

## Porfiria aguda

### Dilema diagnóstico y manifestaciones neuroendocrinas

## Acute porphyria

### Diagnostic dilemma and neuroendocrine manifestations

MARIO MONTOYA, LUIS ALBERTO BARRANCO, FELIPE HERRERA  
• CARTAGENA (COLOMBIA)

#### Resumen

La porfiria intermitente aguda (PIA) es una enfermedad poco frecuente, considerada huérfana, que se caracteriza por crisis neuroviscerales, el dolor abdominal siendo su síntoma más común, acompañado en muchos casos, de síntomas inespecíficos, haciendo difícil su diagnóstico temprano. El retraso en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad puede resultar catastrófico o incluso fatal, provocando daño neurológico a largo plazo o permanente. Reportamos el caso de un adulto joven que consulta en varias ocasiones por dolor abdominal inespecífico y 24 horas después de la admisión desarrolla inestabilidad autonómica simpática con cifras tensionales elevadas y taquicardia. Posteriormente debilidad muscular que evoluciona hasta cuadriplejía e hiponatremia con criterios para secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Estos datos, junto con coloración rojiza en orina, llevan al diagnóstico de porfiria. Presentamos las características clínicas y bioquímicas enfatizando la importancia de incluir la porfiria dentro de los diagnósticos diferenciales de dolor abdominal y disautonomía de causa indeterminada. (*Acta Med Colomb 2017; 42: 140-143*).

**Palabras clave:** *porfirias, porfiria intermitente aguda, cuadriplejía, síndrome de secreción inadecuada de ADH, neuropatía, disautonomías.*

#### Abstract

Acute intermittent porphyria (AIP) is an infrequent and considered orphan disease, characterized by neurovisceral crisis, being abdominal pain the most common symptom, accompanied in many cases by non-specific symptoms, making early diagnosis difficult. The delay in the diagnosis and treatment of this entity can be catastrophic or even fatal, causing long-term or permanent neurological damage. The case of a young adult who attends medical consultation several times for non-specific abdominal pain and 24 hours after admission develops sympathetic autonomic instability with elevated blood pressure and tachycardia is presented. He subsequently presents muscular weakness that evolves to quadriplegia and hyponatremia with criteria for inadequate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). These data together with reddish urine staining lead to the diagnosis of porphyria. The clinical and biochemical characteristics emphasizing the importance of including porphyria within the differential diagnoses of abdominal pain and dysautonomia of indeterminate cause are presented. (*Acta Med Colomb 2017; 42: 140-143*).

**Keywords:** *porphyrias, acute intermittent porphyria, quadriplegia, syndrome of inadequate ADH secretion, neuropathy, dysautonomia.*

Dr. Mario Montoya: Departamento de Medicina Interna, Clínica Cartagena del Mar S.A.S, Escuela de Medicina Universidad del Sinú - Seccional Cartagena; Dr. Luis Barranco: Estudiante de Posgrado de Neurología, Clínica Universidad del Sinú, Seccional Cartagena; Dr. Felipe Herrera: Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Cartagena del Mar S.A.S, Escuela de Medicina, Universidad del Sinú - Seccional Cartagena. Cartagena (Colombia).  
Correspondencia: Dr. Mario Montoya. Cartagena (Colombia).  
E-mail: luisbarrancomd@gmail.com  
Recibido: 5/VII/2016 Aceptado: 15/V/2017

---

#### Introducción

Las porfirias son un grupo heterogéneo de desórdenes metabólicos causados por una deficiencia enzimática heredada (en algunas ocasiones adquirida) en la vía metabólica de la biosíntesis del hemo, en los cuales patrones de acumulación específicos de precursores del hemo están asociados con la presentación clínica.

Las porfirias agudas son enfermedades que comúnmente son mal diagnosticadas, debido a que el ataque porfírico puede imitar muchas otras condiciones médicas y neuropsiquiátricas más comunes; el diagnosticarla tardíamente y por lo tanto postergar su tratamiento adecuado (o instauración de tratamientos inadecuados) puede tener resultados fatales. Por estas razones, múltiples especialistas como neurólogos,

intensivistas, internistas, gastroenterólogos, cirujanos y psiquiatras se ven frecuentemente implicados en el proceso diagnóstico, la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres con una relación de 4-5:1.

Los pacientes generalmente acuden por síntomas neurológicos como dolor abdominal (85-95% de los casos), vómitos (50%), constipación (50%), neuropatía periférica (42-68%), entre otros. La alteración autonómica puede manifestarse como retención urinaria, fleo, agitación motora, temblor, taquicardia, y labilidad en la presión arterial. Complicaciones como bradicardia y muerte súbita también han sido reportadas (1). El ataque es a menudo precipitado por factores ambientales, ingesta calórica reducida, consumo de grandes cantidades de alcohol, abuso de nicotina, infecciones, trauma quirúrgico y enfermedades psiquiátricas (2).

Los medicamentos están dentro de los factores más importantes que precipitan ataques agudos de porfiria, siendo los barbitúricos y los antibióticos tipo sulfonamida los más comunes (3). La mayoría de las drogas que exacerban los síntomas de la porfiria intermitente aguda tienen la capacidad de inducir la actividad de la ALA sintetasa en el hígado. Esos procesos se encuentran estrechamente asociados con la inducción de la vía enzimática del citocromo p450, un proceso que incrementa la demanda para la síntesis de hemo hepático (4).

Los esteroides han sido relacionados con la inducción de síntesis hepática de porfirinas. Se ha observado el proceso evocado por ciertos químicos y drogas exógenas sobre esta síntesis.

Las manifestaciones neurológicas de un ataque porfírico incluyen pérdidas sensoriales, debilidad motora, síntomas neuróticos o problemas psiquiátricos inespecíficos, convulsiones y alteraciones mentales y del comportamiento. La patofisiología de las manifestaciones neurológicas de la porfiria intermitente aguda, en particular, es muy poco comprendida, la mayoría de los reportes describiendo este tipo de manifestaciones están restringidos a casos aislados o pequeños grupos de casos y/o han sido limitados en términos de detalles clínicos presentados (5).

Por lo anteriormente expuesto, hemos considerado interesante comunicar el caso de un paciente con porfiria intermitente aguda, cuya presentación inicial fue dolor abdominal e hipertensión arterial que posteriormente desarrolló varios componentes del espectro clínico de las porfirias agudas incluyendo tetraplejía comprometiendo músculos respiratorios e hiponatremia secundaria a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

### Caso clínico

Masculino de 30 años edad, mestizo, con gastritis crónica y urolitiasis como únicos antecedentes, reconsultante en tres ocasiones por dolor cólico en hemiabdomen superior asociado a emesis y ansiedad; la evaluación inicial revela abdomen difusamente doloroso sin irritación peritoneal. La analítica inicial muestra hiponatremia leve (132 mmol/L) e

hipokalemia leve (3.2mmol/L); además, cristales de urato amorfo (+++) en el uroanálisis y ecografía abdominal con nefrolitiasis derecha sin repercusión urodinámica como único hallazgo. El dolor resulta refractario a los antiespasmódicos y opioides por lo que fue ingresado para estudios complementarios. A las 24 horas se evidencia empeoramiento del cuadro asociándose agitación motora, hipertensión arterial y taquicardia que requiere administración de múltiples antihipertensivos para su control (metoprolol, losartan, amlodipino y nitroprusiato de sodio) y monitorización en unidad de cuidados intermedios. Se solicitan estudios de extensión en busca de causas secundarias de hipertensión arterial los cuales inicialmente resultan negativos (eco doppler de arterias renales, ácido vanilmandélico, cortisol, TSH, T3, T4, ACTH, metanefrinas en orina); se solicitan estudios imagenológicos de abdomen (TAC, resonancia magnética nuclear) que también fueron normales. Es trasladado a sala de hospitalización general tras conseguir control de cifras tensionales y del dolor abdominal, con terapia antihipertensiva agresiva descrita e infusión de opioides (fentanilo). El hallazgo de niveles alterados de cortisol (am 406.6 ng/mL, pm 327.8 ng/mL) y ácido vanilmandélico en orina (21.4 mg/24h) lleva a las sospechas diagnósticas de síndrome de Cushing, apudoma de localización indeterminada y feocromocitoma; sin embargo, estudios complementarios (test de supresión con dexametasona, RMN de glándulas adrenales, RMN de silla turca, TAC de tórax simple y contrastado) descartaron dichos diagnósticos. Para su día 13 de estancia, presenta nuevamente aumento progresivo de cifras tensionales hasta 190/120 mmHg, taquicardia, parestesias, retención urinaria, constipación y debilidad muscular de predominio proximal, que evoluciona hacia el empeoramiento con posterior compromiso bulbar (disfagia y disfonía), que requiere nuevo ingreso a unidad de cuidados intensivos por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica y respiratoria con manejo invasivo de la vía aérea (y finalmente traqueostomía) por el desarrollo de tetraplejía flácida.

En vista de lo refractario del cuadro y por la observación de coloración rojiza de la orina de manera episódica (Figura 1) que inicialmente se atribuyó a la nefrolitiasis descrita, se genera la sospecha diagnóstica de porfiria, confirmando finalmente el día 25 tras su ingreso, por niveles urinarios en 24 horas de ácido delta aminolevulínico (ALA: 214 mg/24h VN: 1-7mg/24h) y porfobilinógeno (PBG: 90.5 mg/24h VN: <2.5mg), concomitantemente durante su estancia presenta hiponatremia normovolémica que cumplió criterios para SIADH (osmolaridad plasmática: 274.3 mOsm/Kg, osmolaridad urinaria: 260 mOsm/kg, sodio urinario: 43.2 mEq/L, sodio plasmático: 127.6 mmol/L). Se inició infusión de suero glucosado a 10% a razón de 42 mL/hora (100 g/día) complementado con alimentación enteral por gastrostomía a cargo del servicio de nutrición clínica con un aporte de aproximadamente 250g de carbohidratos y 72 horas tras el diagnóstico por problemas para obtener medicación, manejo con hematina a dosis estándar



**Figura 1.** Comparación entre orina normal del paciente (izquierda) y orina rojiza durante episodio agudo de síntomas neuroviscerales (derecha).

de 4 mg/kg/día durante cuatro días. Se retiraron fármacos con potencial porfiriogénico (clonidina, dipirona, hidroclorotiazida) y se indicó propranolol a dosis de 80 mg cada 8 horas para manejo de síntomas adrenérgicos obteniéndose, en las siguientes 48 horas, estancamiento de la progresión de los síntomas, así como estabilización de constantes vitales. El estudio electrofisiológico concluyó evidencia de bloqueo de la conducción nerviosa motora de nervio peroneo y tibial bilateral, compatible con polineuropatía inflamatoria aguda de miembros inferiores.

Para el día 70 de su estancia presenta tendencia lenta a la mejoría, persiste con tetraparesia flácida (fuerza muscular 1/5) con atrofia en extremidades (Figura 2) y episodios de dolor neuropático abdominal que requiere manejo con opioides, como principales secuelas. En general la evolución fue tórpida con varias infecciones intercurrentes durante su hospitalización, precisando tratamiento rehabilitador y ocupacional a largo plazo de manera ambulatoria.

### Discusión

La metamorfosis de la PIA de proceso latente a síndrome clínico que puede llegar a comprometer la supervivencia del individuo es una característica importante de esta enfermedad. Aunque en nuestro caso no pudimos evidenciar algún factor desencadenante claro, los ataques agudos son precipitados con frecuencia por una combinación de factores (6).

En la patogenia del SIADH se ha postulado un efecto directo de las porfirinas sobre el núcleo supraóptico que produce una liberación de ADH al torrente sanguíneo (7).

La rapidez en el diagnóstico de la PIA es vital, ya que el retraso del tratamiento puede resultar en lesiones neurológicas irreversibles e incluso puede llegar a producir la muerte en casos graves. El diagnóstico debe ser considerado en cualquier paciente con dolor abdominal en el que la evaluación clínica no sugiera otra causa. El exceso de ALA y PBG en la orina son suficientes para el diagnóstico. El PBG urinario está aumentado de forma significativa en los ataques agudos de PIA de tal forma que la ausencia del este incremento en el momento de la crisis excluye la enfermedad.

Los análisis bioquímicos y hematológicos rutinarios son a menudo normales, con la excepción de la hiponatremia que



**Figura 2.** Atrofia muscular marcada como consecuencia de tetraplejía flácida desarrollada por ataque porfírico.

ocurre en hasta 40% de los ataques. En muchos casos se le atribuye al síndrome de secreción inadecuada de hormona antiurética, pero la pérdida renal o gastrointestinal de sodio y la sobrehidratación también pueden contribuir.

La alteración del color de la orina, principalmente el oscurecimiento hacia tonalidades rojas, en particular tras la exposición a la luz, es a menudo llamativa y se debe a la oxidación del porfobilinógeno a uroporfirina y porfobilina, y aunque inespecífico, es un hallazgo bien documentado de la porfiria aguda y resulta una herramienta de sospecha diagnóstica vital en medios donde los análisis bioquímicos no están disponibles (9).

Las estrategias terapéuticas en los episodios agudos de PIA son limitadas, el tratamiento es principalmente de soporte. Primero hay que identificar y evitar los factores desencadenantes, mantener una adecuada ingesta de carbohidratos y administrar glucosa al 10% I.V. (300–500 g/d). El propranolol puede ser útil para tratar los síntomas de hiperactividad adrenérgica (8). Actualmente el tratamiento de elección de las crisis es la hematina endovenosa que suprime la actividad hepática de la ALA sintetasa, produciendo disminución de la producción de porfirinas, siendo esta disminución detectable horas después de su administración aunque esto no necesariamente predice la respuesta clínica.

Es probable que un desequilibrio en la inervación del intestino que genera áreas de espasmo y dilatación atribuidas a lesiones ganglionares sea el origen del dolor abdominal en estos pacientes, por lo que se ha propuesto que el uso de clorpromacina y otras fenotiazinas sea útil para aliviar estos síntomas, por su efecto bloqueador a nivel ganglionar. Preferiblemente deben utilizarse drogas con las cuales no se ha demostrado alteración del metabolismo de las porfirinas como son meperidina y codeína.

La mayoría de pacientes mejoran en dos a cuatro días, y puede detenerse la evolución de la neuropatía, aunque la recuperación puede tardar meses, dependiendo de la oportunidad de inicio del tratamiento específico. La hematina no

se ha demostrado útil para el tratamiento de los síntomas crónicos entre los ataques (10).

### Conclusiones

El caso documenta el debut de una porfiria aguda con características clínicas clásicas que no se reconocieron con rapidez en las consultas previas, por lo florido y variado del cuadro clínico que se manifestó con dolor abdominal y alteraciones disautónomas simpáticas y polineuropatía axonal difusa simulando un cuadro de Guillain Barré, lo que llevó a un mayor deterioro clínico y complicaciones inherentes a estancia prolongada en una unidad de cuidados intensivos.

El compromiso respiratorio agudo está descrito y es una de las principales causas de muerte en la fase aguda, la taquicardia sinusal e hipertensión es de las manifestaciones en las constantes vitales reportada hasta en 80% de la casuística mundial.

Las dificultades en la obtención de la hematina y el tratamiento específico para las porfirias debe servir de alerta a los servicios de salud, pues, aunque la porfiria aguda es rara en Colombia y en el mundo, muchas veces no se diagnostica por el bajo índice de sospecha y por el desconocimiento de esta enfermedad por parte del personal médico, lo que la hace pasar desapercibida. Al no corresponder a una patología urgente o prioritaria, dada su rareza, la porfiria queda calificada como enfermedad huérfana. A ello se suman todas las complicaciones inherentes a la patología de base y a las generadas por una estancia prolongada en unidades de cuidado intensivo y de hospitalización, lo que incrementa la morbimortalidad y por supuesto, los costos al sistema de salud. Son deficiencias que se deberán mejorar en la medida que los médicos de atención primaria y secundaria y los entes de salud se familiaricen con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

La singularidad del caso que describimos se basa en cómo el estudio etiológico del dolor abdominal fue determinante para alcanzar el diagnóstico final de PIA. El retraso en la confirmación diagnóstica estuvo condicionado por la demora de los resultados del ALA y PBG urinario, ya que en nuestro centro no está disponible el test rápido de PBG, con lo que se pudo evitar además algunas de las pruebas de imagen efectuadas. Nuestro caso refleja además la gravedad de los brotes de PIA y sus secuelas, ya que, a pesar de haber iniciado el tratamiento específico con un primer ciclo de hematina una vez confirmado el diagnóstico, se estaba instaurando una polineuropatía motora de grado muy severo, que determinó la morbilidad y discapacidad del paciente.

### Referencias

1. Mehta M, Rath GP, Padhy UP, Marda M, Mahajan C, Dash HH. Intensive care management of patients with acute intermittent porphyria: Report of four cases and review of literature. *Indian J Crit Care Med* 2010; **14**: 88-91.
2. Meneguetti MG, Gil Cezar AT, Casarini KA, Muniz Cordeiro KS, Basile-Filho A, Martins-Filho OA, et al. Acute intermittent porphyria associated with respiratory failure: A multidisciplinary approach. *Crit Care Res Pract* 2011; 2011: 283690.
3. M. R. Moore, K. E. L. McColl and A. Goldberg, *Drugs and the acute porphyrias*, Elsevier North-Holland Biomedical Press 1981. 0165 – 6147.
4. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Brit J Haemat.* November 2006; 135 (3): 281–92.
5. Hung-Chou Kuo, Chin-Chang Huang, Chun-Che Chu, et al. Neurological Complications of Acute Intermittent Porphyria. *Eur Neurol* 2011; **66**: 247–252.
6. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrias. *The Lancet*. 2010 Mar; 375 (9718): 924–37.
7. Lopez Montes A, Lorenzo I, Perez Martinez J. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y porfiria. *Nefrología*. 2004; **24**: 85–8.
8. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005; **142**: 439–50.
9. Argüello M, Vergara I, Mora MC, Lastra G, Ospina JE, Yunis E, Camargo H, et al. Porfiria intermitente aguda, estudio de 23 casos. *Acta Med Colomb* 1978; **3**: 217-239.
10. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Brit J Haematol*. 2017 feb; **176** (4): 527–38.