



PRESENTACIÓN DE CASO

Trastornos psiquiátricos como debut de porfiria aguda intermitente en un paciente sin historia familiar

Psychiatric disorders as debut of acute intermittent porphyria in a patient with no family history

Osniel González-Hernández¹  , Grettel Borrego-Cordero² , Olga Margarita Agramonte-Llanes³ , Yang Seet Fernández-Sánchez¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", Pinar del Río. Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla", Pinar del Río. Cuba

³Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana. Cuba

Recibido: 2 de marzo de 2022

Aceptado: 20 de junio de 2022

Publicado: 12 de diciembre de 2022

Citar como: González-Hernández O, Borrego-Cordero G, Agramonte-Llanes OM, Fernández-Sánchez YS. Trastornos psiquiátricos como debut de porfiria aguda intermitente en un paciente sin historia familiar. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(6): e5528. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5528>

RESUMEN

Introducción: las porfirias agudas comprenden un grupo de trastornos genéticos en la síntesis del grupo hemo, que pueden comprometer la vida y cuyas manifestaciones clínicas simulan otras enfermedades como: abdomen agudo, neuropatía periférica, trastornos psiquiátricos primarios, entre otras. La demora en el diagnóstico, el que se confirma al demostrar niveles elevados de porfirinas totales en sangre y orina, retarda el inicio del tratamiento específico incrementando la morbimortalidad.

Reporte de caso: se reporta una paciente cuyas manifestaciones clínicas motivaron el planteamiento de varios diagnósticos erróneos, privándola de la terapéutica adecuada y oportuna. Se analizan la clínica, la orientación diagnóstica y terapéutica.

Conclusiones: la porfiria aguda intermitente es poco frecuente pero grave, y debe considerarse en mujeres jóvenes con dolor abdominal agudo no atribuible a otras causas.

Palabras clave: Porfirias; Hemo, Porfobilinógeno.

ABSTRACT

Introduction: acute porphyrias comprise a group of genetic disorders in the synthesis of the heme group, which can compromise life and whose clinical manifestations simulate other diseases such as: acute abdomen, peripheral neuropathy, primary psychiatric disorders, among others.

Case presentation: the delay in diagnosis, which is confirmed by demonstrating elevated levels of total porphyrins in blood and urine, delays the initiation of specific treatment, increasing morbimortality. We report a patient whose clinical manifestations led to several erroneous diagnoses, depriving her of adequate and timely treatment.

Conclusions: the clinical, diagnostic and therapeutic orientation are analyzed. Acute intermittent porphyria is rare but serious, and should be considered in young women with acute abdominal pain not attributable to other causes.

Keywords: Porphyrias; Heme; Porphobilinogen.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son un grupo de enfermedades hereditarias o adquiridas ocasionadas por alteraciones en la actividad de las diversas enzimas que participan en la vía de síntesis del hemo, el grupo prostético crítico para numerosas hemoproteínas como hemoglobina, mioglobina, catalasa y citocromos microsomales b5 y P-450. El término viene de la palabra griega *porphyra*, que significa púrpura. Lo peculiar en la bioquímica es la elevada producción y excreción de compuestos llamados porfirinas, que tienen el color antes mencionado.

Existen siete clases diferentes de porfirias, cada una de ellas con un cuadro clínico particular. Pueden ser agudas y/o cutáneas según la sintomatología clínica asociada. Todas las porfirias agudas producen manifestaciones neurovisceralas similares, independientemente de la enzima afectada. Se clasifican en hepáticas o eritropoyéticas según el órgano en el cual se acumulan, principalmente los intermediarios del metabolismo del hemo. En las porfirias agudas y en la cutánea tarda, el hígado es la principal fuente de la sobreproducción; en la porfiria congénita, lo es la médula ósea y en la protoporfiria eritropoyética las porfirinas se producen en exceso en el hígado y la médula ósea. La porfiria aguda intermitente (PAI) es la más común de las hepáticas agudas (80 % de los casos), son el resultado de una deficiencia de la tercera enzima de la vía, la porfobilinógeno deaminasa.⁽¹⁾

Presenta manifestaciones clínicas que se pueden confundir con otras enfermedades, lo que provoca en ocasiones, un diagnóstico tardío compromete la vida del paciente. La mayoría de los ataques agudos se manifiestan como dolor abdominal, síntomas neurológicos y disfunción del sistema nervioso autónomo. En muchos casos se pueden encontrar alteraciones psiquiátricas que conllevan a un diagnóstico equivocado de desorden psiquiátrico primario. Las crisis de dolor abdominal pueden presentarse con alteraciones neurológicas como convulsiones o compromisos de pares craneales bulbares. Posterior a las crisis recurrentes de dolor abdominal aparecen signos de polineuropatía con parálisis flácida de rápido desarrollo en extremidades superiores e inferiores, se extiende hasta afectar los pares craneales, y que, al comprometer los músculos de la respiración llevan al paciente a una insuficiencia respiratoria, puede necesitar ventilación mecánica. Los dolores y parestesias en las extremidades son comunes y los trastornos objetivos de la sensibilidad suelen estar presentes.

Los ataques agudos de porfiria pueden ser provocados por diversos factores como: medicamentos, alcohol, baja ingesta calórica o ayuno, infecciones, estrés, tabaquismo y cambios en el equilibrio de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual o el embarazo. Todos estos factores inducen la síntesis de hem, ya sea directa o indirectamente, a través de la activación del ácido aminolevulínico (ALA) sintetasa en el hígado, lo que resulta en la acumulación de porfirinas y sus precursores en los tejidos y la circulación. Al ser catalogada como enfermedad rara debido a su baja incidencia, su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica. Se confirma con la realización de estudios bioquímicos, enzimáticos y moleculares.^(2,3)

Con el objetivo de evidenciar estas dificultades en el diagnóstico de la entidad, se reporta el caso de una paciente joven con las manifestaciones típicas de porfiria aguda intermitente que se confundieron con otras patologías y falleció en la sala de cuidados intensivos con un diagnóstico tardío.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 30 años, blanca, con antecedentes patológicos personales y familiares de salud, que acudió en el transcurso de una semana en múltiples ocasiones al policlínico de su área de salud con dolor abdominal tipo cólico recurrente localizado en hipogastrio, asociado a náuseas y vómitos ocasionales, por lo que fue tratada con analgésicos, antieméticos y antiespasmódicos sin lograr mejoría. La persistencia del dolor motivó su ingreso en el servicio de ginecología con la impresión diagnóstica de metroanexitis, donde recibió tratamiento con antibióticos de amplio espectro durante siete días y se retiró el dispositivo intrauterino como posible causa de este proceso. Todos los complementarios realizados, incluso los ultrasonidos abdominales fueron normales.

Una vez egresada persistía el dolor y ya con una evolución de 15 días, se le añadieron convulsiones tónico clónicas, por lo que fue llevada al servicio de emergencias, donde se le administró anticonvulsivante del tipo Diazepam, y una vez controlado este evento agudo, fue trasladada a sala de Medicina Interna para su estudio. Tres días después aparecieron alucinaciones visuales, la paciente refería "ver plumas en su pubis y personas alrededor de ella con dulces de chocolate". Se realizó el estudio del líquido cefalorraquídeo y electroencefalograma que resultaron normales y al descartarse una causa orgánica, se interpretó como una histeria de conversión. Al transcurrir tres semanas del inicio del dolor abdominal comenzó a presentar orina rojiza de tonalidad oscura, cuyo examen citoquímico mostró la presencia de leucocitos (20 a 22 x campo), hematíes (0 x campo), proteínas, bacterias y nitritos negativos sin evidenciarse anomalías en las pruebas de función renal. Las alteraciones del aspecto físico de la orina fueron interpretadas como resultado del aumento en su concentración.

A los 27 días de haber iniciado los síntomas la paciente desarrolló progresivamente un mayor compromiso neurológico con disminución global de la fuerza muscular, lo que motivó su traslado a la unidad de cuidados intensivos. Frente a este cuadro clínico se plantearon diversas posibilidades diagnósticas como síndrome de Guillain-Barré, crisis de miastenia y polineuropatía de origen tóxico. El examen neurológico no evidenció compromiso de pares craneales altos, ni alteración sensitiva. Un segundo estudio del líquido cefalorraquídeo no mostró disociación albúmino-citológica; la electromiografía y la velocidad de conducción nerviosa arrojaron polineuropatía sensitivo motora multifocal de predominio motor sin otros hallazgos. Los hemocultivos y el extendido de sangre periférica fueron normales y en el ecocardiograma no se demostró la presencia de vegetaciones. En el ionograma y la gasometría solo llamó la atención la hiponatremia severa (116 mmol/L) que fue corregida con solución salina.

Evolutivamente presentó insuficiencia respiratoria aguda que requirió intubación y ventilación mecánica asociada con cuadriplejia flácida. El diagnóstico se sospechó sobre la base de las manifestaciones clínicas muy sugestivas presentes en la enferma, y al continuar con las orinas de color rojo violáceo se pensó en neuropatía porfírica, se enviaron entonces muestras a un laboratorio de referencia para su análisis. Mediante espectrofotometría se cuantificaron porfirinas totales en orina con resultado de 1000 nmol/L (valor normal de 20 a 320 nmol/L). El test de Hoesch fue positivo y la prueba cualitativa de Watson Schwarts con el reactivo de Erlich para detectar porfobilinógeno en orina fue positiva con cambio temporal a color rojo cereza, definiéndose el diagnóstico de porfiria aguda. La paciente evolucionó con empeoramiento progresivo a fallo múltiple de órganos hasta su fallecimiento. Los integrantes de su familia fueron estudiados y solo una hermana resultó con niveles elevados de porfirinas en orina.

DISCUSIÓN

Aunque la porfiria aguda intermitente es una condición relativamente poco común, debe ser considerada en pacientes jóvenes que se presenten con dolor abdominal, hiponatremia y convulsiones.⁽³⁾ Es una entidad nosológica genéticamente bien definida, autosómica dominante, con una penetrancia del 10 %.⁽⁴⁾ No se conoce la prevalencia exacta de las diferentes porfirias hepáticas agudas, debido a la variabilidad en los reportes según las zonas geográficas. En la mayoría de los países, la porfiria intermitente aguda es la más común.⁽²⁾ En Europa la prevalencia es de 5 a 23 casos por cada millón de habitantes, con media de 5.9 casos, se reporta la mayor en Noruega y Norte de Suecia con 600 y 2 000 casos por cada 100 000 habitantes, respectivamente.⁽⁵⁾ Existen otros acúmulos geográficos como los descritos en Gran Bretaña y en España en la región de Murcia.⁽⁶⁾

La rapidez en el diagnóstico de la porfiria aguda intermitente es vital, ya que el retraso del tratamiento puede resultar en lesiones neurológicas irreversibles e incluso llegar a producir la muerte en casos graves.^(7,8)

El caso clínico reportado ilustra una forma de presentación muy frecuente de la enfermedad, que por sus manifestaciones clínicas simuló otras patologías y por no pensar en ella no se llegó a un diagnóstico oportuno. La paciente presentó dolor abdominal, manifestaciones neuropsiquiátricas, convulsiones y parálisis muscular con necesidad de ventilación mecánica, y no se consideró el diagnóstico de porfiria hasta que la persistencia de orinas de color púrpura fue correctamente interpretada, lo que retardó la institución del tratamiento.

Un ataque agudo intermitente de porfiria se caracteriza por el desarrollo súbito de cólicos abdominales, vómito, estreñimiento, fiebre, taquicardia, hipertensión o hipotensión, hiponatremia y leucocitosis. En el momento más severo de los síntomas se puede constatar el hallazgo característico de cambio de color de la orina hacia un tono violáceo a la exposición de la luz, lo cual se explica por la conversión mediante oxidación de porfobilinógeno (PBG) en porfobilina. No es infrecuente encontrar alteraciones psiquiátricas que conduzcan a un diagnóstico errado. Las crisis de dolor abdominal pueden presentarse junto a alteraciones neurológicas como convulsiones o afección de pares craneales. Posterior a las crisis recurrentes de dolor abdominal aparecen signos de polineuropatía con parálisis flácida de rápida instauración en extremidades superiores e inferiores, se comprometen también los músculos que participan en la mecánica ventilatoria y aumentan el riesgo de paro respiratorio.^(9,10)

Como se ha reportado en la literatura, el diagnóstico de la enfermedad siempre es un gran reto para el médico y comúnmente, debido a sus variadas formas de presentación, se realiza después de haber considerado otras entidades.⁽¹¹⁾ Se basa en el cuadro clínico característico, aumento significativo de PBG y ALA y porfirinas en orina, pico de emisión de fluorescencia en plasma, cromatografía líquida de alta eficiencia de porfirinas e isómeros en heces y la disminución de la actividad de la porfobilinógeno deaminasa. En Cuba el diagnóstico se realiza según la clínica y la confirmación de porfirinas elevadas en orina.

El tratamiento comienza por evitar los factores desencadenantes como son: ayuno, infecciones, ingesta de alcohol, tabaquismo, estrés, así como los medicamentos que son considerados como los que con más frecuencia precipitan los ataques agudos. Ejemplo de estos son los barbitúricos, antibióticos como la eritromicina, cloranfenicol, trimetropin-sulfametoxazol, antiepilépticos del tipo carbamazepina, valproato, fenitoína, diazepam, estrógenos y progestágenos, tramadol, clopidrogel, entre otros.

El manejo terapéutico de las crisis consiste en administrar hemina parenteral a razón de 3 a 4 mg/kg durante cuatro días, asociado a la infusión de solución salina al 0,9 % y dextrosa al 10 %, con el objetivo de controlar la actividad de la sintetasa del ácido aminolevulínico, se evita la utilización de soluciones hipotónicas y/o la restricción hídrica debido al riesgo de incrementar la hiponatremia ya existente. Las crisis agudas pueden poner en riesgo la vida del enfermo. A pesar de que, al recibir un tratamiento oportuno mejora el pronóstico, la mortalidad alcanza hasta el 10 %.^(6,8,12,13) En el caso que se reporta, por no disponer de definición diagnóstica de la enfermedad, fueron administrados medicamentos como el tramadol, diclofenaco, diazepam, carbamazepina y metoclopramida, que son catalogados como inseguros en pacientes con porfirias, lo que pudo haber contribuido al empeoramiento clínico y la evolución desfavorable.

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad muy poco frecuente, pero grave y de pronóstico reservado, que debe considerarse en pacientes jóvenes, especialmente mujeres, cuyo síntoma inicial sea el dolor abdominal agudo que no pueda atribuirse a otra entidad médica o quirúrgica. Los ataques agudos pueden ser desencadenados por múltiples factores, y un diagnóstico precoz es de vital importancia. La descripción de la clínica de este caso, su tratamiento y evolución, permiten comprender una vez más esta afirmación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

OGH: participó en la conceptualización, revisión de la bibliografía, recolección de datos de la historia clínica, análisis formal, investigación, visualización, redacción-borrador original.

GBC y OALL: participaron en la conceptualización, investigación, redacción borrador original.

YFS: participó en la revisión bibliográfica y recolección de datos de la historia clínica.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fuller SJ, Wiley SJ. Heme biosynthesis and its disorders: porphyrias and sideroblastic anemias. En: Hematology: Basic Principles and Practice. 7a.ed. [Internet]; 2019. Canada: Elsevier S.A [citado 09/09/2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780323357623/hematology?via=ihub=#book-description>
2. Mejía JJ, Jaramillo G, Gómez LF, Jaramillo MA, Caballero D. Porfirias agudas: manifestaciones inespecíficas y manejo terapéutico específico. Repert Med Cir[Internet]. 2020 [citado 09/09/2022]; 29(1): 19-31. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/886>
3. Phillips JD, Anderson KE. The porphyrias. En: Williams Hematology 9a. ed [Internet]; 2017. Mc Graw-Hill companies [citado 09/09/2022]. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1581#94301149>
4. Rodríguez R, Ricote M, Villarejo R, Iniesta R, Sánchez D, Oscullo V. Porfiria aguda intermitente, a propósito de un caso. Semergen[Internet]. 2017 [citado 09/09/2022]; 43(Espec Congr 7): 24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-congresos-1as-jornadas-nacionales-digestivo-semergen-62-sesion-casos-clinicos-posteros-3873>
5. Jaramillo DA, Zapata A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la porfiria intermitente aguda. Med Int Méx[Internet]. 2017 [citada: 09/09/2022]; 33(5): 655-667. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1405>
6. García JM. Importancia de los factores desencadenantes y fármacos seguros en la porfiria aguda intermitente. Caso clínico. Revista Electrónica de Portales Médicos.com[Internet]. 2021 [citado 09/09/2022]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/importancia-de-los-factores-desencadenantes-y-farmacos-seguros-en-la-porfiria-aguda-intermitente-caso-clinico/>
7. Montoya M, Barranco L A, Herrera F. Porfiria aguda. Dilema diagnóstico y manifestaciones neuroendocrinas. Acta Med Colomb[Internet]. 2017 [citado 09/09/2022]; 42(2): 140-143. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163152072009>
8. Bustos J, Vargas L, Quintero R. Porfiria intermitente aguda: reporte de caso. Biomédica[Internet]. 2020 [citado 09/09/2022]; 40(1): 14-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357387/>
9. Erazo A, Erazo M, Zamora T . Porfiria intermitente aguda como desencadenante de síndrome de Guillain-Barre. Rev. Fac. Med[Internet]. 2019 [citado 09/09/2022]; 67(2): 349-55. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576364238023>
10. Tinoco J, Eloy A, Regufe R, Rosinha D, Taleco T, Duarte JS. Uso de sugammadex en la porfiria aguda intermitente. Rev mex anestesiol[Internet]. 2021 [citado 09/09/2022]; 44(3): 229-232. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0484-79032021000300229&script=sci_abstract&tIng=es

11. Shiqian H, Ruiting L, Yin Y. Severe neuropathic attack in a woman with acute intermittent porphyria: a case report. J Int Med Res[Internet]. 2021 [citado 09/09/2022]; 49(1). Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430675/>

12. Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson J, Friesema E, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. JIMD[Internet]. 2018 [citado 09/09/2022]; 41(5): 809–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0178-z>

13. Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, Wilder J. Acute Intermittent Porphyria: Current Perspectives And Case Presentation. Ther Clin Risk Manag[Internet]. 2019 [citado 09/09/2022]; 15: 1443-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908464/>