

Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana.

**Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Docente Clínico Quirúrgico
10 de Octubre.**

Todos los derechos reservados

Fecha de publicación 25/05/09

Porfiria Aguda Intermittente Presentación de un caso.

Autores:

- Msc Dr. Julián Morejón Chávez. Especialista de 1er grado en Medicina Interna. Especialista de 2do grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor en medicina Intensiva. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos. julian.morejon@infomed.sld.cu

- Msc Dr. Francisco José Pérez Santos. Especialista en Medicina Familiar y Medicina Interna. Diplomado en Cuidados Intensivos. Máster en Urgencias Médicas. joha@infomed.sld.cu

- Msc Dr. Mario. A Herrera García. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Especialista de 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. .
.Profesor Auxiliar en Medicina Interna. mario.herrera@infomed.sld.cu

- Msc Dra. Jacqueline Domínguez García. Especialista en Medicina Interna. Diplomada en Cuidados Intensivos. Máster en Urgencias Médicas jdguez@infomed.sld.cu

- Msc Dra. Ivonne Elizalde Guzmán. Especialista en Medicina Familiar y Medicina Intensiva y Emergencias. ivoneli@infomed.sld.cu

- MSC Dr. Raúl Robles Lozano Especialista de 1er Grado en Cirugía General. Especialista de 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Profesor instructor en medicina Intensiva. rrobles@infomed.sld.cu

- Msc Dr. Juan Antonio de Cárdenas Noa. Especialista en Medicina Familiar. Máster en Urgencias Médicas. Residente de 2^{do} año en Medicina Intensiva y Emergencias. Máster en Urgencias Médicas. juan.noa@infomed.sld.cu

- Msc Dra. Miriam Santana Domínguez. Especialista en Medicina Familiar y Medicina Intensiva y Emergencia.

- MsC Dr. Roberto William Sánchez García. Especialista de 1er Grado en Interna. Especialista de 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Profesor Auxiliar en Medicina Interna. william.sanches@infomed.sld.cu

Resumen

Se revisa el tema Porfiria Aguda Intermitente a propósito del diagnóstico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre a una paciente de 20 años, con antecedentes de salud, remitida a nuestro centro procedente de un Hospital Ginecobstétrico con diagnóstico presuntivo de Inflamación Pélvica Aguda de tórpidia evolución. A su admisión en el Servicio de Urgencias presentaba intensificación del dolor abdominal, vómitos y convulsiones tónico clónicas generalizadas. Se plantea como posible causa hiponatremia severa. Valorada por el servicio de Terapia Intensiva, se traslada a dicha Unidad por desarrollo ulterior de orinas oscuras, disfonía, pérdida de la fuerza muscular proximal, arreflexia osteotendinosa, trastornos autonómicos y dificultad para la ventilación con necesidad de ventilación artificial mecánica. Se sospecha y confirma el diagnóstico con la patonogmónica prueba de Hoesch, Fallece al octavo día de ingresada. Se presenta el caso en aras del desarrollo de la porfirio-conciencia en Cuba.

Palabras clave: Porfiria Aguda Intermitente, Prueba de Hoesch, Porfiria Hepática Aguda, Porfobilinógeno.

Introducción

Bajo el término de porfirias hepáticas agudas, se agrupan todas las variedades de porfirias que pueden expresarse clínicamente en forma de las citadas crisis abdominopsiconeurológicas, es decir, porfirias exclusivamente agudas (intermitente y de Doss).¹ El defecto se trasmite de forma autosómica dominante y la prevalencia de la enfermedad es muy difícil de valorar (%1 y 8 /100 000), ya que la mayoría de los portadores del gen porfírico son asintomáticos.² La existencia de hipoactividad de la uroporfirinògeno 1-sintetasa no es causa suficiente para el desarrollo de las crisis o ataques agudos porfíricos, es necesaria la actuación, reconocible o nó, de diversos factores desencadenantes, siendo momentos especialmente delicados la gestación y el periodo premenstrual.³

El caso más típico de Porfiria Intermitente Aguda es de una mujer joven o edad media que comienza con cuadro de dolor abdominal continuo o tipo cólicos, sin signos de irritación peritoneal, irradiado a la espalda, timpanismo (por dilatación de asas), nauseas, vómitos y estreñimiento. Cambios de carácter donde la ansiedad es un síntoma cardinal acompañado de irritabilidad, insomnio y depresión, apareciendo después, por lo general alteraciones neurológicas del tipo neuropatía periférica a predominio motor. El paciente refiere parestesias, calambres y dolores musculares en extremidades y cintura donde se inicia la debilidad progresiva y simétrica que pueden afectar músculos respiratorios y obligan al empleo de Ventilación Mecánica, evolución anunciada por disfonía previa. Este cuadro cursa con Leucocitosis, aumento de las Transaminasas, disminución del Na (por secreción inadecuada de ADH), hipopotasemia, hiper o hipoglucemia, anemia multifactorial, taquicardia sinusal, hipertensión arterial, convulsiones por hiponatremia y emisión de orinas oscuras. La presencia de grandes cantidades de porfobilinògeno (PBG) en orina es patonogmónica de la porfiria hepática aguda, que se evidencia mediante la prueba de Hoesch, apareciendo coloración rosada en la misma.^{4, 5}

El paciente en crisis debe vigilarse de forma intensiva y continua para corregir las alteraciones del balance hidroelectrolítico, tratar oportunamente las infecciones que surjan y monitorizar su función respiratoria por la posibilidad de que requiera asistencia mecánica. Se le deben aportar 2.000-2.500 cal, con un mínimo de 400 g de hidratos de carbono, a través de las vías oral, enteral y/o parenteral. El dolor abdominal y muscular cede en la mayoría de los casos con analgésicos simples (ácido acetilsalicílico, paracetamol, dihidrocodeína), pero en ocasiones se deben utilizar opioides (petidina, morfina, buprenorfina) sin restricciones y suspenderlos por completo en el momento oportuno.

La promazina, la clorpromazina y la proclorpromazina son útiles para el control no sólo de las náuseas y vómitos sino también de las manifestaciones psíquicas, a las que se prestará el adecuado soporte psicológico. El propranolol o el atenolol son eficaces para controlar la taquicardia y la hipertensión resultantes de la hiperactividad simpática, pero se ha de vigilar la posible aparición de hipotensión postural.

La presencia de convulsiones plantea enormes dificultades terapéuticas, ya que la inmensa mayoría de los fármacos anticonvulsionantes están *a priori* contraindicados. Si las crisis convulsivas se reiteran una vez corregidas la hipertensión y la hiponatremia, probablemente sean menos inseguras las benzodiazepinas que el valproato sódico. Los nuevos fármacos vigabatrina y gabapentina no parecen ser porfirinogénicos en estudios realizados sobre cultivos celulares, mientras que felbamato, lamotrigina o tiagabina no deben usarse. La hematina ha sido ampliamente utilizada con éxito. En EE.UU existe comercializada una forma liofilizada de hidróxido de hemina y en Europa se puede adquirir argininato de hem que es estable en forma de solución: su dosis óptima es de 2-3 MG/Kg./día durante 4 días consecutivos, administrada mediante perfusión lenta (15-20 min.) en ClNa al 0,9% a través de una vena periférica de gran calibre o, preferiblemente, central. El hem exógeno estimula su propia degradación al inducir

la hem oxigenasa, enzima cuya actividad podría teóricamente inhibirse mediante la administración conjunta de cinc-mesoporfirina. Especial atención debe prestarse a la pronta y generosa corrección transfusional de la anemia que a menudo desarrollan los pacientes porfíricos ingresados en unidades de vigilancia intensiva.

La mortalidad de las crisis porfíricas, que hasta hace unos 20 años alcanzaba el 30%, ha llegado a ser excepcional en los países "porfírico-conscientes", gracias al diagnóstico precoz, a evitar los factores desencadenantes y al adecuado manejo clínico de las crisis. Su trascendencia clínica en Medicina Intensiva se debe sobre todo a las crisis de las porfirias agudas que ocasionan una morbilidad y mortalidad por los efectos directos de la propia enfermedad (por tipo de mutación genética responsable) o por componentes asociados como la hiponatremia. ^{5, 6, 7, 8.}

Basándonos en que no somos un país porfírico-consciente y en la sencillez del diagnóstico, decidimos la presentación del caso

Discusión

Paciente M V H de 20 años de edad, femenina, blanca que es remitida porque comienza 10 días antes con fiebre, dolor abdominal hipogástrico, náuseas y vómitos. Por ese motivo acude a un Centro Hospitalario de la Ciudad donde ingresa con diagnóstico presuntivo de Enfermedad Inflamatoria Pélvica Aguda, para la cual se impuso tratamiento con Antibióticos (Ceftriaxona, Gentamicina, Metronidazol) y Dipirona para la fiebre.

Cuatro días antes de su ingreso en nuestro centro es remitida para ínter consulta con la Guardia de Cirugía por persistencia de los vómitos e intensificación del dolor abdominal, para descartar Colecistopatía Inflamatoria Aguda. Fue contrasferida a su Hospital al descartarse la posibilidad diagnóstica de Abdomen Agudo. El 15/10/2007 ingresa en el Servicio de Urgencias (UCIE), por convulsiones tónico clónicas generalizadas, administrándosele tratamiento con Diazepam I.V, sin resolución de las mismas.

Manteniendo marcado estado de agitación psicomotriz. Analítica realizada: Hb 128 g/l, Hto 0.40, Leucocitos: 20 000, Polimorfonucleares: 90, Linfocitos: 10, Sódio: 120 mmol/l, Potasio: 2,5 mmol/l. Saturación 97%. No se logra realizar Punción Lumbar por el estado de agitación de la paciente. Se interpreta como posible Meningoencefalitis Bacteriana Modificada y se impone antibioticoterapia, tratamiento anticonvulsivante y se corrigen las alteraciones del Equilibrio Hidroelectrolítico con lo que desaparece el Síndrome Convulsivo.

El día 16/10/2007 sin convulsiones, mejoría del estado general, no dolor abdominal, conciente, lenguaje claro y coherente, no rigidez de nuca, no signos meníngeos. Abdomen no doloroso a la palpación. Aparecen Orinas Oscuras. Es valorada por Neurología y se plantea Síndrome Convulsivo secundario a trastornos Hidroelectrolíticos. Se descarta Meningo Encefalitis Bacteriana. El día 17/10/2007 Hb 128 g/l, Hto 0.39, TGO 128 U/l, Creatinina 120 mmol/l. Aparece dolor en masas musculares. Mantiene orinas oscuras. El 18/10/2007 TGO 229 U/l TGP 169 U/l, T

A C de Cráneo: Asimetría Ventricular con dilatación del Asta Frontal del Ventrículo lateral Izquierdo con signos ligeros de atrofia cortical difusa. Tendencia a la Hipertensión Arterial. Abdomen no doloroso. Dolor a la palpación en Miembros Inferiores. Hay Mejoría Clínica del cuadro el 19/10/2007 y se traslada a Unidad de Cuidados Intermedios (U C I M). Entre el 20 y 21/10/2007 no convulsiones, discreta mejoría neurológica, dolor abdominal a tipo cólico. Los días 22 y 23 se torna muy Intranquila, bradilalia, llegando a disartria, dolores en miembros inferiores, debilidad muscular en Miembros Superiores e Inferiores.No control de esfínteres. En la Punción Lumbar: no Células, Pandy Negativo, Glucosa 3,2, Proteínas-No realizadas, Gram. No morfología Bacteriana. El día 24/10 / 2007 es valorada por el personal médico de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se decide su traslado. Se constata disfonía Importante, pérdida marcada de la fuerza muscular proximal en miembros superiores e inferiores (Conservando los movimientos de los dedos en las 4 extremidades), arreflexia osteotendinosa generalizada, sensibilidad conservada, no Babinski y pupilas Isocóricas. Hb 104 g/l, Hto 0.33 Leucocitos: 15000, Polimorfonucleares 89 %, Linfocitos 10 % Monocitos 1 % Creatinina 96 mmol/l, T G O 26 U/l. ID: Polineuroradiculopatía no precisada.

El día 25/10/2007 paciente con imposibilidad para articular palabras, dificultad respiratoria y caída de la saturación de oxígeno (82 %). Se decide Intubación y Ventilación Mecánica. Se acopla a ventilador Evita 4 en modalidad de IPPV bajo sedación. Comienza con trastornos Autonómicos (Hipertensión Arterial y taquicardia). Hb 83 g/l, Leucocitos 17000, Polimorfonucleares 95 % y Linfocitos en 5 %. R X de Tórax: Signos de Inflamación en Base Derecha. Se rediscute el caso en nuestro servicio de U C I. Teniendo en cuenta la edad, sexo y evolución desde su inicio se plantea descartar una Porfiria Aguda Intermitente.

Se trata de una paciente, femenina de 20 años , que hace aproximadamente 20 días comenzó con dolor abdominal, vómitos frecuentes, que la llevaron a trastornos hidroelectrolíticos, con Hipopotasemia e Hiponatremia, causante esta última del

síndrome Convulsivo que presentó la paciente, Este cuadro fue acompañado de un marcado estado de agitación psicomotriz; y posteriormente la aparición de un cuadro neurológico con toma motora de los cuatro miembros, dificultad respiratoria por toma de estos músculos, y presencia de trastornos autonómicos importantes: hipotensión --- hipertensión, taquicardia-- bradicardia

Alteraciones Enzimáticas: TGO 229U/l, T G P 169 U/l, Creatinina 120 mmol/l

Hb 83 g/l con Leucocitos en 17000. Para descartar esta entidad se decide realizar la prueba de Hoesch con el reactivo de Ehrlich,(se añaden 2 gotas de orina fresca a un ml del reactivo) resultando positiva al tomar la coloración rosada descrita como **patognomónica** en esta entidad, por la presencia de uroporfirinógeno I-sintetasa (P B G) abundante en la orina del paciente ,de la cual se adjuntan fotos (Fotos 1 y 2)

Una vez confirmado el Diagnóstico de **PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE** de tipo Hepática se retiró del tratamiento todos aquellos Fármacos considerados inseguros para los pacientes afectados de la misma que estaban siendo utilizados: Cefalosporinas, Metronidazol, Difenilhidantoina, Dimenhidrinato, Metoclopramida, Dipirona, Teofilina

Se realizaron gestiones para comenzar tratamiento con arginato de hem a la dosis óptima (2 – 3 mg/Kg. /día) durante 4 días. Se transfunde con 500cc de glóbulos. A pesar de estas medidas la paciente se mantuvo con trastornos autonómicos importantes llegando a Hipertensión severa, bradicardia que alternaba con taquicardia y elementos de sepsis respiratoria asociados, por lo que fallece seis días después como consecuencia de estas complicaciones.

Estos elementos de su evolución coincide con la literatura consultada donde se plantea que es importante el diagnóstico precoz de las crisis de esta entidad porque una vez establecidas las complicaciones neurológicas y autonómicas la letalidad aumenta considerablemente.^{5, 6,7}

Anexos

Fotos 1 y 2 Test de Hoesch positivo: **Coloración rosada de la orina.** Comparación con adulto sano que mantiene coloración amarilla.



Foto 3: Paciente en UCI



Bibliografía.

- 1 Enríquez de Salamanca R. Alteraciones hepáticas en las porfirias. Med Clí (Barc) 1997; 108: 709-15.
- 2 Kappas A, Sassa S, Galbraith R A, Normann Y. The porphyrins. En: Scriver C R, Beaudet A L, Slyws, Valled, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Nueva York, MC Graw-Hill, 1995; 2103-2159.
- 3 Batlle AMC, Magnin P. Porfirias y Porfirinas. Aspectos Clínicos, bioquímicos y Biología molecular. Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires, 1997.
- 4 Crimlisk H L. The little Imitator- porfira: a neuropsychiatric disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 319 – 328.
- 5 Farreras Medicina Interna. 14ta edición. 2000. Sec 9 Genética Médica. Cap 169.
- 6 Manual Merck 10ma Edición. 1999. Sec 2, Cáp. 14.
- 7 Varios autores. The porphyrias. Semin Liver Dis, vol. 18 (n.o 1). Nueva York, Thieme, 1998.
- 8 Karl E. Anderson. Pofirias. En Cecil Tratado de Medicina Interna. 20ma Edición. Vol II. Parte XV. Pag 1292-1300. 1998.