

Una causa olvidada de dolor abdominal recurrente: reporte de caso

A Forgotten Cause of Recurrent Abdominal Pain: Case Report

Carlos Mauricio Martínez-Montalvo,^{1*} David José Ramírez-Daza,² Laura Catalina Gutiérrez-Rueda,³ David Felipe Olarte-Parra,⁴ Laura Otálora-González.⁴

ACCESO ABIERTO

Citación:

Martínez-Montalvo CM, Ramírez-Daza DJ, Gutiérrez-Rueda LC, Olarte-Parra DF, Otálora-González L. Una causa olvidada de dolor abdominal recurrente: reporte de caso. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2024;39(3):344-349. <https://doi.org/10.22516/25007440.1110>

¹ Médico internista, Universidad del Rosario. *Fellow* en Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Médico general, Hospital San Juan de Dios. Ituango, Antioquia, Colombia.

² Médico Internista, Universidad del Rosario. Fundación Cardioinfantil, La Cardio. Bogotá, Colombia.

³ Médico Internista, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia.

⁴ Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Carlos Mauricio Martínez-Montalvo. carlitos220792@gmail.com

Fecha recibido: 21/07/2023

Fecha aceptado: 25/09/2024



Resumen

Introducción: las porfirias son trastornos enzimáticos de la síntesis del hemo. Las porfirias hepáticas agudas (PHA) se presentan con síntomas neurovisceral agudos, como dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, debilidad muscular, neuropatía, taquicardia e hipertensión. La deficiencia de ácido 5-aminolevulínico deshidratasa (ALAD) es un trastorno autosómico recesivo raro que provoca poca o ninguna elevación de porfobilinógeno, pero eleva el ácido 5-aminolevulínico y la coproporfirina III urinaria. No hay registros de este tipo de porfiria en Colombia. En la fase aguda requiere manejo integral, desde hemoterapia hasta trasplante hepático. **Presentación del caso:** hombre de 24 años sin antecedentes que cursaba con un cuadro recurrente y agudizado de dolor abdominal asociado a cambios en la coloración en la orina, lesiones cutáneas, deposiciones diarreicas y distermias. Dentro de su abordaje con paraclínicos previos se descartaron causas de dolor abdominal recurrente iniciales, con porfobilinógeno negativo, y se completó el estudio con 5-aminolevulínico elevado, lo que configuró la clínica de porfiria por ALAD, con mejoría ante la hemoterapia y remisión de lesión renal aguda. Se documentó el distractor asociado posible de nefritis intersticial y manifestaciones en la piel derivadas del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). **Conclusiones:** se debe considerar la porfiria por ALAD y todas las porfirias hepáticas agudas en cualquier paciente que presente recurrencia inexplicable de dolor abdominal grave y neuropatía. A pesar de su relativa rareza y complejidad, la mayoría de las porfirias se pueden definir y diagnosticar fácilmente. Una de las causas más frecuentes en el retraso diagnóstico radica en no considerar este diagnóstico en los diferenciales de manera oportuna. Aún falta mucho por conocer de la porfiria por ALAD.

Palabras clave

Porfiria hepática, hemina, dolor abdominal.

Abstract

Introduction: Porphyrias are enzymatic disorders of heme synthesis. Acute hepatic porphyrias (AHP) presents with acute neurovisceral symptoms such as abdominal pain, nausea, vomiting, constipation, muscle weakness, neuropathy, tachycardia, and hypertension. 5-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) deficiency is a rare autosomal recessive disorder that results in little or no elevation of porphobilinogen but elevates urinary 5-aminolevulinic acid and coproporphyrin III. There are no records of this type of porphyria in Colombia. Acute management requires comprehensive care, ranging from hemotherapy to liver transplantation. **Case Presentation:** A 24-year-old man with no prior medical history presented with a recurrent and acute episode of abdominal pain associated with changes in urine color, skin lesions, diarrhea, and dysregulation of body temperature. Initial paraclinical workup ruled out common causes of recurrent abdominal pain, with a negative porphobilinogen test, but further testing revealed elevated 5-aminolevulinic acid, confirming the diagnosis of ALAD porphyria. The patient showed improvement with hemotherapy and remission of acute kidney injury. A possible distractor associated with interstitial nephritis and skin manifestations related to nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use was documented. **Conclusions:** ALAD porphyria and all acute hepatic porphyrias should be considered in any patient presenting with unexplained recurrent severe abdominal pain and neuropathy. Despite their relative rarity and complexity, most porphyrias can be easily defined and diagnosed. A common cause of diagnostic delay is the failure to consider porphyria in the differential diagnosis on time. There is still much to learn about ALAD porphyria.

Keywords

Hepatic porphyria, hemina, abdominal pain.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son trastornos de la síntesis del hemo que implican defectos enzimáticos, ya sean heredados o adquiridos, lo que resulta en una sobreproducción de sus precursores^(1,2). El hemo es una molécula esencial que lleva a cabo una amplia gama de funciones necesarias para la vida aeróbica como cofactor de hemoproteínas^(3,4).

Las porfirias se han agrupado en porfirias hepáticas agudas (PHA) y fotosensibles. Las primeras se deben a la sobreproducción hepática de precursores de porfirinas, el ácido aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG), e incluyen porfiria aguda intermitente (PAI), porfiria variegata (PV), coproporfiria hereditaria (CPH) y porfiria por ácido 5-aminolevulínico deshidratasa (ALAD). Las manifestaciones clínicas son síntomas neurovisceral agudos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, debilidad muscular, neuropatía, taquicardia e hipertensión⁽⁵⁾. Las PHA sintomáticas afectan aproximadamente a 1 de cada 100.000 pacientes; no obstante, se estima un retraso en el diagnóstico de más de 15 años desde la presentación inicial⁽⁵⁾.

La deficiencia de ALAD es un trastorno autosómico recesivo raro (solo 8 casos documentados en todo el mundo) en el que la actividad enzimática es inferior al 3% de lo normal^(6,7), lo que provoca poca o nula elevación de PBG, pero eleva notablemente el ALA y la coproporfirina III urinaria⁽⁷⁾. No hay registros de este tipo de porfiria en Colombia.

El enfoque inicial de un cuadro de porfiria en fase aguda es un manejo multidisciplinario con un escenario variado, desde la hospitalización hasta la unidad de cuidados intensivos, condicionado por la gravedad de presentación. Los pilares de manejo son inicialmente evitar factores desencadenantes, hacer administración calórica y, a menudo, la realización de hemoterapia^(5,8), y como última opción se encuentra el trasplante de hígado⁽⁸⁾. Trae complicaciones a largo plazo, como enfermedad hepática (cirrosis y carcinoma hepatocelular), hipertensión arterial y enfermedad renal crónica.

Se presenta un caso de un fenotipo clínico de porfiria por déficit de ALAD con historia de cambios de coloración de la orina y dolor abdominal recurrente, en quien se desvió su abordaje inicial por una interpretación de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna, además de unos distractores de manifestaciones cutáneas y nefritis intersticial posiblemente asociada a la ingesta del paciente de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por el control de síntomas. No se cuenta con mutación debido a la no continuidad del manejo por parte del paciente, pero se aporta a la literatura en un abordaje de pruebas y revisión de la misma.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 24 años sin antecedentes médicos, toxicológicos, familiares o perinatales de importancia. Consultó por un cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en epigastralgia y lumbalgia bilateral, tipo punzada, de fuerte intensidad, 10/10 en la escala visual analógica (EVA), asociadas a cambios en la coloración en la orina (**Figura 1**), lesiones cutáneas pruriginosas, deposiciones líquidas, episodios eméticos y alza térmica cuantificada en 38,7 °C.



Figura 1. Cambios en la coloración de la orina presentados por el paciente. Fuente: archivo de los autores.

En el abordaje inicial se registraron signos vitales dentro de la normalidad, dolor a la palpación abdominal difusa, sin masas, megalias o irritación peritoneal. Hubo evidencia de lesiones pruriginosas tipo placas eritemato-edematosas con palidez central de predominio en los miembros superiores y el tronco (**Figura 2**).

Dentro de los paraclínicos iniciales se documentó la elevación de azoados, compatible con lesión renal aguda (LRA) KDIGO III, elevación discreta de deshidrogenasa láctica (**Tabla 1**) y aumento difuso de la ecogenicidad hepática mediante ecografía abdominal.

Ulteriormente, en el reinterrogatorio refirió seguimiento ambulatorio por un cuadro de dolor abdominal recurrente cada tres meses, por el que se había automedicado con N-metil bromuro de hioscina y diclofenaco sin mejo-



Figura 2. Lesiones cutáneas pruriginosas tipo placas eritemato-edematosas con palidez central de predominio en los miembros superiores y el tronco. Fuente: archivo de los autores.

ría clínica, este último con un aumento del consumo los últimos cuatro días en dosis de 300-400 mg/día aproximadamente. Los estudios ambulatorios presentaron imágenes abdominales sin alteraciones, PBG normal, perfil autoinmune negativo, perfil infeccioso incluidos el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatotropos y reagina plasmática rápida (RPR) negativos; electroforesis e inmunofijación negativas, pero con clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en las poblaciones de monocitos de 12,9%, granulocitos de 12,5% y eritroides de 1,2% por citometría de flujo. Por lo anterior, ante el dolor abdominal, la LRA y el cambio de coloración en la orina, se consideró un episodio de HPN con episodio trombótico abdominal-renal secundario como impresión diagnóstica. No obstante, esta fue descartada debido a la no significancia clínica de clonas de HPN bajas, y sin fenotipo clínico de la enfermedad.

Ante la persistencia de la lesión renal sin criterios de urgencia dialítica, pero con compromiso de densidad urinaria y poliuria, se decidió tomar una biopsia renal cuyo reporte de histopatología mostró una nefritis tubulointersticial sin compromiso glomerular y sin cronicidad. El paciente con evolución estacionaria persistió con sintomatología de dolor visceral limitante asociado con somnolencia y neuropatía debidas a las disestesias en las extremi-

dades y la lengua. Dado el cuadro temporal intermitente, además de referir una asociación causal con estrés físico y emocional, e ingesta de alcohol, se decidió ampliar los estudios intrahospitalarios, y se obtuvieron reportes del ALAD en orina elevado, porfobilinógeno dentro de la normalidad y porfirinas tomadas de 24 horas en orina elevadas. Se consideró un cuadro clínico compatible con un fenotipo probable de porfiria ALAD, por lo cual se inició el tratamiento con solución dextrosada y posteriormente con hemina humana 4 mg/kg/día (260 mg) en infusión durante 3 días. Se evidenció mejoría tanto en los síntomas referidos como en los paraclínicos de control, entre ellos se observó el descenso gradual de azoados.

En la interpretación clínica de las manifestaciones cutáneas, estas se relacionaron con una posible toxicidad en la piel por AINE, o agente infeccioso gastrointestinal tratada por cinco días con ampicilina-sulbactam; sin embargo, ante la resolución espontánea 24 horas después del ingreso no se consideró la toma de biopsia. El paciente no continuó en seguimiento y por trámites administrativos no se logró realizar el panel de mutación para confirmar el tipo de porfiria, por lo cual se abordó como un posible fenotipo de porfiria ALAD con distractores iniciales, sin fenotipo de HPN y con complicaciones por el abuso en el consumo de AINE.

Tabla 1. Reporte de laboratorios

Paraclínicos	Valores del paciente	Valores de referencia	Unidad de medida
Deshidrogenasa láctica	510,31	120-246	U/L
Cloro	102	98-107	mmol/L
Sodio	137	136-145	mmol/L
Potasio	4,32	3,5-5,1	mmol/L
Tiempo de protrombina	10,50	9,9-11,8	s
INR	0,98	0,90-1,15	mg/dL
Tiempo parcial de protromboplastina	28,7	25,0-31,3	s
Nitrógeno ureico	55,52	9-23	mg/dL
Fosfatasa alcalina	94,84	46-116	U/L
Glucosa	71	74-106	mg/dL
Bilirrubina total	0,61	0,3-1,2	mg/dL
Bilirrubina directa	0,24	0-10	mg/dL
Bilirrubina indirecta	0,37		mg/dL
Transaminasa glutámico-oxalacética	27,95	<34	
Creatinina	11,24	0,6-1,1	
Haptoglobina	138,9	40-280	
Hormona paratiroidea	200,1	18,5-88	
Anticuerpos antinucleares	Negativo		
Anticuerpos anti-ADN	Negativo		
Hepatitis B	<0,10	0-50	
Hepatitis C anticuerpo	0,08	0-1,0	
VIH 1/2 anticuerpos	Negativo		
Cardiolipinas anticuerpos IgM	10,543	<20	
Cardiolipinas anticuerpos IgG	1,927	<20	
β_2 glicoproteína IgM	6,537	0-20	
β_2 glicoproteína IgG	1,927	0-20	
Mieloperoxidasa	1,6	<20	
ácido δ -aminolevulínico	14,1	1-7	

ADN: ácido desoxirribonucleico; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; INR: índice internacional normalizado; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Tabla elaborada por los autores.

DISCUSIÓN

Las PHA son infrecuentes, con prevalencias estimadas en 5/100.000⁽³⁾; de estas, la ocasionada por deficiencia de ALAD es la más rara, con ocho casos registrados en la literatura, y es el tipo de porfiria menos comprendido⁽⁸⁾, sin reportes de casos en Colombia. El gen ALAD está ubicado en el cromosoma 9q34 y cataliza dos moléculas de ALA para formar un PBG⁽⁸⁾; su mutación, trastorno autosómico recesivo, ocasiona una actividad enzimática menor del 10%. Todas las personas afectadas por esta mutación tienen una enfermedad grave, que comienza temprano en la vida⁽³⁾, y todos los casos reportados son del sexo masculino, como en el caso de este paciente, que cursa con sintomatología intermitente desde los 13 años de edad.

Clínicamente, las PHA se presentan con dolor abdominal intermitente, progresivo, tipo cólico, irradiado a la región lumbar y las extremidades, además de náuseas, vómitos, cambios en la coloración de la orina y estreñimiento^(5,6); aunque en ocasiones se presenta con diarrea⁽⁸⁾, como en este caso. El ALA, PBG y otros precursores del hemo hepático pueden cruzar la barrera hematoencefálica ejerciendo efectos agonistas y antagonistas del receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central y periférico, lo que ocasiona delirio, confusión, neuropatías, debilidad muscular, convulsiones, tetraparesia y paro respiratorio^(3,5). En el examen físico pueden encontrarse taquicardia e hipertensión debido a la hiperactividad simpática de los ataques agudos^(6,7). Estos últimos pueden estar asociados con hiponatremia e hipomagnesemia debido a una combinación de hipovolemia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Al ser una patología con penetrancia incompleta, deben estar presentes factores desencadenantes como el exceso de alcohol, tabaquismo, drogas, ayuno o inanición, probablemente actuando directamente, lo que promueve el alza del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para sintetizar la enzima ALA sintasa-1 hepática (ALAS1), limitante en la producción del hemo, de modo que se crea un círculo vicioso⁽³⁾.

Por una parte, la enfermedad renal asociada a porfiria puede ocurrir en el 59% de los pacientes, disminuyendo anualmente la tasa de filtración glomerular aproximadamente 1 mL/min por 1,73 m². La literatura propone como causas el estrés del retículo endoplásmico mediado por ALA y PBG, apoptosis y cambios fenotípicos epiteliales en las células tubulares proximales que conducen a lesión renal, además de la acción de una variante del transportador de péptidos humanos 2 expresado por las células tubulares proximales que median la reabsorción de ALA⁽³⁾. Por el deterioro de la función renal, al paciente se le realizó una biopsia renal que reportó nefritis tubulointersticial, la cual

se considera multifactorial: el efecto de la porfiria aunado principalmente al uso crónico de los AINE con su aumento de consumo previo al ingreso. Por otra parte, las enzimas hepáticas pueden estar elevadas en el 13% de los pacientes con ataques agudos, aunque se han informado casos de cirrosis, la causa de la elevación de las enzimas hepáticas y la fibrosis hepática no está bien definida y, por tanto, las enzimas hepáticas anormales deben impulsar la investigación diagnóstica de etiologías alternativas⁽⁶⁾.

El diagnóstico de PHA sintomáticas requiere pruebas bioquímicas, ALA y PBG significativamente elevados en la orina o el plasma, excepto en la porfiria ALAD, en la que los niveles de PBG no sufren elevación significativa^(5,8), como ocurrió con el paciente del presente caso. Es importante señalar que, debido a que el ALA y la PBG son precursores de porfirinas, no se incluyen en las pruebas de porfirinas. Una vez que las pruebas bioquímicas indican porfiria por ALAD, la confirmación puede establecerse mediante pruebas genéticas con la secuenciación del gen; no obstante, no se recomiendan para la detección inicial⁽⁶⁾ ya que no son necesarias para el diagnóstico⁽⁹⁾, pero sí tienen utilidad en estudios familiares y en la identificación de mutaciones previamente desconocidas⁽⁹⁾. El elemento distractor al momento del diagnóstico del paciente fue, por una parte, el antecedente de hemoglobinuria paroxística nocturna; sin embargo, en el reporte de la citometría de flujo presentaba clonas positivas para la enfermedad, pero de baja calidad y sin un fenotipo clínico de la enfermedad, lo cual disminuía la probabilidad de dicho diagnóstico. Por otra parte, las manifestaciones cutáneas interpretadas como posible toxicidad por AINE fue un distractor adicional para no considerar inicialmente la porfiria por ALAD.

El manejo agudo requiere evitar estrictamente los fármacos porfirinógenos y factores desencadenantes (enfermedades o infecciones agudas, estrés físico o psicológico, ingesta excesiva de alcohol, consumo de tabaco), monitorización en cuidados intensivos, apoyo calórico (300 gramos de glucosa/día), analgesia efectiva, corrección de electrolitos y, a menudo, hemoterapia^(5,6). Con la administración intravenosa temprana de hemo, los pacientes comienzan a mejorar dentro de las 48 horas ya que disminuye la expresión de ALAS1^(4,5). La fase aguda puede estar asociada con hiponatremia e hipomagnesemia debido a una combinación de hipovolemia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. En el contexto de convulsiones por PHA, el uso de benzodiazepinas es un grupo posiblemente seguro, y el levetiracetam se considera un grupo seguro⁽⁶⁾. Para casos difíciles, en el arsenal terapéutico se tienen en cuenta medicamentos como givosirán, que es un ARN de

interferencia pequeño que neutraliza el exceso de ARNm de ALAS1 en los hepatocitos, y como última opción, el trasplante hepático⁽⁵⁾.

Como diagnóstico diferencial se deben descartar las otras PHA (mediante la medición de PBG), intoxicación por plomo y la tirosinemia hereditaria tipo 1. En este caso, se descartó la intoxicación por plomo dada la ausencia de anemia, punteado basófilo de eritrocitos en la frotis de sangre y presencia de línea de plomo (pigmentación azulada en la línea de la encía y los dientes), asociado a un interrogatorio detallado para la exposición al mismo⁽⁵⁾.

Actualmente, las PHA se consideran una condición crónica con un impacto negativo en la salud física y emocional que conduce a una baja calidad de vida⁽⁴⁾, presentan mayor riesgo de complicaciones a largo plazo incluido el carcinoma hepatocelular (CHC) y la enfermedad renal crónica⁽⁶⁾, por lo que se requiere un tamizaje anual de las mismas.

CONCLUSIONES

Es importante reconocer el fenotipo clínico para realizar una adecuada interpretación de las pruebas en porfiria, e incluso si son negativas, se debe pasar al siguiente escalón para considerar un posible fenotipo, como lo es la porfiria ALAD. El impacto de las manifestaciones neuroviscerales lleva concomitantemente el consumo de medicamentos analgésicos que pueden causar toxicidad y siempre debe ser considerada en los pacientes con estas condiciones. A pesar de su relativa rareza y complejidad, la mayoría de las porfirias se pueden definir y diagnosticar fácilmente. Una de las causas más frecuentes en el retraso diagnóstico radica en no considerar esta entidad en los diferenciales de manera oportuna. Aún falta mucho por conocer de la porfiria por ALAD.

Aprobación ética y consentimiento para participar

Este informe fue aprobado por el paciente y la familia.

Consentimiento para publicación

Se tomó el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este informe de caso y las imágenes que lo acompañan.

Disponibilidad de datos y materiales

El intercambio de datos no es aplicable a este artículo ya que no se generaron ni analizaron conjuntos de datos durante el estudio actual.

Conflictos de interés

Los autores no declararon conflictos de interés.

Fuente de financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero.

Contribuciones de los autores

Todos analizaron e interpretaron los datos del paciente, escribieron el manuscrito, analizaron e interpretaron la imagen y contribuyeron a la preparación del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

REFERENCIAS

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377(9):862–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608634>
2. Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A, Köhnlein M, Stölzel U, Meisel A. Acute porphyrias - A neurological perspective. *Brain Behav*. 2021;11(11):e2389. <https://doi.org/10.1002/brb3.2389>
3. Bonkovsky HL, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). *Mol Genet Metab*. 2019;128(3):213–8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.03.002>
4. de Souza PVS, Badia BML, Farias IB, Pinto WBVR, Oliveira ASB. Acute Hepatic Porphyria: Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. *Front Neurosci*. 2021;15:715523. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.715523>
5. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology*. 2019;157(2):365–381.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.050>
6. Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, Balwani M. AGA clinical practice update on diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: Expert review. *Gastroenterology*. 2023;164(3):484–91. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.11.034>
7. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute hepatic porphyrias: Review and recent progress. *Hepatol Commun*. 2019;3(2):193–206. <https://doi.org/10.1002/hep4.1297>
8. Anderson KE, Lobo R, Salazar D, Schloetter M, Spitzer G, White AL, et al. Biochemical diagnosis of acute hepatic porphyria: Updated expert recommendations for primary care physicians. *Am J Med Sci*. 2021;362(2):113–21. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.03.004>
9. Rigor J, Pinto SA, Martins-Mendes D. Porphyrias: A clinically based approach. *Eur J Intern Med*. 2019;67:24–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.014>