

REVISIÓN DE TEMA Y PRESENTACIÓN DE CASO

# La porfiria aguda intermitente y el cirujano: un reto diagnóstico

## Reporte de un caso y revisión de la literatura

LILIAN TORREGROSA<sup>1</sup>, JUAN CARLOS AYALA<sup>2</sup>, SERGIO CERVERA<sup>3</sup>, CARLOS ANDRÉS VILLA<sup>4</sup>

Palabras clave: porfirias; porfiria intermitente aguda; ácido aminolevulínico; porfobilinógeno; dolor abdominal; abdomen agudo.

### Resumen

*La porfiria intermitente aguda es conocida, en el ámbito de la cirugía, como una de las causas de abdomen agudo no quirúrgico. No obstante, lo que no se menciona con frecuencia es la posibilidad de que cualquier procedimiento quirúrgico precipite un episodio agudo en pacientes con predisposición genética.*

*Se presenta un caso florido de porfiria intermitente aguda precipitado por una apendicectomía, el cual complicó el posoperatorio de la paciente hasta el punto de requerir una laparotomía no terapéutica, dado el complejo sintomático de difícil interpretación.*

### Introducción

Las porfirias, palabra derivada del término griego *porphyrus* que significa morado, son un grupo raro de alteraciones metabólicas que causan una disminución de la actividad de cualquiera de las enzimas involucradas en la producción del grupo hem. Esta alteración puede ser adquirida, por una toxina que actúa directamente sobre la enzima, o hereditaria, por una alteración genética en la codificación de la enzima.

Estas deficiencias alteran la normal producción de hem, especialmente cuando se aumenta su necesidad en el organismo.

En esta revisión se hace énfasis en la porfiria intermitente aguda, ya que su forma de presentación, y especialmente su sintomatología abdominal, la hacen una de las causas no quirúrgicas de dolor abdominal agudo y, por otra parte, los procedimientos quirúrgicos pueden precipitar también una crisis en pacientes sensibles a ella.

### Reporte de caso

Se trata de una mujer de 25 años sin antecedentes médicos relevantes, excepto por el diagnóstico de una neuropatía sugestiva de síndrome de Guillain-Barré, en su madre.

- 1 Médica cirujana; profesora asistente, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
- 2 Médico cirujano; profesor asistente, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
- 3 Médico, residente de IV año, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
- 4 Médico, residente de III año, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Fecha de recibido: 10 de noviembre de 2010  
Fecha de aprobación: 1 de marzo de 2011

Consultó a urgencias por un cuadro clínico de dolor abdominal sugestivo de apendicitis aguda, por lo cual se le practicó una apendicectomía sin complicaciones; el hallazgo de apendicitis fue confirmado posteriormente por el estudio de histopatología.

La paciente fue dada de alta el primer día posoperatorio por su adecuada evolución clínica. Sin embargo, consultó nuevamente por dolor abdominal generalizado asociado a vómito incoercible. Se practicaron exámenes de hemograma, uroanálisis, función renal y electrolitos, los cuales fueron normales, excepto los electrolitos que mostraron hiponatremia.

Dada la persistencia del dolor abdominal, se le ordenó una tomografía computadorizada abdominal, en la que no se encontraron anormalidades fuera de la presencia de gas en la herida quirúrgica, la cual se abrió y exploró sin evidencia de signos de infección local pero se encontró una masa compleja de los anexos izquierdos que se confirmó por ecografía.

Continuó en tratamiento médico por un íleo posoperatorio durante siete días, al cabo de los cuales presentó un nuevo episodio de dolor asociado a taquicardia importante (140 latidos por minuto). En el examen físico aparecía el abdomen muy distendido, con percusión timpánica, sin ruidos intestinales y con signos de irritación peritoneal en los cuatro cuadrantes.

Con el diagnóstico prequirúrgico de obstrucción intestinal secundaria a adherencias y la sospecha de infección intraabdominal, se sometió a laparotomía exploratoria en la que se halló una importante dilatación del colon derecho y transversal, y la lesión de anexos previamente diagnosticada; esta última se envió a estudio histopatológico que reportó un quiste simple sin evidencia de cambios malignos.

En el segundo día posoperatorio presentó hematuria macroscópica súbita y, en el tercero, disestesias, pérdida de fuerza en brazos y piernas, hiponatremia (128 mmol/l), hipocalcemia (6,4 mg/dl), hipopotasemia (2,3 mmol/l) e hipomagnesemia (0,9 mg/dl). También, presentó agitación, alucinaciones visuales, taquicardia, taquipnea, desaturación de oxígeno, cuadriparesia y arreflexia.

Dados los hallazgos en los exámenes de laboratorio, se sospechó una sepsis originada en una infección intrahospitalaria de vías urinarias. Se inició tratamiento con ceftriaxona por recomendación del Servicio de Infectología y se continuó el soporte en la unidad de cuidados intensivos. Se solicitó una interconsulta al Servicio de Neurología, el cual inició el estudio de una polineuropatía motora aguda.

En el quinto día posoperatorio presentó falla respiratoria hipodinámica que requirió intubación, y una crisis hipertensiva que se manejó con un beta-bloqueador. La orina se tornó oscura al exponerse a la luz solar. Se solicitaron estudios de ácido aminolevulínico y porfobilinógeno en orina, para comprobar una porfiria.

En el séptimo día posoperatorio sufrió un estado convulsivo que se manejó con rivotril y gabapentina, y se inició una prueba terapéutica con hematina. La paciente evolucionó lentamente hacia la mejoría, con involución de la cuadriparesia.

Las pruebas se practicaron en Medellín y los resultados tomaron una semana, confirmando diagnóstico clínico de porfiria intermitente aguda, la cual se trató con hematina endovenosa durante 14 días. La condición clínica y el resultado de los exámenes paraclínicos al egreso fueron satisfactorios, sin déficit ni secuelas neurológicas, con corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y sin leucocitosis en el hemograma.

## Revisión de la literatura

La porfiria es una alteración metabólica en la cual existe una carencia total o parcial de las enzimas involucradas en la síntesis del grupo hem, lo que causa aumento de precursores tóxicos que se depositan en los tejidos y producen los síntomas<sup>(1-5)</sup>.

Se ha estimado una prevalencia de 0 a 5 y hasta 10 por cada 100.000 habitantes<sup>(2, 6)</sup>, con mayor prevalencia en Suecia, Gran Bretaña y España<sup>(7)</sup>. Las mujeres presentan crisis agudas en el 80% de los casos<sup>(8)</sup>. Debido a su baja prevalencia y a sus manifestaciones clínicas similares a las de otras diversas

enfermedades, se conoce como “la gran imitadora”<sup>(9, 10)</sup>, y aparece una enfermedad subdiagnosticada<sup>(11)</sup>.

Existen cuatro subtipos de porfiria que causan ataques agudos: la porfiria intermitente aguda, la porfiria *variegata*, la coproporfiria hereditaria y la porfiria asociada a déficit de la deshidratasa del ácido aminolevulínico (plumboporfiria)<sup>(11-15)</sup>.

Las tres últimas producen ataques agudos asociados con lesiones cutáneas, a diferencia de la porfiria intermitente aguda<sup>(1, 2, 16)</sup>; además, las tres presentan crisis neurovisceral, aunque menos graves y de presentación menos común<sup>(15)</sup>.

Los ataques agudos son raros antes de la pubertad, son más comunes en personas en la tercera década de la vida y es más frecuente que se presenten en mujeres<sup>(2, 17-20)</sup>.

La porfiria intermitente aguda es la más común de las porfirias agudas. Es de transmisión genética autosómica recesiva<sup>(2, 10)</sup>, que produce una reducción del 50% en la actividad de la porfobilinógeno (PBG) deaminasa<sup>(13)</sup>.

El síntoma más común es el dolor abdominal, que puede tener una presentación clínica indistinguible de un abdomen agudo quirúrgico. Puede estar acompañado de manifestaciones psiquiátricas, debilidad muscular, miopatía de predominio proximal que puede progresar a cuadriparesia y falla respiratoria, e inclusive, puede simular la presentación clínica de un síndrome de Guillan-Barré<sup>(1, 2, 9, 14, 19, 21-29)</sup>.

Otros síntomas que pueden presentarse son náuseas, vómito, hipertensión arterial, taquicardia, hiponatremia secundaria a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e hipoestesis en guante o bota<sup>(10, 20, 29)</sup>.

### Fisiopatología

Aunque la fisiopatología de los síntomas se encuentra aún en estudio, se cree que durante la crisis aguda de porfiria, los precursores son liberados desde

el hígado en forma refleja al estímulo para la síntesis de grupo hem, causando neurotoxicidad mediada por depósitos de ácido aminolevulínico y porfobilinógeno, que además bloquean la unión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que media la inhibición del dolor<sup>(14, 15)</sup>. El sistema nervioso periférico no tiene barrera protectora, lo cual lo hace más sensible al daño por estos precursores tóxicos<sup>(2, 10, 15, 22)</sup>.

En el sistema nervioso central, ocurre un fenómeno parecido en las zonas desprovistas de la protección de la barrera hematoencefálica, como el hipotálamo y el área límbica, las cuales son sensibles al depósito, el daño y la alteración funcional durante las crisis agudas<sup>(10, 22, 30-34)</sup>.

La deficiencia de hem en el tejido neural puede llevar a deficiencias de enzimas hemoproteicas, como el citocromo P450 y la sintetasa del óxido nítrico, que son esenciales para el óptimo funcionamiento neuronal.

En el defecto génico, se han descrito hasta 100 mutaciones en la codificación para la deaminasa de porfobilinógeno, localizada en el brazo largo del cromosoma 11<sup>(15)</sup>.

### Factores desencadenantes

Los ataques agudos son desencadenados por exposición a factores extrínsecos o intrínsecos que tienen como fin la estimulación en la producción del grupo hem<sup>(15, 34, 35)</sup>. Entre ellos, se encuentran los listados en la tabla 1.

*Medicamentos:* por inducción del citocromo P450, destrucción del hem inducido por “sustancias suicidas” producidas por el citocromo P450 o inhibición de la síntesis de hem.

*Hormonas:* la presencia de ataques en el periodo premenstrual se debe, posiblemente, a estrógenos endógenos, aunque se desconoce el mecanismo; se contraindica el uso de anticonceptivos orales.

*Ayuno:* induce la hemoxigenasa, que disminuye la concentración del hem hepático, aumentando la ALA sintetasa; por esta razón, parte del tratamiento es el alto consumo calórico.

TABLA 1  
Factores desencadenantes de ataques agudos de porfiria

Medicamentos	Barbitúricos Estrógenos Rifampicina Sulfonamidas Metildopa Danazol Diazepam Fenitoína Carbamacepina Tetraciclinas Sulfonil-ureas Algunos antihistamínicos
Tabaquismo	
Alcohol	
Sustancias ilícitas	Marihuana Éxtasis Anfetaminas Cocaína
Infección	
Estrés físico o psicológico	Cirugía Fiebre
Factores cíclicos	Síndrome premenstrual

*Alcohol:* inducción de citocromo P450.

*Infección:* se asocia a una baja ingestión calórica y por farmacocinética antibiótica específica; además, la fiebre induce la hemoxigenasa.

*Cigarrillo:* induce el citocromo P450.

### Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de porfiria, es necesario confirmar el diagnóstico bioquímico. En el caso de la porfiria aguda intermitente, existe una alteración en la enzima que cataliza el paso de porfobilinógeno a hidroximetilbilina, lo que ocasiona un aumento de sus precursores: el porfobilinógeno y el ácido aminolevulínico <sup>(6, 25)</sup>.

El diagnóstico se hace mediante la medición de porfobilinógeno, ácido aminolevulínico o uroporfirina, en la orina recolectada en 24 horas <sup>(15, 35)</sup>.

Otra ayuda diagnóstica poco específica, pero menos sofisticada, es exponer la orina a la luz solar para evidenciar el cambio a hacia un color oscuro <sup>(6, 24, 28, 36-38)</sup>.

También, es útil la identificación de la mutación en el ADN en una muestra de sangre periférica, aunque teniendo en cuenta que en 5% de los pacientes, el defecto enzimático se expresa en el hígado y no en los eritrocitos <sup>(15)</sup>.

### Manejo durante la crisis aguda

El tratamiento se debe iniciar en el momento en que haya sospecha clínica, eliminando el factor desencadenante de la crisis (infección, medicamentos, etc.) y administrando hematina (análogo sintético del grupo hem) <sup>(6, 25, 27)</sup>.

El tratamiento sintomático se basa en lo siguiente:

- líquidos intravenosos y ondansetrón, en caso de vómito;
- garantizar el aporte calórico oral o parenteral (dextrosa);
- opioides para el dolor;
- colocación de sonda vesical, si hay disminución de la función del esfínter;
- betabloqueadores, en caso de taquicardia, hipertensión o arritmias;
- lactulosa, para tratar el estreñimiento;
- fisioterapia temprana, para la polineuropatía motora;
- terapia de lenguaje y sonda nasointestinal, si hay paresia bulbar, la cual es de pobre pronóstico;
- restricción hídrica y corrección adecuada, en caso de hiponatremia;
- medicamentos específicos, como clonazepam, gabapentina y sulfato de magnesio, en casos de psicosis, convulsiones, vómito, insomnio, ansiedad y depresión <sup>(16, 27, 35, 37, 39-43)</sup>.

Ya hay reportes que describen el uso de hemina parenteral, la cual inhibe la ALA sintetasa de tipo 1, que disminuye la excreción urinaria de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico, y produce mejoría clínica dentro de los primeros cinco días de tratamiento <sup>(35)</sup>.

Es necesario hacer una tamización familiar y hay que evitar los factores desencadenantes ya descritos previamente.

### Discusión

La porfiria es una de las causas de dolor abdominal no quirúrgico que un cirujano debe tener en cuenta al momento de evaluar un paciente con dolor abdominal atípico; aunque su incidencia y prevalencia son muy bajas, no se debe subestimar. Hay ciertos signos y síntomas que deben orientar al médico hacia el diagnóstico (tabla 2).

Dadas las múltiples formas de presentación de la enfermedad y la variedad de los síntomas, que en esta paciente en particular fueron muy floridos, el diagnóstico se realizó en forma tardía y al iniciar el tratamiento, su estado clínico estaba en una etapa avanzada.

La posibilidad de recuperación total de esta paciente es muy baja, pues en ella se presentan varios criterios de mal pronóstico, como son la polineuropatía grave, la falla respiratoria hipodinámica, las convulsiones y el diagnóstico tardío.

TABLA 2  
*Manifestaciones clínicas en crisis agudas presentadas por la paciente*

	Sí	No
Neuropatía autonómica	*	
Dolor abdominal	*	
Taquicardia	*	
Hipertensión arterial sistémica	*	
Estreñimiento	*	
Vómito		*
Función anormal de esfínteres		*
Diarrea		*
Arritmia		*
Neuropatía motora-alteraciones sensitivas		*
Dolor	*	
Parestesias	*	
Debilidad muscular	*	
Falla respiratoria hipodinámica		*
Alteración de pares craneales (disartria, disfagia, disfonía)		*
Parálisis facial	*	
Alteraciones del sistema nervioso central		
Cambios mentales		
Insomnio		*
Ansiedad	*	
Depresión		*
Alucinaciones	*	
Convulsiones	*	
Alteración del estado de conciencia	*	
Respuesta plantar extensora	*	
Alteraciones metabólicas		
Orina oscura, roja	*	
Hepatopatía		*
Hiponatremia	*	

## Acute intermittent porphyria and the surgeon: a diagnostic challenge. Case report and literature review

### Abstract

*Acute porphyria is an uncommon cause of non surgical acute abdomen. Important is the fact that any surgical intervention could set off an acute attack in particular cases, when the patient has genetical predisposition.*

*We present a case of an acute attack of Intermittent Acute Porphyria triggered by an appendectomy. The patient developed the typical syndrome during the postoperative period, including the abdominal symptoms that imitate an acute abdomen that required a non-therapeutic laparotomy*

**Key words:** porphyrias; porphyria, acute intermittent; aminolevulinic acid; porphobilinogen; abdominal pain; abdomen, acute.

## Referencias

- ALBERS JW, FINK JK. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve*. 2004;30:410-22.
- 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.
- ANDERSON KE, COLLINS S. Open-label study of hemin for acute porphyria: Clinical practice implications. *Am J Med*. 2006;119:801.
- ARMAS R, WOLFF C, KRAUSE P, CHANÁ P, PARRAGUEZ A, SOTO J. The hepatic porphyrias: Experience with 105 cases. *Rev Med Chil*. 1992;120:259-66.
- LATORRE G, MUNOZ A. Porfiria intermitente aguda: Hospital Universitario San Vicente de Paúl (1974-1987). *Acta Méd Colomb*. 1988;13:443-51.
- LECHA M, HERRERO C, OZALLA D. Diagnosis and treatment of the hepatic porphyrias. *Dermatol Ther*. 2003;16:65-72.
- GÁSQUEZ I, LUJÁN K, CHORDÁ J, TOUZÓN C. Porfiria intermitente aguda en la región de Murcia. *Neurología*. 1993;8:99-104.
- MORALES X, WOLFF C, LEAL T, MONTAÑA N, ARMAS-MERINO R. Porphyric crisis: experience of 30 episodes. *Medicina (Buenos Aires)*. 1999;59:23-7.
- JAMES MF, HIFT RJ. Porphyrias. *Br J Anaesth*. 2000;85:143-53.
- LEVIN KH. Variants and mimics of Guillain-Barré Syndrome. *Neurologist*. 2004;10:61-74.
- KAUPPINEN R. Porphyrias. *Lancet*. 2005;365:241-54.
- NERI S, PULVIRENTI D, AIKATERINI T. A case of acute abdomen for the internist. *Intern Emerg Med*. 2006;1:252-4.
- PUY H, DEYBACH JC, LAMORIL J, ROBREAU AM, DA SILVA V, GOUYA L, GRANSCHAMP B, NORDMANN Y. Molecular epidemiology and diagnosis of PDG deaminase gene defect in acute intermittent porphyria. *Am J Hum Genet*. 1997;60:1373-83.
- SCARLETT YV, BRENNER DA. Porphyrias. *Journal Clinics of Gastroenterology*. 1998;27:192-8.
- HERRICK A, MCCOLL K. Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:235-49.
- CRIMLISK HL. The little imitator -porphyria: A neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:319-28.
- ARGÜELLO M, VERGARA I, MORA MC, LASTRA G, OSPINA JE, YUNIS E, *et al*. Porfiria intermitente aguda estudio de 23 casos. *Acta Méd Colomb*. 1978;3:217-39.
- ARMAS R, WOLFF C, KRAUSE P. El tratamiento de las porfirias. *Boletín del Hospital San Juan de Dios*. 1993;40:205-9.
- LAM J, LOYOLA ME, CONTRERAS L. High lipase level in a patient with porphyria crisis: cause of confusion with acute pancreatitis. *Rev Med Chil*. 1996;124:1273-4.
- LATORRE G, MUÑOZ A. Porfiria intermitente aguda. *Acta Méd Colomb*. 1988;13:443-51.
- BANDRES MP, PAMO OG. Porfiria intermitente aguda en el Hospital Arzobispo Loayza de Lima (1983-1994). Un reporte de 14 casos.
- BUSTAMANTE M, MOLL JL, SARRION JV, BERENQUER J. Porfiria intermitente aguda: una posible causa de dolor abdominal. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:497-500.
- CONTRERAS-ZÚÑIGA E, ZULUAGA-MARTÍNEZ SX. Porfiria y embarazo: descripción de un caso clínico. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2006;57:216-8.
- KALMAN DR, BONKOVSKY HL. Management of acute attacks in the porphyrias. *Clin Dermatol*. 1998;16:299-306.
- MENDOZA F, PAREJA J, ZAMBRANO R. Porfiria hepática con manifestaciones neurológicas. *Acta Méd Colomb*. 1995;20:248-50.
- OWUSU SK, ASAMOAH EO, OFORI-DARKO VA. Acute intermittent [corrected] porphyria. An often forgotten diagnosis in acute abdomen. *West Afr J Med*. 1992;11:162-4.
- PAZ JA, VERGARA MI, ROMERO AA, RODRÍGUEZ J. Porfiria intermitente aguda, presentación de un caso en la Fundación Cardio Infantil, Bogotá. *Acta Neurológica Colombiana*. 2004;20:203-5.
- SASSA S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria. *Blood Rev*. 1996;10:53-8.
- GÓMEZ JA, CAMPOS J, PÉREZ JL, PÉREZ MJ, RABADAN F. Porfiria, diagnóstico diferencial del dolor abdominal. *An Med Interna*. 2003;20:327-8.
- ELDER GH, HIFT RJ. Treatment of acute porphyria. *Hosp Med*. 2001;62:422-5.
- THADANI H, DEACON A, PETERS T. Diagnosis and management of porphyria. *Br Med J*. 2000;320:1647-51.
- HIFT RJ, MEISSNER PN, KIRSCH RE. The clinical diagnosis, prevention and management of the hepatic porphyrias. *Trop Gastroenterol*. 1997;18:41-4.
- KAUPPINEN R, TIMONEN K, MUSTAJOKI P. Treatment of the porphyrias. *Ann Med*. 1994;26:31-8.
- GROSS U, HOFFMANN GF, DOSS MO. Erythropoietic and hepatic porphyrias. *Journal of Inheritance Metabolic Disease*. 2000;23:641-57.
- PUY H, GOUYA L, DEYBACH JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375:924-37.
- KRAUSS GL, SIMMONS-O'BRIEN E, CAMPBELL M. Successful treatment of seizures and porphyria with gabapentin. *Neurology*. 1995;45:594-5.
- LAGARTERA L, FONTANELLAS A, MUÑOZ-RIBERO MC, NAVARRO S, ENRÍQUEZ R. Laboratory approximation to the diagnosis and typification of porphyria. *An Med Interna*. 2000;17:609-13.
- PLAZA M, OLIVARES O, BERRIOS R, CRUZ-COKE R. Acute Intermittent Porphyria. *Rev Med Chil*. 1963;91:853-9.

39. ARMAS-MERINO R, WOLFF C, SOTO JR, JIRÓN MI, CARRIÓN Y, PARRAGUEZ A, *et al.* Differential diagnosis of various porphyrias. Experience with 28 cases. *Rev Med Chil.* 1986;114:315-20.
40. BADMINTON MN, ELDER GH. Management of acute and cutaneous porphyries. *Int J Clin Pract.* 2002;56:272-8.
41. BONKOVSKY HL, BARNARD GF. Diagnosis of porphyric syndromes: A practical approach in the era of molecular biology. *Semin Liver Dis.* 1998;18:57-65.
42. ELDER GH, HIFT RJ, MEISSNER PN. The acute porphyries. *Lancet.* 1997;349:1613-7
43. GÓMEZ JA, CAMPOS J, PÉREZ JL, PÉREZ MJ, RABADÁN F. El estado actual de la porfiria intermitente aguda en la región de Murcia. *Rev Neurol.* 2004;38:895-6.

Correspondencia: LILIAN TORREGROSA, MD  
Correo electrónico:  
lilian.torregrosa@javeriana.edu.co  
Bogotá