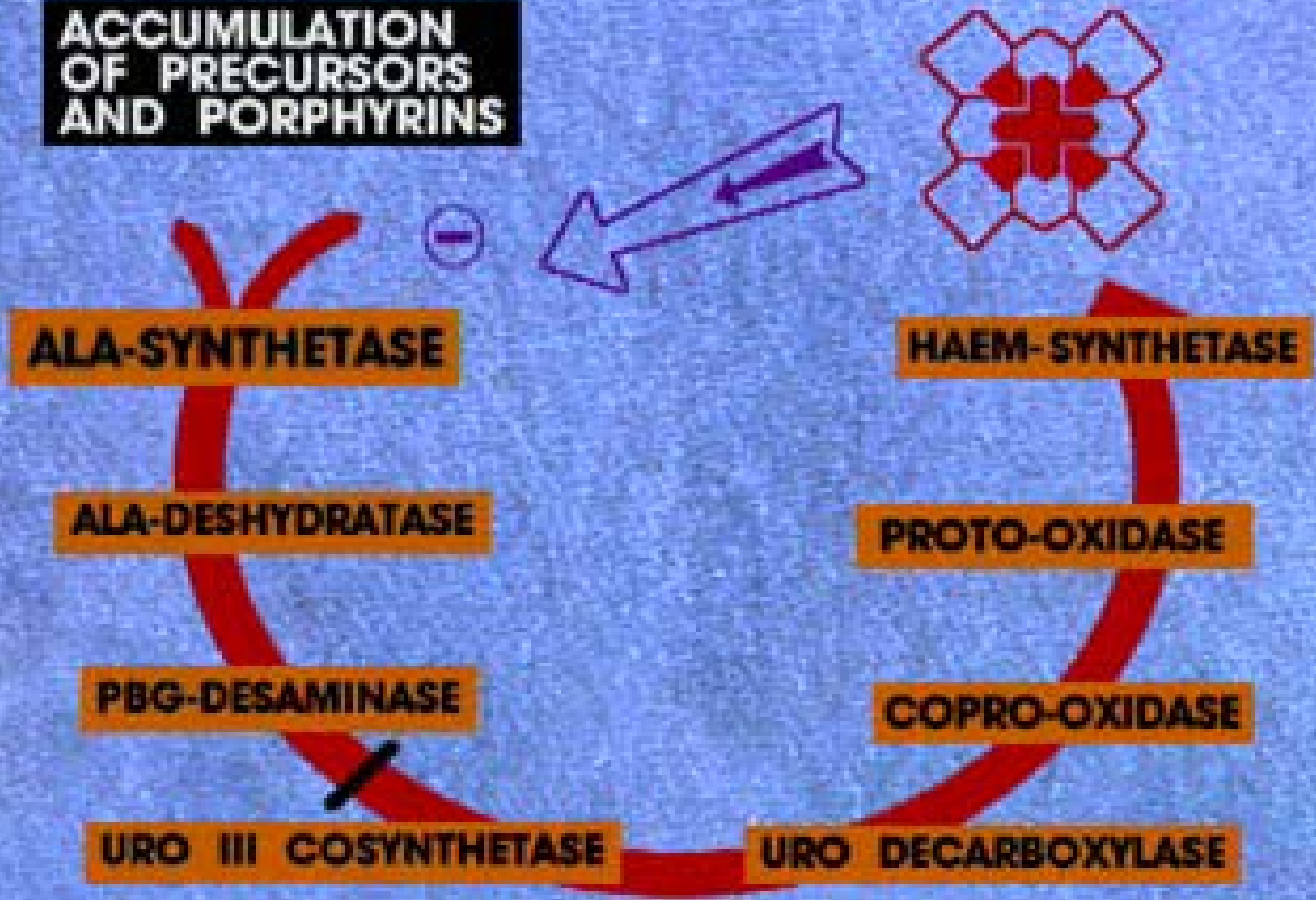
COPRO-OXIDASE

URO III COSYNTHETASE

URO DECARBOXYLASE



**ACCUMULATION
OF PRECURSORS
AND PORPHYRINS**



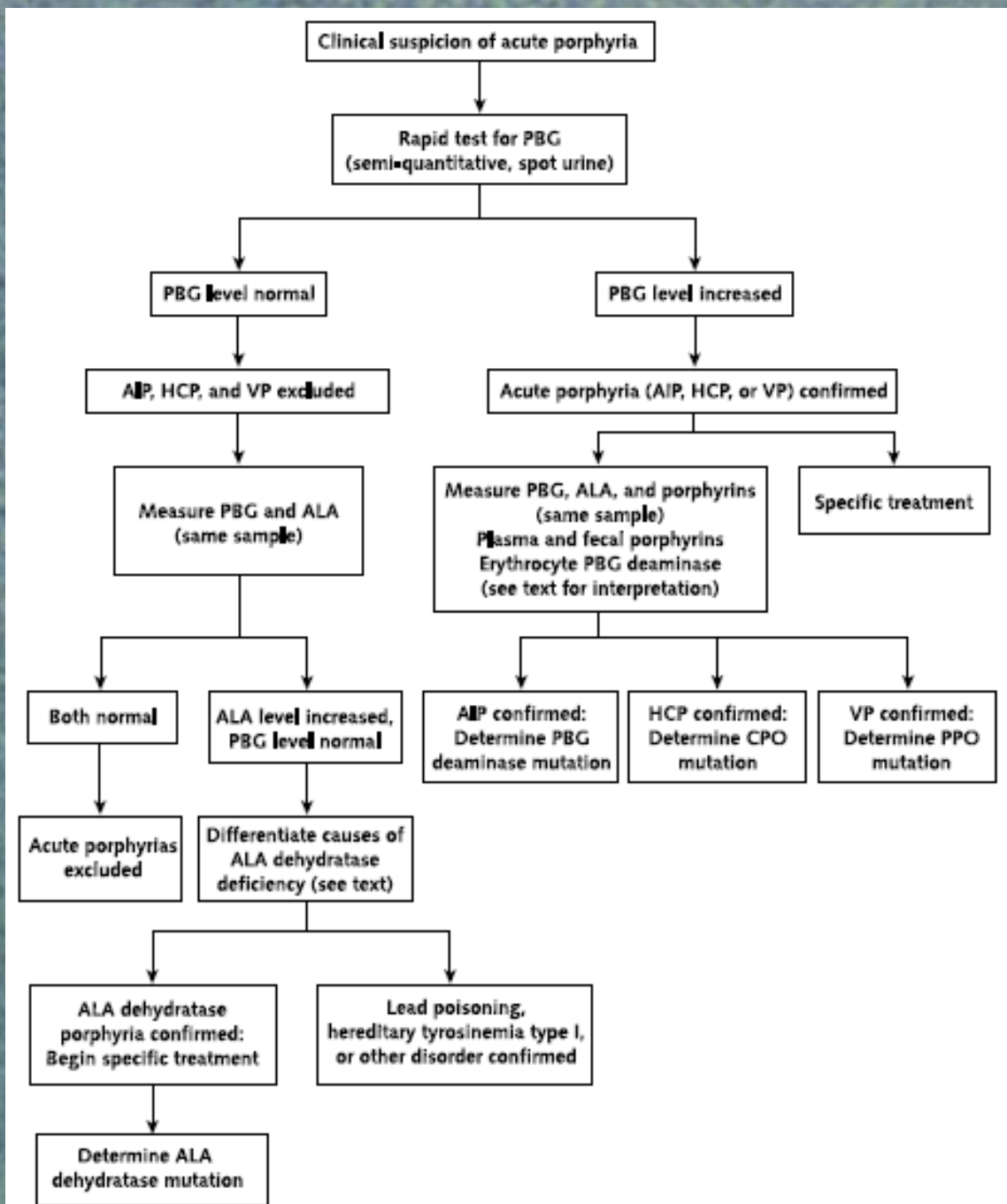
PORFÍRIES

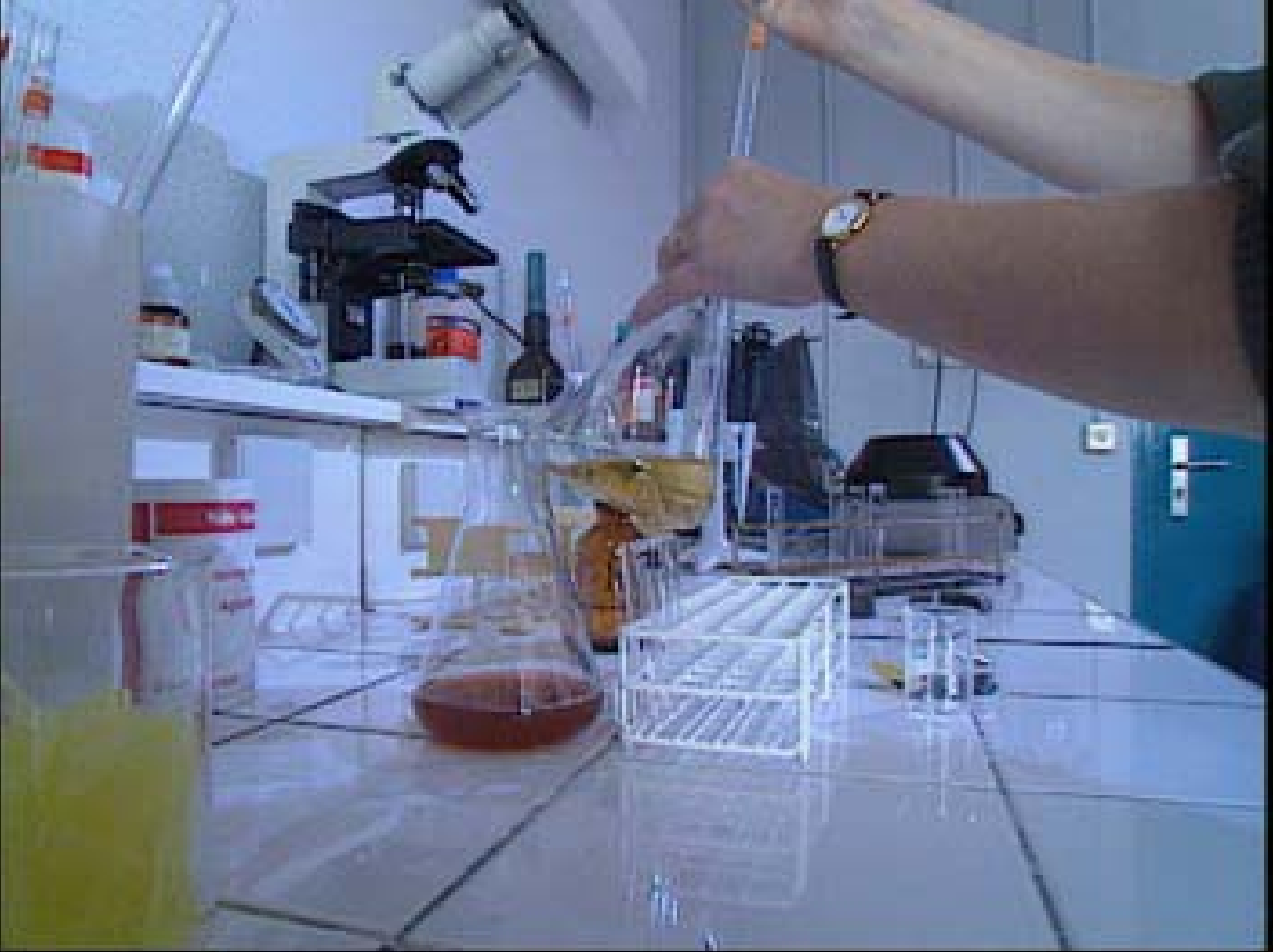
- Clínica
 - **Hiponatremia (SIADH)**

Symptoms and Signs	Estimated Incidence, %
Gastrointestinal	
Abdominal pain	85–95
Vomiting	43–88
Constipation	48–84
Diarrhea	5–12
Neurologic	
Pain in extremities, back, chest, neck, or head	50–70
Paresis	42–68
Respiratory paralysis	9–20
Mental symptoms	40–58
Convulsions	10–20
Cardiovascular	
Tachycardia	28, 64–85
Systemic arterial hypertension	36–55

PORPHYRIES

• Diagnòstic

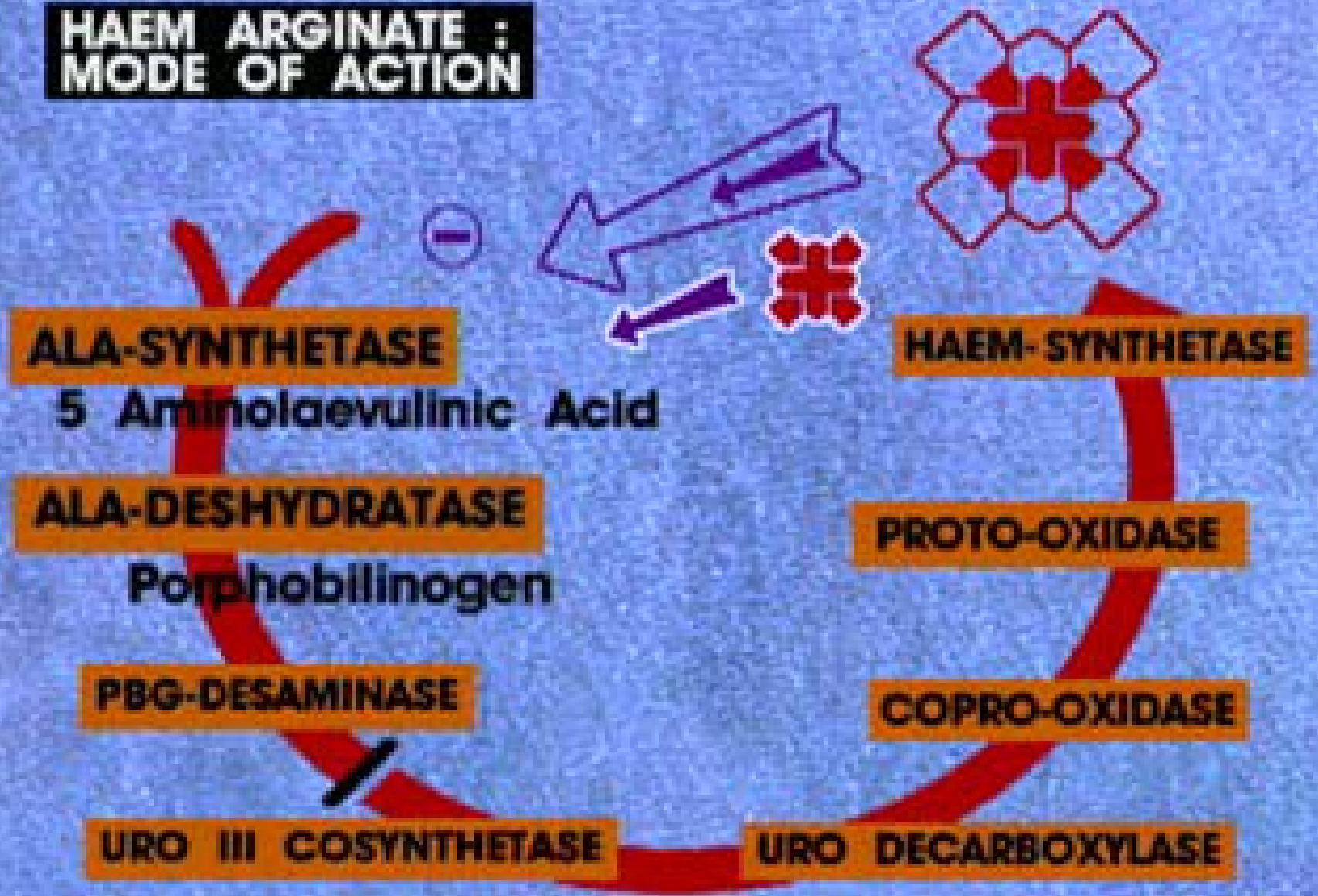




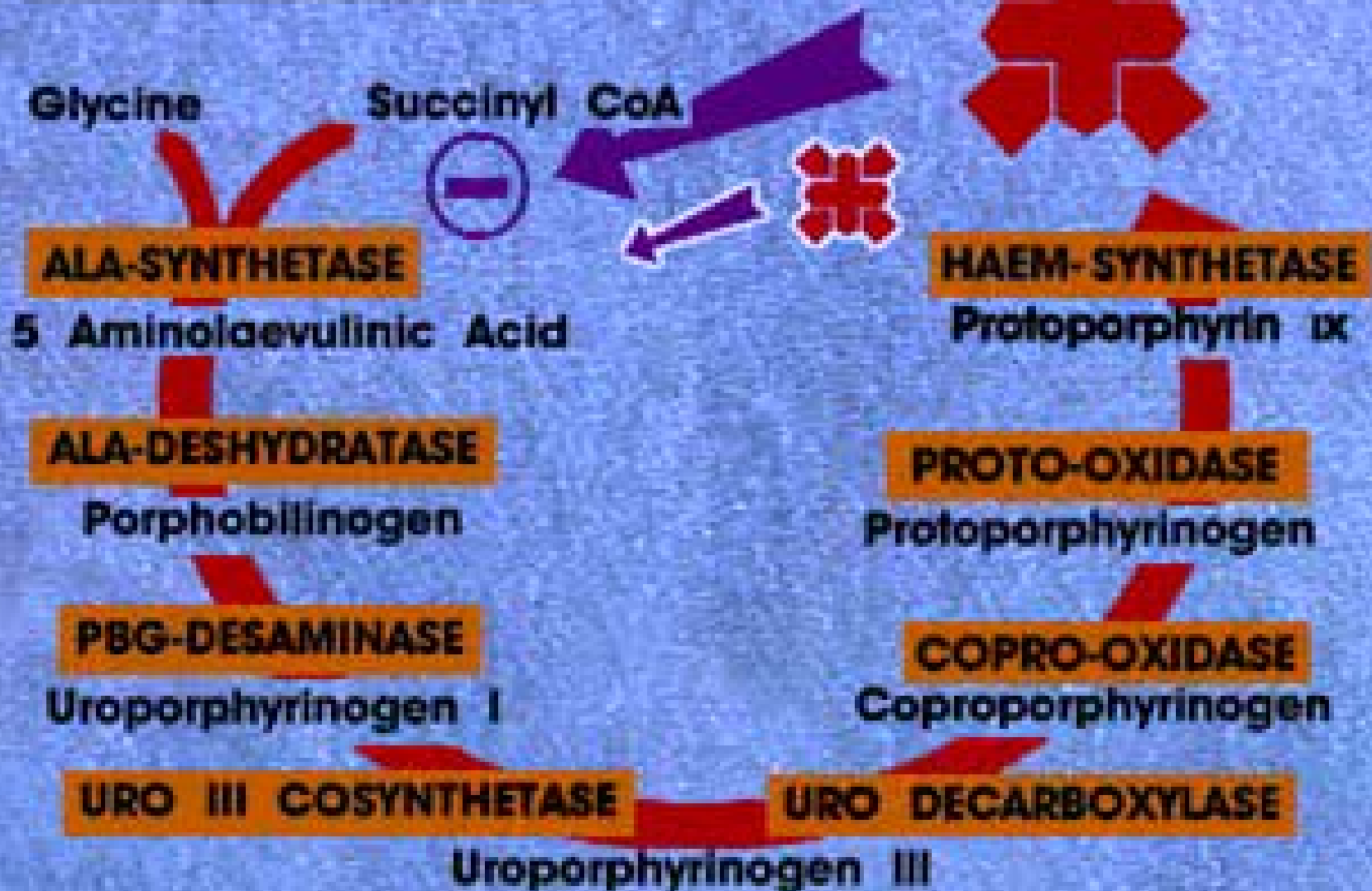




HAEM ARGINATE : MODE OF ACTION



HAEM ARGINATE : MODE OF ACTION



CALORIC DEPRIVATION

HAEM UTILISATION

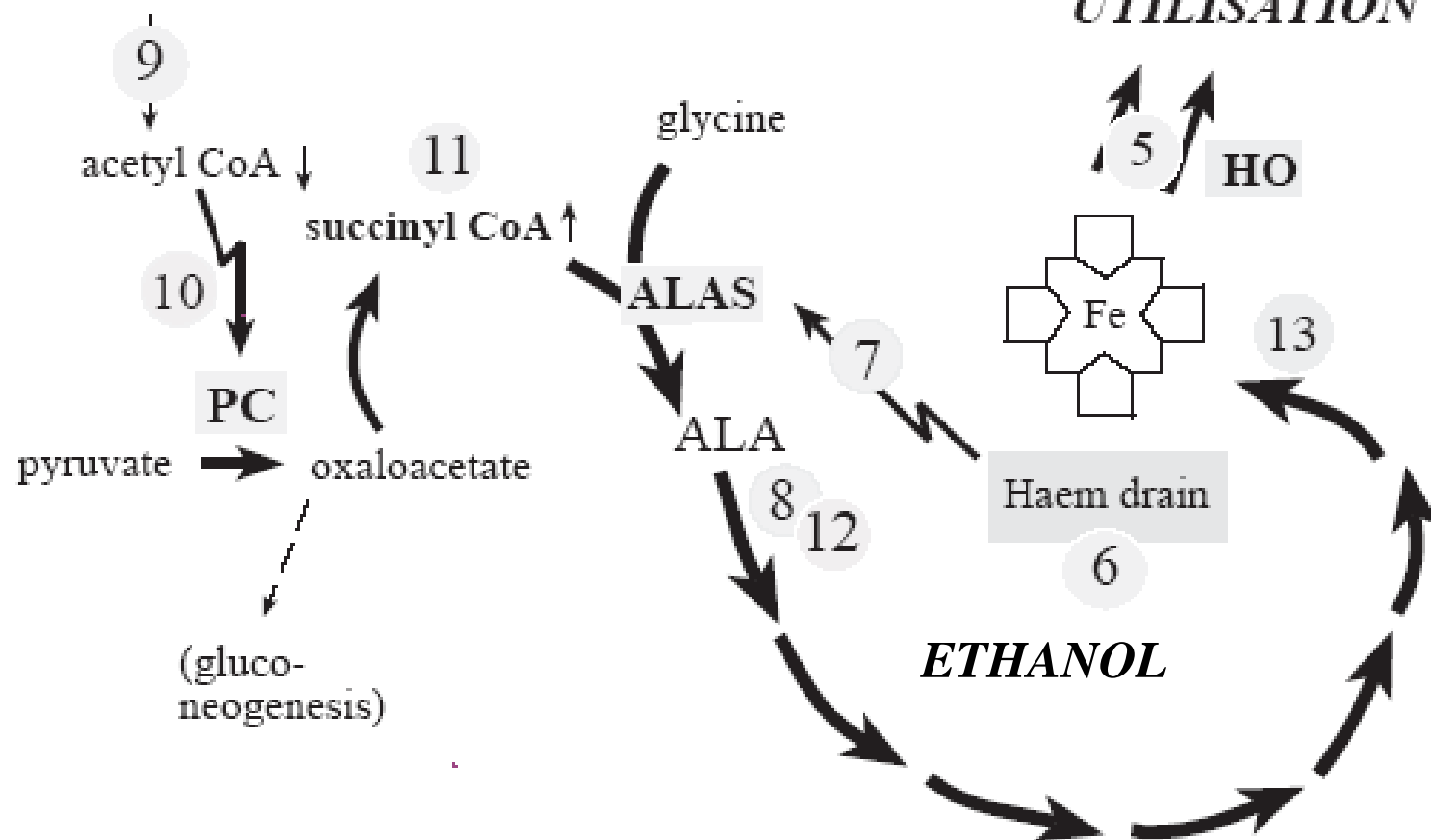


FIG. 4. In non-erythroid tissues haem synthesis is regulated by the amount of substrate introduced into the pathway. A decrease in the amount of unengaged haem within the cell accelerates haem synthesis through de-inhibition of ALAS activity, increasing the amounts of substrate introduced into the pathway ①-④. At a given rate of ALAS-1 induction the flux through the pathway depends on the availability of substrate for the enzyme. This may be a function of the current energy charge of the cell, generation of succinyl CoA being inhibited under conditions of energy abundance and accelerated in caloric restriction ⑤-⑩. (For references, see text.)

ALAS-1 activity may be regulated by the energy charge of the cell through control of succinyl-CoA

The availability of succinyl CoA depends on its rate of generation in the TCA cycle (Fig. 4). As pointed out [28], the impact on ALA formation of haem-drain (Fig. 4 ⑥) secondarily to high utilization of the compound ⑤, and followed by strong induction of ALAS ⑦, may be restricted ⑧ under conditions where the TCA cycle is closed for oxaloacetate, i.e. at a high energy charge of the cell. On the other hand, under caloric deprivation, e.g. in fasting for weight reduction or for other reasons, the decrease in acetyl CoA level of the cell ⑨ will shunt oxaloacetate into the TCA cycle ⑩ through induction of the enzyme pyruvate decarboxylase ⑩, in which case the full potential of the current ALAS induction may be fulfilled ⑫.

PLA TERAPÈUTIC II

- **Fluidoteràpia amb sèrum glucosat al 10%
(500 ml cada 12h durant 4 dies, 100 mg/dia)**

CURS CLÍNIC – UCI, DIA 4

- **Pacient hipotensa, hipovolèmica i anúrica.**
- **Acidosi làctica + insuficiència respiratòria severa.**
- **Pronòstic molt desfavorable.**
- **Els familiars informen d'enolisme crònic.**
- **3^a sospita diagnòstica: SHOSHIN BERI-BERI**

DIES UCI	4rt	5è	6è	7è	8è	9è	11è	12è	ALTA UCI	VALORS REF.	
GLUCOSA	130	107								75 - 115	mg/dl
P. TOTALS	7.4	7.3								6.4 - 8.3	g/dl
ALBÚMINA	2.6	2.5								3.8 - 5.1	g/dl
UREA	34	43	60							10 - 50	mg/dl
CREATININA	1.04	1.3	2.36							0.5 - 1.2	mg/dl
SODI	122	125	130.3							136 - 145	mEq/l
POTASSI	5.0	4.8	5.1							3.5 - 5.1	mEq/l
CLORUR	89	91	95.9							98 - 111	mEq/l
<u>GASO ART</u>											
PH	7.33	7.13	6.96							7.35 - 7.45	
PCO2	12	14	24							32 - 42	mmHg
HCO3	6.3	4.7	5.4							20 - 24	mEq/l
EXC BASE	-19.6	-24.5	-26.5							-3.3 - 1.2	mE/l
PO2	222	185	100							75 - 100	mmHg
SAT O2	100	99	92							95 - 100	%
LACTAT	6.4									0.5 - 2.2	mEq/l
LDH		568								150 - 450	UI/l
<u>ORINA</u>											
VOLUM 24H	750									600 - 2000	ml
ALA	3.5									0.1 - 5	mg
PBG	0.4									0.1 - 2	mg

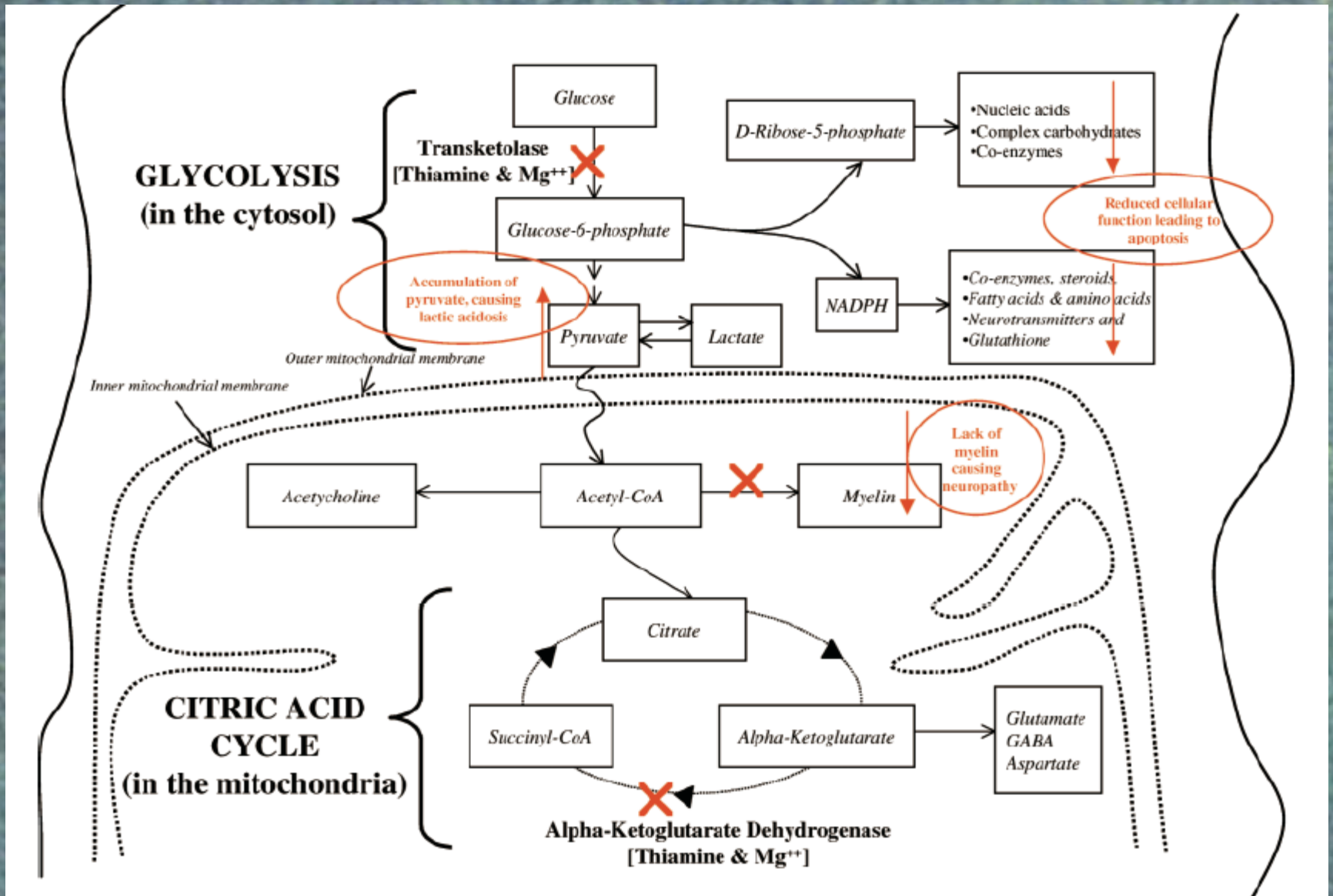
• Es descarta síndrome de renutrició.

• Els valors de P, Mg i K es troben dins l'interval de normalitat durant tota l'estada a UCI.

DEFICIÈNCIA DE TIAMINA

- **“Dry beri beri” → Síntomes neurològics.
Síndrome de Wernike - Korsakof.**
- **“Wet beri beri” → Quadre cardiovascular
Sho-shin beri beri → Fulminant.**

SHO-SHIN BERI BERI



PLA TERAPÈUTIC III

- **Tiamina ev: Bolus 250 mg → 100 mg/8h**
- **Cimetidina ev: 300 mg/12h (ús compassiu, en espera d'arginat d'hemina, Normosang®)**

CURS CLÍNIC – UCI, DIA 7

- **Recuperació hemodinàmica i de l'equilibri àcid – base que permet retirada de fcs vasoactius (NA)**
- **Deterior de la funció renal amb necrosi tubular aguda que requereix hemodiàlisi.**

DIES UCI	4rt	5è	6è	7è	8è	9è	11è	12è	ALTA UCI	VALORS REF.	
GLUCOSA	130	107			150	185	100	101	83	75 - 115	mg/dl
P. TOTALS	7.4	7.3			6.5	5.5	4.6	6.4	7.2	6.4 - 8.3	g/dl
ALBÚMINA	2.6	2.5			2.3	1.9	1.9	3.0	3.4	3.8 - 5.1	g/dl
UREA	34	43	60	82	70	67	70	123	76	10 - 50	mg/dl
CREATININA	1.04	1.3	2.36	2.68	2.3	2.2	1.96	1.38	1.17	0.5 - 1.2	mg/dl
SODI	122	125	130.3	133.4	135	136	140	145	141	136 - 145	mEq/l
POTASSI	5.0	4.8	5.1	3.9	3.1	3.2	3.0	4.5	4.2	3.5 - 5.1	mEq/l
CLORUR	89	91	95.9	95.7	94	99	101	103	100	98 - 111	mEq/l
<u>GASO ART</u>											
PH	7.33	7.13	6.96	7.53	7.50	7.52	7.42			7.35 - 7.45	
PCO2	12	14	24	28	33	33	41			32 - 42	mmHg
HCO3	6.3	4.7	5.4	23.4	25.7	26.9	26.6			20 - 24	mEq/l
EXC BASE	-19.6	-24.5	-26.5	0.7	2.5	4.0	2.1			-3.3 - 1.2	mE/l
PO2	222	185	100	223	178	156	164			75 - 100	mmHg
SAT O2	100	99	92	100	100	100	99			95 - 100	%
LACTAT	6.4			9.2						0.5 - 2.2	mEq/l
LDH		568			5610					150 - 450	UI/l
<u>ORINA</u>											
VOLUM 24H	750									600 - 2000	ml
ALA	3.5									0.1 - 5	mg
PBG	0.4									0.1 - 2	mg

CURS CLÍNIC – ALTA UCI

- **Recuperació de la diuresi i normalització de la funció renal que permet suspensió HD.**
- **Millora progressiva dels paràmetres analítics i de la funció respiratòria, extubació sense incidències**
- **Estat actual conscient i orientada, clínicament estable, Persisteix tetraparèssia i sensibilitat reduïda a les extremitats. Es decideix alta al Servei de Neurologia i programa de rehabilitació.**
- **EMG: Progressió dels signes de degeneració axonal i alteracions neurogràfiques.**

INFORME D'ALTA – M. INTENSIVA

- Els resultats analítics tant en sang com a orina han descartat de moment, el diagnòstic de crisi de *porfíria aguda intermitent*.
- Davant la bona resposta clínica a l'administració de tiamina i el coneixement *a posteriori* de l'hàbit enòlic crònic de la pacient amb baixa ingesta alimentària els darrers 2 mesos, el quadre suggereix el diagnòstic de *shoshin beri beri*

BIBLIOGRAFIA

- **Newschwanger DL, Warren CR. Guillain-Barre syndrome. Am Fam Physician. 2004 May 15;69(10):2405-10.**
- **Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. Lancet. 2005 Nov 5;366(9497):1653-66.**
- **Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, Desnick RJ. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med. 2005 Mar 15;142(6):439-50.**
- **Cherem JH, Malagon J, Nellen H. Cimetidine and acute intermittent porphyria. Ann Intern Med. 2005 Nov 1;143(9):694-5.**
- **Corcoran TB, O'Hare B, Phelan D. Shoshin beri-beri precipitated by intravenous glucose. Crit Care Resusc. 2002 Mar;4(1):31-4.**

