

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Facultad de Medicina

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

PORFIRIA CUTANEA TARDIA

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de Especialista en
DERMATOLOGIA

Presenta

DR. MILTON MARTINEZ VALDEBLANQUEZ



I.M.S.S.

Profesor de Curso:

DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY

Director de Tesis:

LUIS E. RAMIREZ RIVERA

México, **TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989

OCT. 31 1989.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

		PAGINA
1.-	INTRODUCCION -----	2 - 4
2.-	OBJETIVOS -----	5
3.-	BIOSINTESIS DEL HEMO Y CLASIFICACION - DE LAS PORFIRIAS -----	6 - 14
4.-	REGULACION DE LA HEMOSINTESIS -----	15 - 19
5.-	MECANISMOS DE LA FOTOSENSIBILIZACION DE LAS PORFIRINAS -----	20 - 23
6.-	REPORTE DE CASOS -----	24 - 39
7.-	REVISION DE LA LITERATURA -----	40
-	CLASIFICACION DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDIA -----	41
-	ETIOPATOGENIA -----	42
-	MANIFESTACIONES CLINICAS -----	43 - 46
-	HISTOPATOLOGIA CUTANEA Y HEPATICA -	47 - 50
-	FACTORES ETIOLOGICOS Y DEL MEDIO -- AMBIENTE -----	50 - 54
8.-	TRATAMIENTO -----	54 - 64
9.-	DISCUSION -----	65
10.-	CONCLUSIONES -----	66
11.-	BIBLIOGRAFIA -----	67 - 73

PORFIRIAS

INTRODUCCION:

Las porfirias son un grupo heterogéno de trastornos clínicos, con un fondo etiológico común, las cuales se manifiestan por un defecto metabólico de la biosíntesis del HEMO, alteraciones cutáneas, viscerales y neuropsiquiátricas. Existe, la unidad bioquímica y, al mismo tiempo diversidad clínica de las porfirias, unas veces con acentuado y -- evidente sello congénito, que son la mayoría, y otras veces adquiridas o deuteropáticas. Tanto las idiopáticas como las adquiridas contrastan con las PORFIRINURIAS, mal denominadas porfirias sintomáticas, caracterizadas, simplemente, por la hiperproducción y eliminación en exceso de las porfirinas normalmente presentes y como bioquímico, que explícitamente separa una enfermedad como es la porfiria, - de un síntoma, como es la Porfirinuria, siendo definitivo, para su separación, el hallazgo de uroporfirinuria y de profobilinogenuria en la enfermedad porfirica, que no está presente en la porfirinuria sintomática (Bernard Ygajdos, 1958). En base a los conocimientos actuales en el área del metabolismo porfirínico, podemos decir que el sustrato bioquímico de estos padecimientos, consisten en la alteración del control cuantitativo de los precursores del Hem, colocando como rectora de esta regulación cuantitativa a la enzima Amino Levulin Sintetasa, que a su vez, coloca a las porfirias en el grupo de enfermedades enzimopáticas. Este concepto, acorta cada vez más la distancia entre las porfirias puramente genéticas y las deuteropáticas. ---

Ejemplo de ello es la porfiria hepatocutánea tardía, que unas veces - es típicamente hereditaria y otras adquiridas. Vemos entonces, que - frente a una misma manifestación clínico-bioquímica, ya sea hereditaria o adquirida, sólo cabe pensar en un mecanismo común, unas veces - dañado hereditariamente y otras por mutaciones, pero no manifiesto, y que exige una actualización, como sucede, por ejemplo, con el alcohol (no todos los alcohólicos desarrollan porfiria cutánea tardía); finalmente, cabe la desorganización directa, agresiva, por el efecto tóxico, como sucede en la porfiria turca.

El Hem es un tetrapirrol, protoporfirina, quelada con hierro ferroso, componente esencial de varias vías metabólicas de los seres vivientes. Es el grupo prostéticos de muchas proteínas como hemoglobina, mioglobina, catalasas, peroxidasas y citocromos (debido a su capacidad de fijar liberar oxígeno). Sin él, la mayoría de las vías esenciales - del organismo no podrían funcionar, por consiguiente, son ubicuos --- constituyentes bioquímicos de los seres vivos.

Las porfirias representan un importante grupo de padecimientos en humanos, quizás tanto, que pueden enseñarnos la forma como los trastornos metabólicos se transforman en manifestaciones clínicas, del padecimiento en sí.

La palabra porfiria se deriva del griego " Phorphiros " que significa purpúreo, y hace referencia a la coloración rojo oscuro de la orina que se presenta en pacientes con algunos tipos de porfiria.

El estudio de estos padecimientos ha atraído la atención de un gran número de destacados investigadores, particularmente del siglo XX, y

sus ideas han conducido al entendimiento detallado de los pasos involucrados en la producción del Hem, en el cuerpo así como las consecuencias de alteraciones en estas vías metabólicas.

Cada una de las porfirias tiene formas características de concentración de porfirinas o sus precursores en los tejidos, líquidos corporales o excretas. Estas formas sugieren que defectos enzimáticos específicos se producen en cada una de las porfirias y esos defectos se están identificando actualmente en forma tentativa en varias de estas enfermedades.

Las Porfirias son de particular interés dermatológico porque varias de ellas tienen definidas manifestaciones cutáneas que pueden permitir su diagnóstico solamente con los signos clínicos. Además, sencillos procedimientos de laboratorio que pueden realizarse fácilmente en la práctica del consultorio pueden confirmar un diagnóstico clínicamente sospechado en muchos casos y también ayudar al médico a emprender medidas terapéuticas para mejorar los síntomas cutáneos en estos trastornos metabólicos.

OBJETIVOS:

Los objetivos de la presentación de este trabajo son:

- 1.- El principal es el estudio clínico de la PORFIRIA CUTANEA -- TARDIA, el cual va precedido de unos capítulos dedicados a la bioquímica, nosotaxia y patogenia común de las porfirias necesarios para situar, clínica y patológicamente, la Porfiria -- Cutánea Tardía.
- 2.- Reportar tres casos de Porfiria Cutánea Tardía, atendidos en el Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza ", siendo estos los primeros casos vistos en este Centro Hospitalario.
- 3.- Hacer una revisión de la Literatura, para tener un mejor conocimiento clínico, intentando profundizar en sus bases patogénicas.
- 4.- Se hará un enfoque sobre la correlación clínico histopatológica, hallazgos bioquímicos, y un estudio isotrópico (hepato--grama), al igual que una valoración del tratamiento actual.

BIOSINTESIS DEL HEMO Y CLASIFICACION DE LAS PORFIRIAS:

Las porfirinas son productos secundarios de metabolitos intermedios - en la vía de síntesis del HEM, se derivan de la condensación de ocho moléculas de glicina con ocho moléculas de succinato activo o succinil CoA, al perder una molécula de agua y formando ácido Delta aminolevulínico (ALA). La reacción requiere de fosfato de piridoxal y - de la intervención de la enzima mitocondrial ácido Delta-aminolevulínico sintetasa (ALAS). Existen evidencias experimentales que muestran que la actividad catalítica de esta enzima, determina el nivel - de producción del Hem en el hígado (1). La sintetasa de ALA es objeto de regulación " por retroalimentación " por el Hem, el producto terminal de la vía, por lo que la formación del Hem se ajusta a las - necesidades cambiantes de los tejidos (Fig. 1).

La sintetasa de ALA es una enzima que consiste de dos subunidades estructurales, siendo sintetizada como una unidad simple, que posteriormente se divide en dos componentes, uno de los cuales parece tener -- virtualmente toda la actividad catalítica intrínseca de la enzima (2) Una vez formado el ALA (Acido delta-aminolevulínico), es llevado -- fuera de las proteínas mitocondriales y difunde hacia el citoplasma - de la célula donde puede actuar sobre él la segunda enzima de la vía una proteína que se conoce como ácido delta-aminolevulínico de hidratisa (ALAD), catalizando la combinación de dos unidades de ALA para - formar un monopirrol soluble en agua que se conoce como PORFOBILINOGENO (PBG). Esta sustancia incolora, puede ser detectada en la orina de pacientes con porfiria hepática aguda mediante el examen clásico -

CLASIFICACION Y ALTERACION ENZIMATICA DE LAS PORFIRIAS

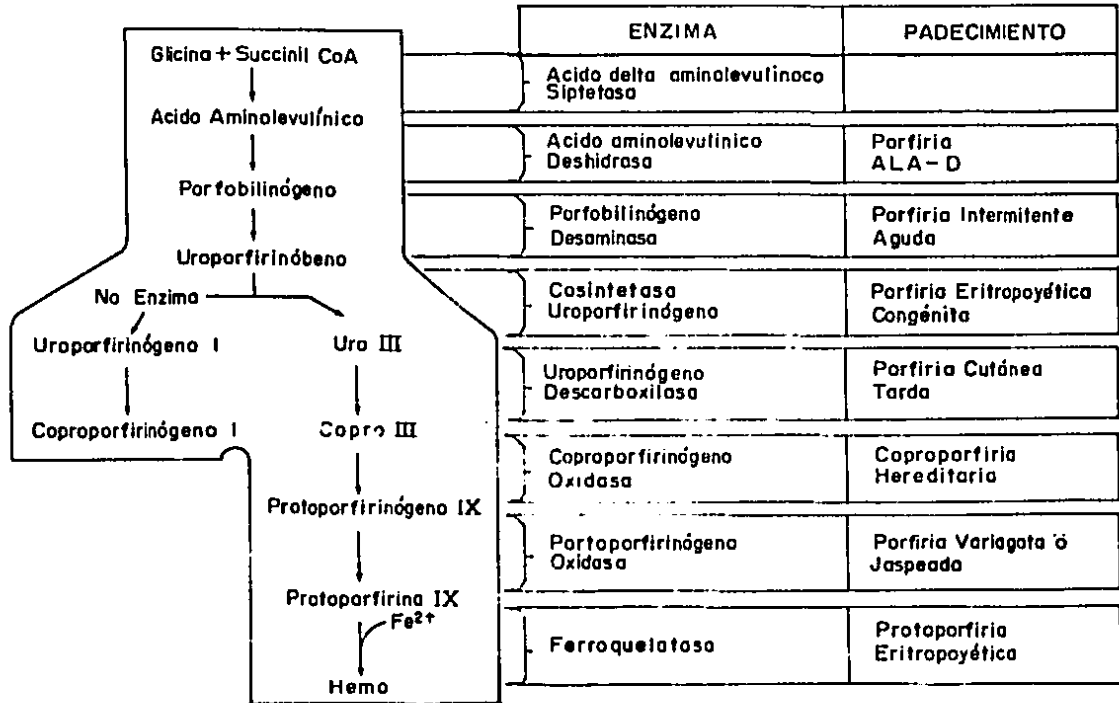


Fig. 1

de Waston-Schwartz, llamado así por sus descubridores (3). Esta -- enzima que también se llama sintetasa de porfobilinógeno es citosóli- ca, requiere de zinc, y es rica en grupos sulfhidrilos, los cuales, la hacen muy susceptible a la inactivación por metales pesados como - el plomo. De hecho, la detección de cantidades aumentadas de ALA en la orina debido a la inhibición de esta enzima es un método por la -- cual se pueden detectar intoxicaciones (4), y para diagnosticar la Porfiria ALA-D una forma recientemente descrita de porfiria aguda de carácter autosómico recesivo y extremadamente rara (Fig. 1).

La tercera enzima crucial para la síntesis del Hem está también en el citoplasma celular y se conoce como porfobilinógeno desaminasa (PBGD) Esta enzima realiza el proceso catalítico, mediante el cual cuatro - unidades de Porfobilinógeno se unen para formar hidroximetilbilamino, el cual espontáneamente se cicliza a uroporfirinógeno, que es el pri- mer producto intermedio de tipo porfirina de la vía. Este compuesto es altamente soluble en agua y es fácilmente excretado en la orina, - lo cual es la base de la designación URO. En teoría son posibles cua- tro isómeros del uroporfirinógeno, pero en la naturaleza existen sólo los tipos I y III. El isómero III sirve de producto intermedio en la síntesis del Hem, en tanto que el isómero I, que normalmente se descu- bre sólo en cantidades pequeñísimas constituye una vía abortada que - sigue sólo hasta la coproporfirina (Fig. 1).

La enzima PBGD es deficiente en pacientes con el trastorno autosómico dominante conocido como Porfiria Intermitente Aguda. Este padecimien- to es una de las porfirias hepáticas agudas y se caracteriza clínica-

mente por ataques episódicos de un complejo sintomático que principalmente se basa en neuropatía periférica y central y que puede ser desencadenado por gran variedad de factores, particularmente la exposición a cierto número de medicamentos. Los pacientes con este padecimiento excretan grandes cantidades de PBG en la orina, lo cual, se piensa sea debido a una conversión deficiente de PBG UROGEN I por la actividad disminuida de la enzima que caracteriza a éste padecimiento. Es importante que la distinción entre los porfirinógenos y las porfirinas sea definida claramente. Los primeros son estructuras hexahidro reducidas, no resonantes y no fotosensibles que participan en las modificaciones secuenciales, mediadas por enzimas y que finalmente llevarán a la formación del Hem. Las porfirinas son porfirinógenos oxidados y son además estructuras resonantes y fotosensibles las cuales con excepción de las protoporfirinas, no participan como sustrato en la biosíntesis del hem. Por ser fotosensibles, puesto que absorben las radiaciones solares, causan daño, el cual se manifiesta como fotosensibilidad cutánea.

El siguiente paso en la vía es la conversión de UROGEN I hacia su isómero UROGEN III, catalizada esta reacción por la enzima Uroporfirinógeno-sintetasa (Fig. 1) (UROCOS).

Existen evidencias experimentales que indican que UROCOS es deficiente en pacientes con trastorno autosómico recesivo en la síntesis de hem en médula ósea, conocido como Porfiria Eritropoyética o Síndrome de Gunther (5). Los pacientes afectados manifiestan fotosensibilidad cutánea mutilante a temprana edad y pueden fallecer prematuramente.

te por la anemia y las infecciones recurrentes. Los pacientes excretan grandes cantidades de UROPORFIRINA I en su orina, capaz de producir la coloración rojiza-rosada, la cual puede llegar a caoba, debido a la gran cantidad excretada.

El paso siguiente en la síntesis es la conversión de UROGEN I ó UROGEN III a COPROPORFIRINOGENO (COPROGEN) I ó III. Esta reacción es, catalizada por la enzima soluble Urogen-descarboxilasa (UROGEND). - La descarboxilación de los sustratos disminuye la solubilidad en agua de estas sustancias así como su cantidad y son excretados parcialmente del organismo en la orina y las heces.

La enzima UROGEND ha sido purificada de los eritrocitos humanos (6) Es importante hacer notar que esta enzima cataliza cuatro reacciones metabólicas porque mejora, de manera individual, la descarboxilación secuencial de los cuatro grupos acetatos individuales.

Estudios experimentales indican que el Urogen I y III son igualmente efectivos para funcionar como sustrato de la enzima, en tanto que existen diferencias para cada una de las configuraciones isómericas restantes.

La deficiencia de la actividad de esta enzima, es un hallazgo característico en la porfiria hepática conocida como PORFIRIA CUTANEA TARDIA (7). Puede enfatizarse que una deficiencia profunda de UROGEND ha sido detectada en una forma extremadamente rara de porfiria conocida como porfiria hepatoeritropoyética (8). Actualmente se piensa que este trastorno sea debido a una deficiencia homocigótica de UROGEND. Las manifestaciones bioquímicas de la PCT es el marcado incremento de

la excreción urinaria de URO (I Mayor que III), 7-carboxil porfirina (III mayor que I), 6-carboxil porfirina, 5-carboxil porfirina y COPROPORFIRINA (I mayor que III). Otro dato característico es el incremento en la excreción fecal de ISOCOPROPORFIRINA, un tipo de porfirina que normalmente no se presenta, o sólo se encuentran rastros.- Esta porfirina es producida como consecuencia de la acumulación del 5-carboxilporfirinógeno, el cual en lugar de someterse a la cuarta y final descarboxilación efectuada por UROGEN, es activado prematuramente por la siguiente enzima de la vía, produciendo isocoproporfirinógeno.

El estado de los pacientes con porfiria cutánea tardía, en lo que concierne a la actividad de UROGEN, parece ser más complicado.

Existen dos tipos de Porfiria Cutánea Tardía, uno de los cuales es un padecimiento hereditario, y llamado por lo tanto Porfiria Cutánea Familiar; y el otro, que consiste en un trastorno adquirido, llamado -- por consiguiente Porfiria Cutánea Tardía Sintomática o Esporádica (9) En el tipo familiar; la actividad deficiente de UROGEN puede ser detectada tanto en hígado como en los eritrocitos; a diferencia del tipo esporádico, donde la actividad de la enzima parece reducida sólomente en el hígado (10).

Existen varios factores del medio ambiente, particularmente la exposición a ciertos medicamentos y tóxicos químicos que pueden influir la actividad catalítica de UROGEN. Igualmente ciertos metales divalentes como es el caso del Hierro que pueden inhibir la actividad de esta enzima a nivel hepático (11).

La porfiria cutánea tardía esporádica ocurre primeramente en individuos que se expusieron al etanol, estrógenos y a ciertos tóxicos químicos del medio ambiente, particularmente varios hidrocarburos clorinados (12).

Existen algunos datos experimentales que indican que la carga del hierro puede influir la actividad del UROGEND hepático. Por ejemplo.- - el Hidrocarburo clorinado, conocido como tetraclorodibenzo (p) dioxin (TCDD) es un potente inhibidor del UROGEND en un ratón con exceso de hierro; pero que tiene un efecto nulo o mínimo inhibitorio sobre la enzima en animales con deficiencia de hierro (13). Es interesante que la porfiria cutánea tardía esporádica esté casi siempre acompañada por siderosis hepática, aunque el mecanismo de esta alteración en las reservas de hierro es aún desconocido. Los estudios en cromosomas indican que algunos individuos con hemocromatosis, un trastorno hereditario generalizado con sobrecarga de hierro, y pacientes seleccionados con porfiria cutánea tardía comparten el mismo haplotipo. -- Ante estas influencias, la expresión clínica de la porfiria cutánea tardía es aún desconocida.

En este momento de la síntesis, el coproporfirinógeno debe moverse - del citoplasma al interior de la mitocondria, donde por acción de la enzima COPROPORFIRINOGENO-OXIDASA, se cataliza la descarboxilación -- oxidativa de dos de sus cadenas laterales formando PROTOPORFIRINOGENO (14). Esto resulta en un declinamiento adicional de la solubilidad en agua, de tal manera que el Protoporfirinógeno y su producto de oxidación Protoporfirina no puede ser excretado en la orina y se encuen-

tra exclusivamente en las heces (15).

La Coproporfirinógeno-Oxidasa es deficiente en la porfiria hepática - aguda conocida como COPROPORFIRIA HEREDITARIA. Este trastorno autosó- mico dominante es quizás la más rara de las porfirias hepáticas y es- tá caracterizada clínicamente por ataques intermitentes similares a - aquellos de la porfiria intermitente aguda, así como fotosensibilidad cutánea variable (16). Las manifestaciones bioquímicas de este -- trastorno incluyen incremento en la excreción fecal, así como gran -- disminución de la excreción urinaria de COPROGEN III igual que COPRO- PORFIRINA III.

La penúltima reacción es mediada por la enzima PROTOPORFIRINOGENO OXI DASA (PROTOGENO) la cual convierte protoporfirinógeno a protoporfiri- rina. Debe enfatizarse que la PROTOPORFIRINA es la única porfirina - que es un sustrato para las enzimas de la vía metabólica del Hem.

Esta enzima requiere de zinc para su actividad catalítica (17), y - es deficiente en la porfiria Variegata (Fig. 1), ó Jaspeada, una -- porfiria hepática autosómica dominante caracterizada por ataques in- termitentes similares a los que ocurren en la porfiria aguda intermi- tente y en la coproporfiria hereditaria (18). Además, los indivi- duos con este padecimiento pueden o no manifestar fotosensibilidad -- cutánea indistinguible de la que ocurre en la porfiria cutánea tarda. Este trastorno fascinante fué descrito primeramente en detalles por - DEAN, quien observó a un grupo de individuos imprintados que vivían - en Sudafrica y que habían emigrado a Holanda en el siglo XVII (19). La mayor manifestación bioquímica de esta porfiria es el incremento -

en la excreción fecal de Protoporfirina y coproporfirina así como incremento en la excreción urinaria de ALA y PGB durante los ataques -- agudos. En contraste con la PIA, la eliminación urinaria de ALA y -- PGB a menudo cae dentro del rango normal entre los ataques agudos de la porfiria variegata.

El paso enzimático final en la producción del hem, es la relación del hierro ferroso al anillo de protoporfirina por la enzima mitocondrial FERROQUELATASA o HEMSINTETASA (20). Metales pesados como el plomo pueden inhibir la actividad de esta enzima, explicando esto los elevados niveles de protoporfirina en hematías de pacientes con envenenamiento de plomo (21).

La deficiencia de la actividad de esta enzima, ha sido identificada en pacientes con la porfiria de médula ósea, originalmente conocida como Protoporfirina Eritropoyética (22) (Fig. 1).

Se sugiere que este trastorno es autosómico dominante, no obstante, - estudios recientes indican que la herencia puede ser más compleja de lo que se había apreciado inicialmente (23).

Las manifestaciones clínicas de la Protoporfirina Eritropoyética (PE) incluyen un síndrome de fotosensibilidad cutánea aguda caracterizado por quemaduras y sensación de escozor en la piel expuesta al sol, durante o inmediatamente después de la exposición (24).

Las alteraciones bioquímicas más importantes son: niveles elevados de protoporfirina libre en los glóbulos rojos, y plasma, aumento de protoporfirina y coproporfirina en heces y leve aumento de coproporfirina en glóbulos rojos (25).

Es importante comprender que los porfirinógenos (porfirinas reducidas) son los verdaderos intermediarios de la hemosíntesis. Las porfirinas irreversiblemente oxidadas, a excepción de la portoporfirina, no funcionan como sustrato de las enzimas participantes. Por eso, -- las porfirinas son realmente subproductos de la vía del Hem de especial interés para los dermatólogos por sus propiedades fotosensibilizantes.

Considerado este esquema, resulta importante recordar:

- a.- Que los extremos de la biosíntesis - comienzo y final - son exclusivamente mitocondriales, mientras que las fases intermedias son puramente citoplasmáticas.
- b.- Que por la ruta de los isómeros I nunca se llega a protoporfirina, porque no existe coprogenasa I. Es, pues, una vía aberrante, que no conduce al precursor hemoglobínico.

REGULACION DE LA HEMOSINTESIS:

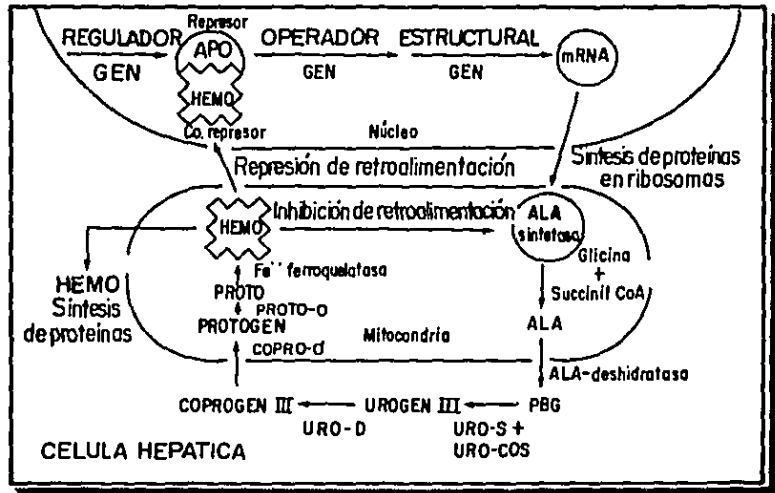
Una de las observaciones que más ha intrigado en cuanto a la síntesis del hemo-porfirina, es la eficiencia de la complicada serie de reacciones. La gran mayoría del ALA formado a partir de succinato y glicinas normalmente convertida a Hemo. Solamente una pequeña cantidad de los precursores de las porfirinas (ALA y PBG), así como ellas -- mismas, son eliminadas del cuerpo diariamente (26).

Este grado de eficiencia requiere de dirección precisa de la actividad de las múltiples enzimas de la vía, y esto es controlado por la enzima que detecta el nivel de síntesis de Hemo en el hígado y médula ósea.

HIGADO:

Datos experimentales indican que la actividad de ALAS determina el nivel al cual se producirá Hemo en el hígado. Por ejemplo, la actividad catalítica de las demás enzimas, tienen suficiente actividad para convertir cualquier cantidad excesiva de su sustrato particular al -- producto siguiente. Además la vida media de ALAS recientemente sintetizada es suficientemente corta (6 a 8 horas) haciéndola una atractiva posibilidad para este papel.

Con el concepto de que la actividad de ALAS determina la síntesis hepática del Hemo, se han hecho esfuerzos para desarrollar una hipótesis que explique este fenómeno. Una consideración importante al intentar comprender la regulación de la síntesis, es que este tetrapirrol no puede ser reutilizado por la célula sino que es sometido a degradación catalítica hacia los tetrapirroles lineales biliverdina y --



Inhibición de la biosíntesis porfirica por represión.

Fig. 2

bilirrubina, una reacción catalizada por la enzima microsomal Hem oxigenasa. ¿Qué significa esto?, muy simple, que el hepatocito tiene una demanda continua para sintetizar nuevo Hemo. Esto además enfatiza la importancia de una enzima como ALAS.

Dado que la actividad de ALAS es un determinante crítico de esta síntesis, es necesario postular un mecanismo por el cual el producto final pudiera influir en la actividad de la ALAS hepática. Dos mecanismos han sido propuestos: el de la inhibición por el producto final y el de la represión por el producto final (Fig. 2). El primer caso pudiera requerir que el Hemo sea capaz de inhibir la actividad catalítica de la enzima que exista a su alrededor en el hepatocito y que -- realmente a concentraciones tan excesivas como 10⁻⁵M in vitro, el Hemo pueda directamente inhibir la enzima hepática (27). A pesar de que de primera intención ésto pudiera considerarse como un mecanismo eficiente de control, es importante anotar que es muy poco probable - que tales concentraciones de Hemo intracelular se alcancen in vivo. Esto sugiere que se requiere de mecanismos reguladores alternados para explicar la regulación de dicha síntesis in vivo.

La represión del producto final es una de las alternativas que resulta particularmente atractiva. De acuerdo a esta hipótesis, el producto final reprime la síntesis de la proteína que regula su producción. Así como se utilizó para la síntesis del Hemo, el producto final de la vía pudiera de alguna manera disminuir la síntesis de ALAS.

Existen evidencias experimentales que sugieren la posibilidad de que el Hemo pueda funcionar como un co-represor y unirse a una sustancia

apo-receptora no caracterizada, lo que generaría un represor funcional de la producción de ALAS (28). Puede postularse que como la demanda de síntesis del Hemo disminuye, hay un incremento en la disponibilidad de tetrapirrol para unirse al apo-represor, formando un represor funcional. Cuando la demanda de Hemo se incrementa, el Hemo existente se canaliza para la nueva Apo-proteína sintetizada. Esto resulta en una inactivación funcional del represor y un incremento de la síntesis de ALAS adicional para producir más Hemo (29) --- (Fig. 2).

A pesar de que la inhibición de ALAS hepática y la represión de su síntesis puede ser atribuida al Hemo, aún no está claro como podría ocurrir esto mecánicamente. Por otro lado se sugiere que el Hemo puede debilitar la translocación de ALAS de reciente síntesis desde el citosol hacia las mitocondrias (30). Si éste efecto post-translacional es significativo in vivo, queda por ser determinado.

Las implicaciones de este esquema regulador para la expresión de porfiria clínica son considerables. Por ejemplo, se sabe que la ingestión de ciertos fármacos está asociada con exacerbación de la Porfiria hepática aguda (31). Los sedantes como los barbituratos estimulan la síntesis de la proteína hem hepática, conocida como citocromo P-450.

La actividad defectuosa de las enzimas de la vía del Hemo puede resultar en algunos defectos en el sistema regulador dentro de los hepatocitos de individuos con Porfiria Hepática Aguda, volviéndose indebidamente sensibles a los agentes que crean una demanda para la síntesis

de nueva proteína Hemo.

La depresión rápida del nivel regulador del Hemo en individuos porfiricos pudiera resultar en desrepresión de la síntesis de ALAS en un esfuerzo para producir más Hemo para compensar las concentraciones intracelulares disminuida del tetrapirrol libre. En realidad, la actividad de ALAS hepática se incrementa sustancialmente en la porfiria hepática aguda (32). Debe recalcar que cada uno de estos trastornos se caracteriza por actividad deficiente de una de las enzimas de la vía. Por tanto, cualquier señal que indique incrementar la producción del Hemo puede resultar en el incremento de la producción de ---ALAS, pero los precursores catalíticos serán inhibidos para que no se conviertan totalmente en Hemo por la deficiencia enzimática en la porción inferior de la vía. Esto facilita el desarrollo de un círculo vicioso en el cual la célula está demandando más Hemo, pero es imposible producirlo por la deficiencia enzimática. Dicho círculo puede ser el centro del trastorno bioquímico que evoque los ataques agudos de porfiria hepática por producción indefinida de los intermediarios de la vía que resultan neurotóxicos.

MEDULA OSEA:

Mientras que se ha obtenido mucho sobre la regulación de la síntesis de Hemo hepático, se tiene relativamente poca información sobre la regulación en Médula ósea. Mucho del presente conocimiento sobre la -- producción de Hemo en la eritropoyesis ha venido de los estudios con células Friend estimuladas con virus y eritroleucemia (33).

Primero, debe enfatizarse que existe controversia sobre la importancia de la actividad de ALAS en la regulación de la producción de Hemo en médula ósea, además cabe mencionar que a diferencia del hígado, -- donde los medicamentos pueden trastornar la síntesis, en médula ósea no se han visto éstos efectos. Esto sugiere que el Hemo puede influen- > ciar su propia síntesis en médula ósea en diferentes formas. Por tan- to, los estudios experimentales con células Friend indican que el di- metil sulfoxido (DMSO), el cual aumenta la síntesis en esas células puede estimular la ferroquelatasa.

Esto está asociado con aumento de la actividad del sustrato de cada - una de las enzimas que participan en la vía (34).

Las anomalías cruciales en la regulación para la expresión clínica de las porfirias de médula ósea aún no está bien definida.

MECANISMOS DE LA FOTOSENSIBILIZACION DE LA PORFIRINA:

Las manifestaciones clínicas primarias de las porfirias de interés para los dermatólogos son aquellas relacionadas con fotosensibilidad cutánea. Un aspecto importante de las porfirias cutáneas es la heterogeneidad de su aparición en la piel. De manera amplia, pueden considerarse dos tipos: agudas y crónicas. La fotosensibilidad aguda se caracteriza por manifestaciones subjetivas de quemaduras dolorosas y escozor, el cual se asocia a menudo con edema y prurito. Este patrón es visto más típicamente en las porfirias de origen en la médula ósea porfiria eritropoyética y protoporfiria eritropoyética. Episodios repetidos de este tipo de fotosensibilidad aguda pueden resultar en cicatrices, las cuales en la protoporfiria tienen la apariencia de bandas lineales como de cera principalmente en áreas acras como nariz, - orejas y el dorso de las manos.

La fotosensibilidad crónica se caracteriza por el aumento gradual de la fragilidad de las superficies cutáneas expuestas, el cual puede manifestarse como vesículas y bulas que a menudo presentan bases hemorrágicas que lentamente hacen costra y sanan dejando miliaria.

En contraste con las porfirias con fotosensibilidad aguda, en las cuales los pacientes casi siempre son conscientes del papel etiológico - que tiene la luz del sol, los individuos con porfirias con patrones - crónicas de fotosensibilidad, tales como la porfiria cutánea tarda, - están a menudo ignorantes de que la luz solar está involucrada en su padecimiento.

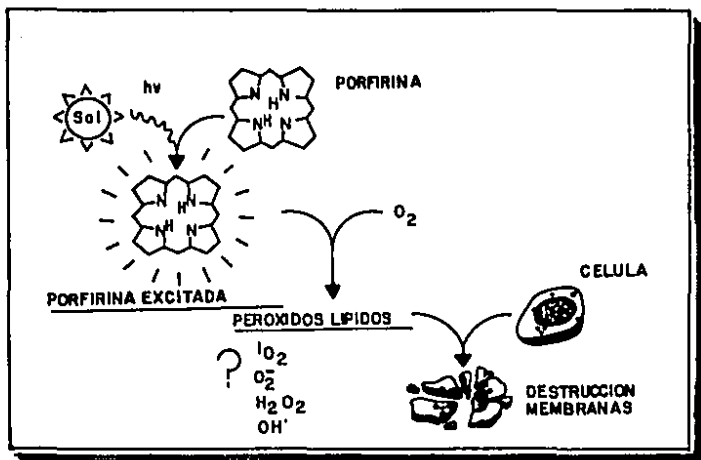


Fig. 3 Mecanismo de peroxidación de lípidos .

Las porfirinas son realmente conocidas por ser extremadamente potentes fotosensibilizadores, y su capacidad en éste sentido en la piel humana es indiscutible. Sin embargo, existe controversia sobre el mecanismo por el cual ocurre ésto. En general, se han propuesto dos hipótesis para explicar la fotosensibilidad cutánea causada por las porfirinas. Estas incluyen peroxidación de lípidos y activación del complemento.

PEROXIDACION DE LIPIDOS:

Las porfirinas absorben la energía radiante intonsamente, en la porción visible del espectro solar, particularmente en la banda de los 400 a 410 nm, y en forma mínima en la banda de los 580 a 650 nm.

Las sustancias fotosensibles como las porfirinas absorben energía radiante y como consecuencia, sus electrones orbitales son llevados de un estado normal en su nivel energético, a un estado de excitación energética en el cual la molécula se hace más inestable y más reactiva. En este estado, la molécula es capaz de producir daño a los sistemas biológicos ya que ocasiona cambios en la estructura esencial de los componentes celulares. Entre las estructuras vulnerables a este tipo de daño están los ácidos nucleicos, las proteínas estructurales y enzimas que funcionan como aceptores de la energía proveniente de las moléculas de porfirina excitadas que se encuentran adyacentes a ellas. Como parte de la energía adquirida por la porfirina es transferida a otros sustratos, la molécula de porfirina retorna a su estado basal original y transforma o libera cualquier remanente de ener-

gía en la forma de calor, fluorescencia o fosforescencia.

Esto es teóricamente posible porque las porfirinas fotoexcitadas transfieren su energía directamente a otras estructuras vulnerables o a moléculasceptoras que se encuentran presentes siempre. Uno de los principales objetivos es el oxígeno molecular, el cual después de absorber la energía proveniente de una porfirina excitada, por sí mismo se fotoexcita. Existen muchas clases de oxígeno excitado que incluyen oxígeno libre, superóxido aniónico, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno que pueden ser importantes para evocar la fotosensibilización de la porfirina (35) (Fig. 3).

Los lípidos insaturados son un objetivo particularmente atractivo para los tipos de oxígeno excitado el cual puede atacar esas cadenas dobles lo que resulta en sección de las uniones protéicas y destrucción de los grupos sulfhidrilo de la membrana o bien, peroxidación de los grupos colesterol (36) (Fig. 4).

Otros posibles objetivos del daño incluyen las membranas de estructuras intracelulares. Por tanto, existe evidencia de que los lisosomas son vulnerables a la sensibilización de las porfirinas por la luz, lo cual resultaría en la liberación de enzimas proteolíticas que pueden degradar las proteínas y causar muerte celular. En realidad, existe evidencia histoquímica indirecta sobre la liberación de enzimas lisosomales en pacientes con porfiria cutánea que se exponen a la luz solar (37). Los estudios in vitro de los lisosomas fotosensibilizados por la porfirina sugieren que la liberación enzimática ocurre antes de que se presente cualquier evidencia morfológica de daño celular

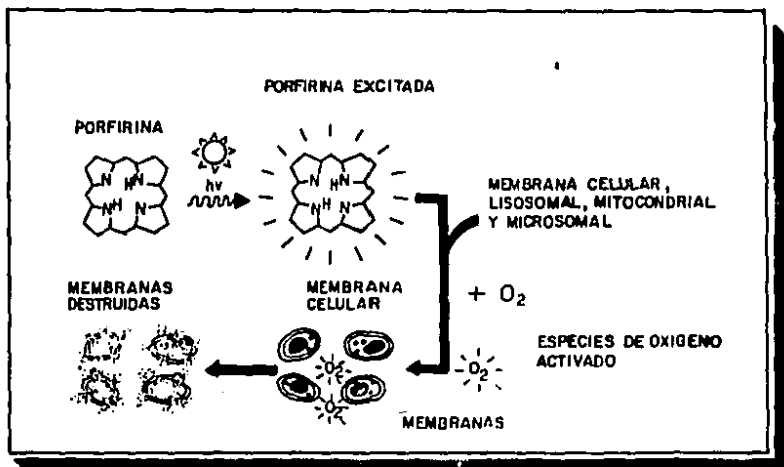


Fig. 4

Mecanismo de Fototoxicidad

ocasionado por la fotosensibilización de la porfirina.

Estudios adicionales en fibroblastos humanos cultivados han mostrado que el tratamiento con PROTO y la luz, causan daño visible a las células y disminuyen su viabilidad. Además, evidencias experimentales -- han verificado la desnaturalización de proteínas intracelulares sin -- la participación de enzimas lisosomales. Las membranas mitocondriales son también objetivos potenciales para las porfirinas fotosensibilizadas. Estudios de ultraestructura en células de linfoma tratados con hematoporfirina y luz, mostraron que el daño a la mitocondria se presentaba primero, seguido por daño al retículo endoplásmico y finalmente al núcleo (39).

El retículo endoplásmico membranoso también se daña con las porfirinas fotosensibilizadas. Los estudios de enzimas microsomales in vitro, preparados tanto de hígado de rata como de epidermis han mostrado daño al citocromo P-450 (40). Finalmente, el DNA es susceptible de ser dañado por la fotosensibilización de la porfirina, principalmente las mitades de guanina (41).

ACTIVACION DEL COMPLEMENTO:

Agregado a la degradación de las estructuras celulares por las porfirinas fotoexcitadas o por los oxígenos reactivados, existe evidencia de que ocurre activación de la cascada del complemento secundaria a -- la fotosensibilización de las porfirinas. El suero humano al que se le han agregado porfirinas in vitro y se ha irradiado; o el suero obtenido de pacientes con protoporfiria eritropoyética y porfiria.

ESTUDIO SERIADO DE PORFIRINAS

Paciente y fecha	Coproporfirina mcg/24hs.	Uroporfirina mcg/24hs.	Valores normales
MPM			COPRO
4 II 80	1173	1118	100-300 mcg/24 hs.
6 XI 85	117.7	16.2	URO
19 I 88	124.6	34.1	18-43 mcg/24 hs.
M.E.T.			COPRO
27 IV 79	2835	2651	100-300 mcg/24 hs.
28 IV 81	1041	1361	URO
03 IV 88	152.7	50.1	18-43 mcg/24 hs.
VRH			COPRO
30 V 84	246	26	100-300 mcg/24 hs.
27 XI 87	140.5	23	URO
22 III 88	248	43.2	18-43 mcg/24 hs.

Tabla 4

CASO No. 1:

M.P.M.; masculino de 67 años de edad, funcionario, natural y residente en México, D.F., con hábitos de tabaquismo y alcoholismo desde los 25 años; fumaba una cajetilla diaria e ingería alcohol semanalmente -- hasta la embriaguez, quien consultó al Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza " en Diciembre de 1977. Entre los antecedentes patológicos, presentó fiebre tifoidea, síndrome péripático, y resección abdominoperianal de Rectosigmoides por adenocarcinoma bien diferenciado.

Su padecimiento se inició en 1977 con la aparición de lesiones vesículo ampollosas en cara y cuello, los cuales drenaban material seroso - dejando costras serosanguinolentas y cicatrices, con exacerbaciones y remisiones periódicas, relacionándose con ingesta de alcohol y exposición solar prolongada.

A la exploración dermatológica se encontró una dermatosis disseminada a piel cabelluda, cara, cuello y dorso de manos, constituida por flictenas de diferentes tamaños, costras serohemáticas, cicatrices violáceas y zonas de alopecia (Fig. 5 y 6).

El examen físico general fué satisfactorio. Los exámenes de laboratorio se esquematizan en las tablas 1,2,3,4.

El medulograma fué normocelular con cambios megalo blastoides en las tres series. La hemosiderina intra y extracelular bajas, no diagnóstica.

La biopsia de piel tomada con sacabocado No. 3 y teñida con hematoxilina eosina, a la microscopia de luz reveló una ampolla subepidérmica

con zonas de la membrana basal engrosada. Pas positiva diastasa resistente, en la cavidad se observó fibrina y algunos polimorfonucleares. En la dermis papilar hay un infiltrado mononuclear perivascular y degeneración basófila de la colágena. El diagnóstico fue Porfiria Cutánea Tardía (Fig. 7). El informe de Inmunofluorescencia reportó negativo para los sueros utilizados, excepto para fibrina que se observó en el piso y techo de la ampolla.

El hepatograma realizado con una dosis de Coloide Tc99, muestra una glándula hepática en posición y situación normales, de forma regular y dimensiones normales, con exacerbación del lecho vesicular y rectificación del borde inferior. La distribución del radiotrazador es -- uniforme. El bazo tiene características normales. Los fenómenos observados se presentan en caso de patología vesicular, sin evidencia -- gamagráfica de lesiones ocupativas.

La biopsia hepática tomada por punción muestra infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario moderado en los espacios Porta, con esteatosis de gota fina y mediana, así como la presencia de material granular café amarillento (Hemosiderina), confirmado con la tinción de PEERLS (Fig. 8).

El tratamiento se inició a base de fomentos, protectores solares y antimicrobianos tópicos, de acuerdo al curso clínico. Un año más tarde se agregó Cloroquinas con 150 mg. cada tercer día, suspendiéndose debido a la presencia de dolor epigástrico intenso. No ha sido necesario la práctica de flebotomías. Existe control de padecimiento.

	G. ROJOS X 10 ⁶	Hb gms	Hto. %	VGM m ³	HCM mm ⁴	CMHG
	m 5.4±08 F 4.8±06	m 16±2 F 14±2	m 47±5 F 42±5	m 87±5 F 87±5	m 29±2 F 29±2	m 34±2 F 34±2
MPM	5.82	17.5	53.2	91.0	30.2	33.0
MET	5.60	18.2	53.7	96.0	32.4	34.0
VRE	4.90	16.0	52.2	95.0	33	35.0

Tabla 1. Recuento de hematíes y dosificación de hemoglobina.

CASO No. 2:

M.E.T.; se trata de paciente masculino de 55 años de edad, empleado originario de Jocotitlán, Edo. de México y residente en el D.F. hace 33 años. Tabaquismo positivo e ingesta ocasional de alcohol, quien consultó al Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza " en Julio de 1979. Entre los antecedentes patológicos son de recalcar sarampión, paludismo, enfermedad ulceropéptica, laminectomía (L4 y L5) y colecistectomía simple.

Su padecimiento se inició 8 meses antes de consultar, caracterizado por hiperpigmentación progresiva periorbitaria, así como hipertricosis en cara y dorso de manos, acompañado, de ampollas secundarias a exposición solar y fragilidad de la piel de dorso de manos, las cuales dejan cicatrices atróficas, cursando con exacerbaciones y remisiones.

A la exploración dermatológica se observó dermatosis diseminada a cara, y de esta las cejas y región malar y, dorso de manos, constituida por hiperpigmentación e hipertricosis caracterizada ésta última por pelos gruesos, ásperos y oscuros, además en dorso de manos cicatrices residuales deprimidas en el centro y oscura (Fig. 9 y 10).

El examen físico general dentro de la normalidad. Los exámenes de laboratorio realizados estan sintetizados en las tablas 1,2,3,4.

El medulograma reportó displasia moderada de serie roja, con presencia de promieloblastos y normoblastos. Hemosiderina intra y extracelular normales; no diagnóstica.

La biopsia de piel tomada con sacabocado mostró una vesícula subepi--

dérmica, con base festoneada siguiendo la forma de las papilas dérmicas, la cavidad contiene fibrina y un material hialino. Su diagnóstico fué Porfiria Cutánea Tardía.

El resultado de Inmunofluorescencia fué positivo para IgG en unión --dermoepidérmica, IgM en una arteriola, C4 en algunos vasos y F en dérmis y pared vesicular.

La Gamagrafía hepática en proyecciones habituales, después de la administración endovenosa de una dosis de Coloides de Azufre Tc 99, mostró glándula hepática de forma, tamaño y posición habitual sin alteraciones en la concentración del trazador. La impresión diagnóstica --fué Gamagrafía Hepática Normal.

La biopsia hepática de este paciente evidenció cambios morfológicos --de Hepatitis reactiva con hemosiderina y esteatosis (Fig. 11).

El tratamiento se inició con protectores solares, fomentos, suspensión de ingesta de alcohol y cloroquina 100 mg. cada tercer día. Durante dos años y suspendida por voluntad del paciente. Actualmente --se encuentra controlado el padecimiento.

CASO No. 3:

V.R.H., paciente masculino de 66 años de edad, mayordomo, originario y residente en México, D. F., con antecedentes positivos de alcoholismo desde los 18 años y de tabaquismo desde los 23 años, quien asistió por primera vez al Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza " en mayo de 1984. Como antecedentes patológicos se mencionan fiebre tifoidea, blenorragia y resección de intestino delgado por trauma con arma contundente, además de transfu-

sión con sangre total.

Su padecimiento se inicia hace 17 años, con la aparición de "grani--
tos" y ampollas, las cuales se exulceraban formando costras y cica--
trices en cara, cuello y región dorsal muy pruriginosa, presentando -
exacerbaciones con la ingesta de alcohol la exposición prolongada al
sol.

A la exploración dermatológica, presentaba dermatosis diseminada a --
piel cabelluda, cara, V del escote, nuca y hombros, constituida por -
erosiones, pápulas decapitadas, costras serohemáticas, manchas hiper-
crómicas y cicatrices residuales deprimidas (Fig. 12 y 13).

El resto del examen físico general sin alteraciones importantes. Las
pruebas de laboratorio practicadas están detalladas en las tablas 1,-
2,3,4.

El medulograma reportó celularidad hemopoyética global rica. Se ob--
servaron megacariocitos en proporción adecuada. La serie granulociti-
ca normal, discreta plasmocitosis sin atipias. Hemosiderina intra y
extracelular normales. No diagnóstica.

La biopsia de piel tomada con sacabocado, mostró una ampolla subopi--
dérmica conteniendo un material hialino. En dermis papilar hay un in-
filtrado inflamatorio escaso y conservación parcial de las papilas --
dérmicas. Diagnóstico Porfiria Cutánea Tardia (Fig. 14).

El hepatograma mostró una imagen hepatográfica uniforme, de bordes re-
gulares, sin alteraciones en la configuración, tamaño y situación.

La distribución del trazador fué homogénea. Sin alteraciones.

No se practicó biopsia hepática por negativa del paciente.

El tratamiento consistió en fomentos, protección solar, suspensión -- de ingesta de alcohol y cloroquina 150 mg. diarios hasta la fecha con control oftalmológico. El padecimiento actualmente controlado.

ASPECTOS BIOQUIMICOS SANGUINEOS

	M P M	M E T	V R H
GLICEMIA 60-100 mg.	1 2 0	1 1 2	9 2
CREATININA 0.75-1.2 mg.	2 3	2 8	3 0
PROTEINAS TOT. 6-8 gr.	0.9	1.0	1.0
ALBUMINA 3.0-4.1 gr.	7.1	7.6	7.3
RELACION A/G 1-2	4.0	3.9	3.9
COLESTEROL 170-285 mgs.	2 3 0	1 5 2	1 6 3
B. DIRECTA CERO	0.7	0.5	0.3
B. INDIRECTA HASTA 0.8 mcg.	0.6	0.3	0.1
TGO 8-40U	1 3	2 5	1 3
TGP 5-35 U	1 6	2 7	1 5
F. ALCALINA 13 a 46 ul	3 2	3 4	1 0 8

Tabla 2

Fc.Sérico	Fc Sérico	IS	Cap. Fem. Total
	60 - 180 mc/‰	250 - 380 mc/‰	250 - 380 mc/‰
MPM	122 mg%	41 %	291 mg%
MET	99.9 mg%	70.1 mg%	170 mg%
VRH	38.5 mg%	107.8 mg%	146.3 mg%

Tabla 3 .

Sideremia



FIGURA 5:

MULTIPLES LESIONES; COSTRAS, CICATRICES Y EROSIONES
EN PIEL CABELLUDA, CARA, REGION INFRA AURICULAR Y -
CUELLO.



FIGURA 6:

CICATRICES Y COSTRAS TANTO EN PIEL CABELLUDA COMO
FACIALES.

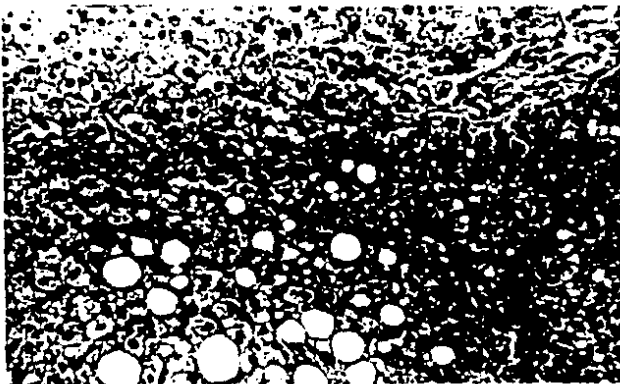


FIGURA 8:

BIOPSIA HEPATICA QUE MUESTRA INFILTRADO INFLAMATORIO LIN
FOPLASMOCITARIO MODERADO EN LOS ESPACIOS PORTA, CON ESTEA
FOSIS DE GOTA FINA Y MEDIANA, ASI COMO DE MATERIAL GRANU
LAR CAFE AMARILLENTO (HEMOSIDERINA).



FIGURA 7:

AMPOLLA SUBEPIDERMICA, FIBRINA Y ALGUNOS POLIMORFONUCLEARES EN CAVIDAD. EN DERMIS PAPILAR INFILTRADO MONONUCLEAR PERIVASCULAR Y REGENERACION BASOFILA DE LA COLAGENA.



FIGURA 9:

HIPERTRICOSIS DE CEJAS, REGION MALAR Y MEJILLA.



FIGURA 10:

HIPERTRICOSIS DE REGION DORSAL DE LA MANO Y CICATRICES
RESIDUALES CON DEPRESION CENTRAL.

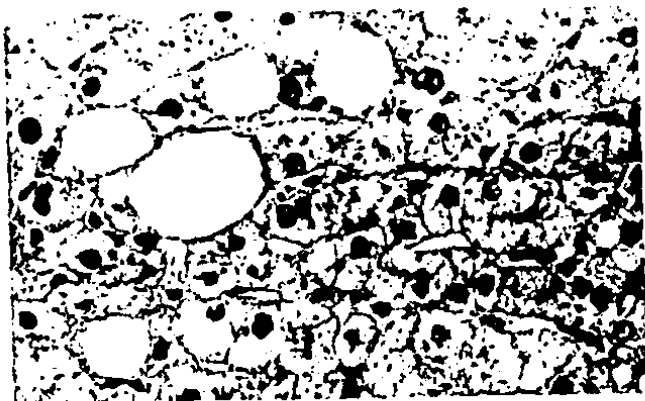


FIGURA 11:

BIOPSIA HEPATICA POR RESECCION EN CUÑA QUE MUESTRA CAMBIOS MORFOLOGICOS DE HEPATITIS REACTIVA CON HEMOSIDERINA Y ESTEATOSIS.

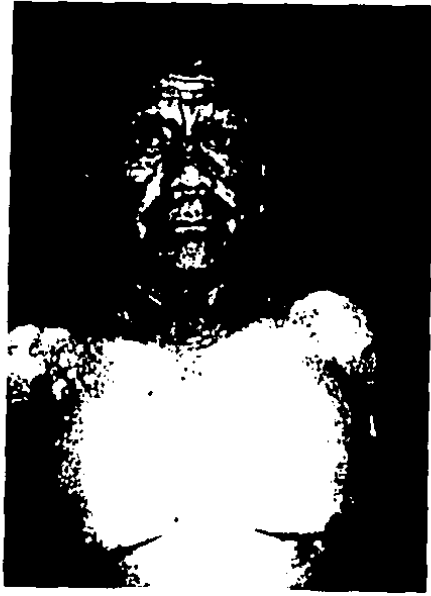


FIGURA 12:

LESIONES DERMICAS POLIMORFAS; EROSIONES DE COSTRAS, --
CICATRICES BLANCAS Y ATROFICAS Y PIGMENTACION.



FIGURA 13:

LESIONES DERMICAS EN DORSO Y NUCA.

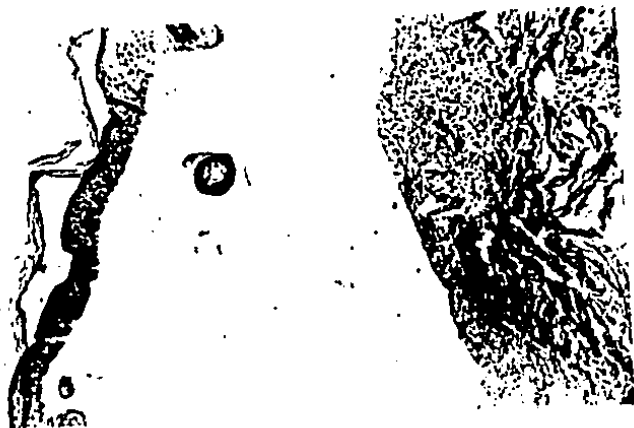


FIGURA 14:

BIOPSIA DE PIEL QUE MUESTRA UNA AMPOLLA SUBEPIDERMICA,
CON ESCASO CONTENIDO EN LA CAVIDAD. EN DERMIS PAPILAR
HAY ESCASO INFILTRADO INFLAMATORIO.

REVISION DE LA LITERATURA

La posición nosográfica actual de la porfiria cutánea tardía, fundamentada en los criterios clínicos y bioquímicos que la son peculiares es el fruto de sucesivos trabajos que han hecho posible delimitar todas sus características y, por ellas, distinguirla con toda claridad de otras formas de porfirias.

La porfiria cutánea tarda fué descrita en el año de 1937 por WALDENSTROM incluyéndola dentro de un grupo de porfirias caracterizadas por un síndrome cutáneo fotosensible, de aparición tardía, pero incluía - en el mismo la enfermedad de GUNTHER de tipo tardío (42). WATSON, en 1951, con criterio más bien clínico, segrega del grupo anterior, - por un lado, la porfiria cutánea tardía y, por otro, la porfiria mixta, incluyendo el primero las porfirias como manifestaciones cutáneas y simultáneas alteraciones abdominales y nerviosas. La porfiria mixta, más tarde identificada en su forma hereditaria, ha sido denominada con el nombre de porfiria variegata. El propio WALDENSTROM, en el año de 1957, corrige su postura y acepta el término de porfiria cutánea tardía, con la significación dada para la misma por WATSON.

El nombre de porfiria hepatocutánea tardía va unido a varios autores (BOLGERT, KARK, GOLDBER, REMITON) y en la actualidad es aceptado en todo el mundo. El padecimiento es un síndrome fotocutáneo clasificado como una porfiria hepática, ya que existe sobreproducción de porfirinas en el hígado de los individuos afectados. Constituye la alteración del metabolismo de las porfirinas más frecuente en Europa y Nor-

teamérica.

FRECUENCIA; EDAD; SEXO:

La Porfiria Cutánea Tarda (PCT) es la forma más común de las porfirias, la cual no parece tener predilección por raza, se presenta después la cuarta década de la vida especialmente en hombres alcohólicos crónicos. A pesar de que muchos trabajos iniciales indicaron una menor incidencia en mujeres, actualmente las cifras son similares para ambos sexos, por el uso extendido de estrógenos así como la mayor ingestión de alcohol por las mujeres en las últimas décadas. También se han reportado casos de comienzo en la edad infantil (43).

Todavía es evidente la mayor incidencia en el varón, es decir, lo contrario a lo observado en la porfiria aguda intermitente. Todos los casos motivo de este estudio son (tres) varones.

CLASIFICACION:

La PCT no representa una unidad causal, aunque en el fondo todas sus variedades etiológicas tengan una patogenia común: la alteración enzimática con pérdida de control de la síntesis cuantitativa de porfirinas. De aquí que, en principio, cabe diferenciar, desde el punto de vista etiológico, dos grandes grupos de PCT, uno representado por la PCT FAMILIAR, en la cual el defecto se hereda en forma autosómica dominante, puede presentarse a cualquier edad y se asocia con una historia familiar de PCT expresada. La actividad de la enzima Uroprofirínógeno Descarboxilasa del eritrocito se reduce en 50% tanto en individuos con la forma familiar expresada como en portadores asintomáticos. En un segundo grupo de pacientes con porfirias en los que la activi--

dad de la enzima es subnormal, la actividad eritrocítica es normal. Casi todos éstos pacientes son adultos sin historia familiar del padecimiento y se clasifican como pacientes esporádicos.

La PCT TOXICA es causada por la exposición a hidrocarburos aromáticos polihalogenados, que por experimentos en animales, se sabe producen - inhibición de Uroporfirinógeno Descarboxilasa Hepática, pero no de -- las células rojas (44).

ETIOPATOGENIA:

Los trastornos en la regulación cuantitativa de los precursores del - hem y del mismo hem, representan la alteración fundamental del padeci- miento. Estos, unas veces obedecen a factores endógenos, es decir, - a un error congénito metabólicos, y otras veces a factores exógenos - que son capaces de actualizar y evidenciar una predisposición genéti- ca, o directamente, viciar y alterar al mecanismo de control cuantita- tivo de las porfirinas (45).

En condiciones normales la enzima Uroporfirinógeno descarboxilasa --- efectúa la descarboxilación secuencial, dirigiendo de Uroporfirinóge- no (con 8 grupos carboxílicos) a coproporfirinógeno (4 grupos car- boxílicos). La deficiencia de esta enzima resulta en la acumulación de los porfirinógenos carboxílicos 8 a 5. La oxidación no enzimática irreversible de éstos sustratos, no fotoactivos ocurre a su correspon- diente porfirina fotoactiva. La enzima puede utilizar porfirinógenos de ambas series isoméricas I y III como sustratos; sin embargo, sólo los precursores de la serie III pueden ser completamente procesados - por las enzimas subsecuentes. Vemos entonces que la disminución de -

la actividad de esta enzima en el hígado es el trastorno fundamental bioquímico de la enfermedad.

El patrón de excreción de porfirinas se reconoce ampliamente por el incremento de uroporfirinas (8 carboxílicas) I y (7 carboxílica)-III (isómera) en la orina, así como isocoproporfirina en heces. La producción en grandes cantidades de isocoproporfirinas se supone es el resultado de una vía alterna en la que el 5 carboxílico profirinógeno es metabolizado. El pentaporfirinógeno que se acumula por la deficiencia de la URO-D lentamente sufre su conversión normal hacia porfirinógeno tetracarboxílico (coproporfirinógeno). La enzima coproporfirinógeno oxidasa, funcionalmente normal en la PCT, media la conversión del pentacarboxílico hacia dehidroisocoproporfirinógeno. La oxidación no enzimática produce isocoproporfirina, excretada en heces y en menor cantidad en la orina.

Los iones ferrosos también inhiben la uroporfirinógeno III cosintetasa (46) y, en casi todos los pacientes con PCT se encuentran aumentadas las reservas de hierro. Esta enzima convierte el uroporfirinógeno I a III (47).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

CUTÁNEAS:

Las manifestaciones cutáneas de la PCT presentan un cuadro clínico característico fácilmente reconocido por los dermatólogos. Estas incluyen fragilidad, vesículas y ampollas, hipertrichosis, hiperpigmentación, cambios esclerodermiformes, calcificaciones distróficas con ulceración, costras, onicolisis y microquistes.

Las lesiones dérmicas ocurren en los sitios anatómicos expuestos a la luz solar. En la mujer las piernas y los pies a menudo están afectados. El aumento de la fragilidad es la complicación más frecuente, - ocurre en dorso de manos y brazos, y en sitios de trauma menor pero - repetido. Los pacientes a menudo no recuerdan el episodio traumático y no asocian el desarrollo de nuevas lesiones con la exposición a la luz solar, no obstante de estar en áreas expuestas. La fotosensibilidad aguda es rara, igual que la fototoxicidad ocular y en este caso - es debido a la queratoconjuntivitis bilateral.

Las vesículas y las ampollas son las lesiones primarias características, varían de 2 mm. hasta 3 cms., pueden ser flácidas o tensas y contienen un fluido rosado o hemorrágico, las cuales se rompen y dejan -- una erosión más o menos circular que más tarde, en días, se cubre de una costra rojo oscuro, cada vez más seca, hasta que se desprende por sus bordes. Una vez desprendida la costra, deja una cicatriz blanca hiperqueratósica que después se hace violácea, que puede o no organizarse y hasta hacerse melánica, pero que en ocasiones su final es la producción de microquistes. Destaca siempre la poca profundidad - de la cicatriz y la ausencia de mutilaciones. Otra característica de estas lesiones es que la ampolla costra-cicatriz, si bien son sucesivas, pueden verse en el mismo enfermo simultáneamente lo que se denomina " polimorfismo simultáneo de las lesiones ", sin duda debido a - que evolucionan varios brotes sucesivos de ampollas (45).

Los mecanismos de fototoxicidad ya fueron descritos con anterioridad - en lo concerniente a aspectos bioquímicos.

La hipertricosis facial, es más frecuente en pacientes femeninos, es un signo llamativo y en ocasiones puede ser la única manifestación de la PCT. El cabello crece usualmente en parte superior de las mejillas, cejas, y en las áreas periorbitales el pelo es escasamente perceptible. Estos cabellos crecen, engruesan, oscurecen y aumentan en número gradualmente. La hipertricosis puede involucrar otras áreas del cuerpo también.

La hiperpigmentación ocurre como motas de pigmentos pardo-negro, resultado de la disposición de melanina en la superficie de las regiones malar y periorbital. Ocasionalmente puede variar en apariencia y postrarse pardo-azulado o pardo-purpúrea. A veces sucede, como en Etiopía, con oscurecimiento de cara y manos así como marcada siderosis hepática pero sin ampollas. Raramente la hiperpigmentación es tan generalizada que la apariencia de los pacientes simula enfermedad de ADDISSON o Hemocromatosis.

Una Alopecia descamativa ocurre en áreas de repetido compromiso, con forma de " plato " o depresión crateriforme. Los cambios esclerodermiformes aparecen en un 15 a 18% de los pacientes con PCT y en ciertos casos pueden ser la única manifestación (48).

Estas placas hipopigmentadas, amarillas, no se limitan a regiones expuestas a la luz, sino que pueden aparecer en la espalda o en tórax anterior, cuando es generalizada, puede simular esclerodermia; las manos se afectan pocas veces a pesar de ser las áreas corporales con más lesiones vesiculobulosas en la PCT. También pueden observarse, surcos radiales alrededor de la boca.

Las calcificaciones distróficas con úlceras no cicatrizantes, progresivas ocurre en muchos pacientes, en los cuales, Las placas esclerodermiformes habían estado presentes durante una a tres décadas.

Estos depósitos de calcio fueron prominentes en la región periauricular; también se presentan en cuero cabelludo, cuello y dorso de las manos.

La onicolisis se ha reportado poco, y al parecer es fotoinducida (49 50). Todas estas alteraciones dérmicas se aprecian en los pacientes de este estudio. (Fig. 5,6,7,9,10).

Los resultados de los exámenes de laboratorio de estos pacientes están relacionados en las tablas 1,2,3,4.

Las alteraciones encontradas más frecuentes son: aclaramiento anormal de Bromosulfaleína, hierro sérico elevado, transaminasa glutámico oxaloacético y glutámico pirúvica sérica elevadas, y tolerancia normal a la glucosa. El examen para anticuerpos antinucleares (ANA) es positivo en un 10%, hiperlipemia elevada y porfirinas elevadas. -- El médulagrama muestra pocas alteraciones por igual que la cuantificación de hemoglobina.

HISTOPATOLOGIA CUTANEA:

La biopsia de piel tomada de las lesiones vesiculares muestra una ampolla subepidérmica característica con papilas dérmicas que se elevan de manera irregular del piso de la ampolla hacia el interior de la cavidad, un patrón que ha sido referido como festoneado. La degeneración solar, el engrosamiento homogéneo de los vasos dérmicos superficiales y un infiltrado celular inflamatorio disperso, se observan en

la dérmis. Los estudios con inmunofluorescencia muestran depósitos - de IgG, y menos comunmente IgM, o complemento rodeando los vasos de - la dermis superior en la unión dermoepidérmica. Estos cambios no pue- den distinguirse de los de la morfea o esclerodermia sistémica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Coproporfiria Hereditaria: En ésta, los síntomas agudos o crónicos - neuroviscerales son superiores. La fotosensibilidad cutánea que ocu- rre aproximadamente en 30% de los pacientes ocurre en asociación con los ataques y tiene ampollas similares a las de la PCT. La copropor- firia hereditaria es un padecimiento de inicio en la edad adulta aso- ciado con herencia autosómica dominante con decremento de la activi- dad de la enzima Coproporfirinógeno oxidasa. El trastorno se caracte- riza bioquímicamente por la excreción de grandes cantidades de copro- porfirina en la orina y las heces.

HISTOPATOLOGIA CUTANEA Y HEPATICA:

En el curso de la PCT, la afectación hepática es obligatoria para po- der hablar de esta variedad de porfiria y nos parece concomitante con el síndrome cutáneo. El grado de la misma depende de la profundidad lesional, del momento evolutivo de la enfermedad, y no es la situa- ción anatomofuncional del hígado lo que define la hepatopatía porfiri- ca, " sino el hecho de que el hígado porfirico es el lugar y el moti- vo de la desordenada y excesiva síntesis de porfirina, especialmente de uroporfirinas y coproporfirinas.

A la microscopía óptica la hepatopatía evoluciona en tres estadios:

- a) Esteatosis focal con o sin siderosis. b) Fibrosis y mayor

siderosis que concede a una situación intermedia con cirrosis y c) cirrosis que puede ser micronodular con algunas características relevantes; discreta siderosis, zona de infiltración linfoplasmocitaria de localización portal o septal y/o hemocromatosis (51).

En un estudio reciente de las anomalías microscópicas del hígado de la PCT, la lesión más común fué hemosiderosis, esteatosis, lesiones lobulares inflamatorias que contenían hierro así como núcleo celular hepático glucogenado. Se encontró fibrosis portal en un tercio de las muestras. Aunque se dice que la hepatitis crónica se observa en la PCT, los cambios crónicos persistentes o hepatitis crónica activa se encontraron en un número relativamente pequeño de pacientes. - Los agregados granulomatoides lobulares consistente en la célula de KUPFFER cargadas de hierro o material ceroides, células inflamatorias crónicas y gotas de grasa, fueron encontrados en cerca de 2/3 partes de los especímenes y mostraron ser la forma característica de daño al parénquima. Inclusiones intercitoplasmáticas birrefringentes en forma de agujas se vieron en los hepatocitos. Estas inclusiones de porfirinas eran solubles en agua y se perdían fácilmente durante los procedimientos de rutina para estudios histológicos del tejido hepático. La comparación de especímenes de biopsia obtenidos antes y después de un curso de flebotomías demostró reducción marcada o desaparición de la siderosis en las muestras tomadas postflebotomía (52).

FACTORES ETIOLÓGICOS Y DEL MEDIO AMBIENTE:

La PCT es el único síndrome porfirico que parece tener forma tanto heredada como adquirida. Es claro que la exposición a factores ha dis-

parado o propiciado el inicio del padecimiento en muchos pacientes. - Los factores conocidos son el alcohol, estrógenos, exceso de hierro y exposición a varios hidrocarburos aromáticos policlorinados. Muchos alcohólicos crónicos no desarrollan PCT lo que sugiere que hay un trasfondo genético para su aparición. Existen muchas hipótesis al respecto a la acción del alcohol: causa incremento en la absorción del hierro y éste tiene múltiples acciones incluyendo la inhibición tanto de Uroporfirinógeno cosintetasa y Uroporfirinógeno Descarboxilasa; también estimula al Acido del haaminolevulínico sintetasa (ALAS) y por lo tanto el sustrato para la Uroporfirinógeno Descarboxilasa. El alcohol es una sustancia hepatotóxica que causa inflamación, necrosis e infiltración grasa y así, puede comprometer la capacidad hepática para compensar la deficiencia de esta enzima.

La ingestión de estrógenos es frecuentemente reconocida como un factor precipitante de PCT, principalmente en la menopausia en el tratamiento del carcinoma de próstata (53). El incremento en la frecuencia de PCT en mujeres en edad fértil ha sido paralelo al aumento en el uso de anticonceptivos con estrógenos. Durante el embarazo, la PCT se presenta en el primer trimestre cuando los estrógenos se elevan. Los síntomas mejoran cuando avanza el embarazo, quizás en respuesta a la hemodilución o a la deficiencia de hierro (54).

El porqué los estrógenos llevan a la expresión de PCT continua especulándose. Levere ha mostrado que la hormona estrogénica dietilestilbestrol induce la actividad del ALAS en hígado de embrión de pollo. - Estas hormonas pueden inhibir también a la URO-D.

El papel del hierro en la PCT provoca controversia. Muchos afirman - que el exceso de hierro es un hallazgo característico; el exceso de - hierro hepático es la anomalía más consistente del metabolismo fé- rrico en pacientes con manifestaciones clínicas de PCT.

Hierro teñible, de grado leve o moderado, esta presente en los hepato- citos y células de KUPFFER en más del 80% de los pacientes, se ha re- portado aumento del hierro sérico, hepático y el movilizable.

La suposición de que el alcohol estimula la absorción de hierro es -- aún hipotética. La ingestión de hierro retarda la remisión cuando se efectua flebotomía. La administración de hierro provoca recidivas de los pacientes que tienen remisiones por flebotomía (55). En la ma- yoría de los pacientes con otros trastornos de almacenamiento de hie- rro, como hemocromatosis y hemosiderosis, se desarrolla la PCT (El - exceso de hierro parece inducirla pero no es esencial). La PCT se - ha visto asociada con hepatitis granulomatosa debida a sarcoidosis y a la hepatitis tipo B (56).

FACTORES DEL MEDIO AMBIENTE:

La exposición ambiental u ocupacional a hidrocarburos aromáticos poli- clorinados hepatotóxicos, ha producido epidemias de PCT adquirida no genética. Mas de 4000 casos ocurrieron en el este de Turquía en 1956 a 1961 durante una hambruna, cuando ingirieron semillas de trigo para siembra, las cuales contenían un fungicida llamado hexaclorobenceno - (53). Se presentó el padecimiento en niños de 5 a 15 años. Casi 6 meses después de la ingestión del tóxico se presentó debilidad, anore- xia, fotosensibilidad y bulas que sanaban desarrollando cicatrices mu

tilantes, la hiperpigmentación y la hipertricosis extensa fueron lo suficientemente severas como para que los niños fueran llamados " niños simios ". Los infantes que fueron alimentados con leche materna que habían ingerido el trigo fallecieron de " penbe yara " término -- turco para la inflamación rosada. A 2 años de seguir a estos pacientes (32 turco porfíricos) se demostró que presentaron características clínicas distintivas que incluyen hiperpigmentación, hipertricosis, cicatrices severas, estatura corta, cara aplanada, manos pequeñas con disminución y deformidad de los falanges distales así como -- tiromegalia. Las porfirinas urinarias estuvieron elevadas en todos -- los pacientes.

Han ocurrido otros casos esporádicos de exposición. Beiberget y colaboradores descubrieron a 29 trabajadores en una planta industrial de manufactura de herbicidas como el 2,4 diclorofoal y 2,4,5-triclorofoenil, quienes desarrollaron PCT y la anomalía cutánea asociada fué -- el acné.

Los estudios de Pland sugieren que el 2,3,7,8-tetraclorodibenzopdio-- xín (TCDD) un potente inductor de la enzima ALA-S puede provocar la producción de porfirinógenos por los fenoles clorinados (57).

Un Isómero del TCDD fué involucrado por Jirasek y colaboradores en el desarrollo de PCT, cloracné y polineuropatía en 80 trabajadores indus-- triales que producción herbicidas en Checoslovaquia.

Existen otros padecimientos que pueden ocurrir concomitantemente con la PCT, representando un reto tanto diagnóstico como para el tratamien-- to; es el caso del Lupus Eritematoso Sistémico, que puede simular o --

esconder a la PCT, ya que ambas presentan fotosensibilidad.

Las biopsias de piel tomadas de áreas expuestas en ambos padecimientos, habían demostrado depósitos de inmunoglobulinas en la unión dermoepidérmica. Los antimaláricos, cloroquina e hidroxiquinoleína utilizados en ambos padecimientos pueden precipitar reacciones tóxicas - en pacientes con PCT, igualmente que los anticonceptivos y estrógenos orales (58).

En relación con los tumores hepáticos, la PCT es uno de los indicadores menos comunes de tumores internos; se han descrito tumores hepáticos benignos, malignos, metastásicos en asociación con el padecimiento.

El patrón de excreción de porfirina no siempre es típico de PCT. Muchos hepatomas malignos ocurren en el lóbulo derecho y son demostrados clínicamente a la palpación.

El desarrollo de hepatomas en pacientes con PCT preexistente puede -- ser más común de lo que se piensa. Existen datos que sugieren que -- los hepatomas ocurren 100 a 200 veces más frecuentemente en pacientes con PCT que en la población general, sugiriendo que el daño hepático asociado con éste padecimiento puede predisponer al desarrollo de hepatoma (52).

PORFIRIA VARIEGATA:

Puede haber también cambios fotocutáneos como en la PCT o ataques agudos de porfiria que son distinguibles de los de la porfiria intermitente. Los pacientes con porfiria variegata que tienen sólo cambios cutáneos están propensos a sufrir ataques agudos precipitados por ---

ciertos medicamentos y químicos. El diagnóstico puede ser hecho mediante el examen de las porfirinas fecales.

Estas consisten predominantemente de protoporfirina con incremento mínimo de coproporfirina III y porfirina conjugada con péptidos (Porfirina X). Durante un ataque agudo, los pacientes con porfiria variegata excretan grandes cantidades de precursores de porfirina (porfobilinógeno y ácido delta aminolevulínico) en la orina, una diferenciación rápida entre ambas porfirias puede realizarse utilizando plasma. Los pacientes con porfiria variegata tienen una fluorescencia -- plasmática distintiva con emisión máxima de 626 nm. A diferencia de la PCT, la forma variegata no responde a la flebotomía. El tratamiento específico para este padecimiento aún no se encuentra disponible.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y HEMODIÁLISIS:

Una dermatosis bulosa que es indistinguible morfológica e histológicamente de PCT ha sido observada en 1.2 a 18% de los pacientes con insuficiencia renal crónica con hemodiálisis de mantenimiento. Los niveles de porfirinas en orina, excretas y plasma se encuentran normales en muchos pacientes. De acuerdo a esto, dicha erupción se ha denominado pseudoporfiria o dermatosis bulosa de la hemodiálisis (59).

La PCT verdadera ha ocurrido en muchos pacientes después de iniciar IRC y de la iniciación de hemodiálisis. La razón por la que los individuos que no tenían signos o síntomas previos desarrollan anomalíades cutáneas y bioquímicas pocos meses después de tratarse con diálisis, es desconocida. Los pacientes con PCT asociada con diálisis desarrollan fotorreacciones con lesiones vesiculobulosas severas así co

no erosiones cutáneas además de que tienen sumamente frágil la piel.- Los niveles de porfirinas en plasma medidos en muchos pacientes han mostrado un aumento de 100 microg./dl de porfirinas (y más de 400 -- microg./dl), mientras que de manera típica, en pacientes con PCT estos niveles tienden a caer en el rango de 10 a 20 microgramos por dl. dado que los hallazgos clínicos e histológicos en pacientes que desarrollaron PCT después de la hemodiálisis no son realmente distinguibles de la dermatosis bulosa no porfirínica de la hemodiálisis o de ciertas erupciones bulosas por medicamentos, el examen adecuado por el laboratorio del exceso de porfirinas debe estar incluido en la evaluación de estos pacientes.

PSEUDOPORFIRIA RELACIONADA CON MEDICAMENTOS:

La incidencia de lesiones cutáneas que imitan a la PCT en individuos que no tienen anomalías bioquímicas en el metabolismo de las porfirinas, han sido reconocidas desde 1964. En ese tiempo Zelickson reportó reacciones de fototoxicidad en pacientes que usaron ácido nalidíxico (60). Clínicamente, las lesiones cutáneas eran indistinguibles de las de la PCT. Desde la observación inicial, muchos medicamentos se han involucrado, incluyendo la tetraciclina, furosemide, piridoxina, dapsona y naproxen (61). En ningún caso ha habido anomalía bioquímica en la síntesis del hem. o los precursores de las porfirinas en asociación con los medicamentos.

TRATAMIENTO:

El tratamiento comienza con la eliminación de alcohol, estrógenos o hierro, así como evitar la exposición a toxinas ambientales que pudie

ran desencadenar el padecimiento. Una involución lenta de todas las anomalías se ha observado cuando se ha seguido ésta recomendación aún sin otro tipo de tratamiento. El dejar los estrógenos por menos de un año fue seguido por remisiones en 3 a 6 meses, pero los casos prolongados requirieron tratamiento adicional para inducir la remisión. Una mejoría rápida se observó con la flebotomía en este último grupo. La flebotomía es un procedimiento seguro y muy utilizado (62). Su mecanismo de acción no está claro. La explicación original de Ippen fue para reducir la eritrocitosis normocrómica que encontró era prevalente en hombres con PCT, y por tanto evitar que se acumularan precursores de la porfirina en la vía de síntesis de la hemoglobina. Sin embargo, la depleción del hierro hepático excesivo puede ser el efecto más importante; aunque esto no se ha comprobado, muchos estudios han demostrado que la administración de hierro a continuación de una remisión inducida por la flebotomía, ha favorecido las exacerbaciones del padecimiento.

La flebotomía puede realizarse como un procedimiento para pacientes sanos. En muchas series reportadas el volumen removido de sangre ha variado grandemente yendo de 1.5 a 16 litros. Es más conveniente usar bolsas de plástico para colectar obtenidas de cualquier banco de sangre para remover 500 ml. de sangre por semana o cada 2 semanas hasta que el contenido total de porfirina urinaria decrezca a 10 u 11 g. -- por kl o que el hierro sérico se sitúe entre 50 y 60 microgr./dl. Nosotros seguimos un programa agresivo: extracción de 500 ml. de sangre total a intervalos de 2 a 5 días de los pacientes considerados co

mo resistentes a la extracción tan rápida. Este procedimiento es --
realizado en el Hospital y el programa es llevado hasta que los nive-
les de hemoglobina caen a 10 u 11 g.por dl. En algunos pacientes pue-
de conseguirse en 3 a 6 semanas con 5 ó 6 unidades removidas. El pa-
ciente es entonces dado de alta siendo seguido los meses siguientes,
tiempo durante el cual los síntomas y signos mejoran sin necesidad de
otra flebotomía. En algunos casos un segundo curso de flebotomía pue-
de requerirse para completamente suprimir las lesiones cutáneas. La
mejoría clínica usualmente comienza dentro de los 3 a 6 meses después
de iniciar las flebotomías. Las ampollas son el primer signo en des-
parecer, seguido por la mejoría en la fragilidad cutánea en 6 a 12 me-
ses. La hipertricosis facial y la hiperpigmentación disminuyen lenta-
mente pero habitualmente muestran mucha mejoría después de 18 a 24 me-
ses. En contraste con la resolución de los cambios esclerodermifor-
mes reportados por otros autores, nuestros pacientes tenían persisten-
cia de las placas, con mínima o ninguna mejoría (52).

Los niveles de porfirina urinaria, fecal y plasmática disminuyeron en
pacientes tratados con venodisecciones repetidas. El tiempo requeri-
do para inducir la remisión clínica (sin lesiones cutáneas nuevas)
y bioquímica (porfirina urinaria total de 24 horas menor de 400 mi-
crog. difería en nuestras series después del tratamiento con fleboto-
mía).

La remisión clínica fue conseguida dentro de los 6.2-0.7 meses (ran-
go de 2 a 16 meses), y la bioquímica dentro de 13.5-2.9 meses (ran-
go de 7 a 72 meses). La remisión bioquímica, por tanto, no ocurrió

sino hasta 7 meses después de la remisión clínica. Muchos pacientes en los que no hubo remisión química tampoco tuvieron buena remisión - clínica. La remisión clínica fue en promedio a los 30.9 meses (rango de 4 a 85 meses) en nuestro grupo de pacientes estrictamente se- guidos. Con remisión prolongada, las porfirinas urinarias y fecales regresaron a lo normal, con la porfirina urinaria como último paso. - La porfirina hepática también disminuyó durante la remisión clínica y fue medida mediante la intensidad de la porfirina fluorescente, pero permaneció anormal. Las pruebas de funcionamiento hepático anormales retornaron a lo normal al año del tratamiento con flebotomía.

En pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar o anemia - preexistente o en los que la posibilidad de venodisección es pobre, - el tratamiento puede estar contraindicado o ser difícil. La adminis- tración oral de fosfato de cloroquina es una alternativa que puede u- tilizarse en estos pacientes. El mecanismo de acción de la cloroqui- na parece relacionarse con su habilidad de formar un complejo soluble en agua con las porfirinas hepáticas (63). Este complejo porfirina medicamento es rápidamente excretado por la orina. Con dosis altas - de cloroquina (500 mg. diarios) el rápido flujo de porfirina hepáti- ca puede estar asociado con fiebre, malestar, dolor abdominal, náusea vómito y marcada elevación de las enzimas hepáticas (64). La biop- sia hepática durante la reacción a la cloroquina muestra necrosis cen- trolobulillar hepática aguda. Siguiendo a las reacciones agudas, la remisión clínica y bioquímica ocurre en semanas y puede persistir has- ta 30 meses. Las recaídas fueron tratadas con dosis altas de cloro-

quina sin ninguna toxicidad. Afortunadamente, los programas de dosis bajas (125 mg. oral, dos veces por semana) son también efectivos, - evitan la toxicidad aguda y pueden utilizarse solos o en combinación con flebotomías (65). La evaluación oftalmológica pudiera ser obtenida antes de iniciar el tratamiento con fosfato de cloroquina y -- periódicamente durante su utilización.

La plasmaféresis como tratamiento para pacientes con PCT que no tienen falla renal ha sido reportada como benéfica en algunos casos, pero fue considerada de dudoso valor en otros. La pregunta que ha surgido es de que si existe algún factor sérico que al estar presente induce la hipersíntesis de porfirina, y cuando se extrae un volumen de sangre, se elimina dicho factor, por lo que se presenta la remisión. Esto desecha la hipótesis de la movilización del hierro como causa de remisión. La existencia de dicho factor ha sido sugerida por los datos experimentales de Rifkind y colaboradores ().

Muchos otros tratamientos para PCT han sido descritos, incluyendo colestiramina (un anión obtenido de la resina que ata a las porfirinas y puede ser ingerido y utilizado para promover la excreción de estos sustratos a partir del tubo gastrointestinal), vitamina E, alcalinización metabólica, piridoxal 5-fosfato, (adenosin 5-monofosfato) -- ácido adenosin 5-monofosfórico y queladores del hierro. Ninguno ha - tenido resultados tan buenos como la cloroquina o los regímenes de flebotomía. Los reportes recientes de los efectos benéficos de la ingestión crónica del carbón de encina activado, sugieren que puede ofrecer una alternativa para los pacientes en los que otras terapias re--

sultan inadecuadas o contraindicadas.

Los hepatomas son mas frecuentemente vistos en pacientes con PCT que en la población general, sugiriendo que el daño hepático puede predisponer al desarrollo de ellos. Esto hace necesario practicar el examen de hígado como la biopsia hepática rutinariamente en estos enfermos.

Todas las alteraciones encontradas en nuestros pacientes estudiados concuerdan con los hallazgos descritos en la literatura mundial.

La terapéutica con flebotomía está contraindicada en presencia de anemia o leucopenia ó en pacientes con doble padecimiento.

la acción de la cloroquina pudiera ser explicada no solamente por la formación del complejo cloroquina-porfirina, tal como la cloroquina influye también en el flujo de sustancias sin crear complejos con ellas. Esta droga altera inespecíficamente la permeabilidad de la membrana sin influenciar directamente sobre la proteosíntesis. Experimentalmente se ha determinado que este medicamento influencia el eflujo de las sustancias vacuolotrópicas en las levaduras, y en las vacuolas hay organelos análogos a los lisosomas del hígado y en ambas se acumulan la cloroquina como las porfirinas, suponemos que la cloroquina puede evitar o disminuir la acumulación de porfirinas en pacientes con PCT a nivel lisosomal.

La evolución y hasta el pronóstico paciente con PCT depende del enfermo en sí, de la naturaleza y fase en que se encuentra la enfermedad, y, por otra parte, de la tendencia más o menos progresiva de los síndromes que la constituyen.

En el curso de la PCT, la afectación hepática es obligatoria para poder hablar de esta variedad de porfiria y nos parece concomitante con el síndrome cutáneo, dado que no ha faltado en ninguno de nuestros casos. Es sabido que el grado de la enfermedad, y no es la situación anatomofuncional del hígado lo que define la hepatopatía porfirica, - " sino el hecho de que el hígado porfirico es el lugar y el motivo de la desordenada y excesiva síntesis de porfirina, especialmente de uro porfirina ".

Al microscopio óptico la hepatopatía evoluciona en tres estadios:

a) Esteatosis focal con ó sin siderosis que es el grado que presentaron nuestros tres pacientes. b) Fibrosis y mayor siderosis que conduce a una situación intermedia con cirrosis y c) Cirrosis que puede ser micronodular con algunas características relevantes Discreta siderosis, zonas de infiltración linfoplasmocitarias de localización portal ó septal y/o hemocromatosis (66) (Fig. 11).

El estudio Isotópico, es tal vez el más útil y el que mejor información pueda proporcionar sobre el estado de la hepatopatía porfirica - aún más, siendo un procedimiento incruento, lo elevamos a la categoría de prueba exploratoria fundamental en la PCT, auténtica biopsia - hepática esplénica. El hepatograma realizado en nuestro paciente el isótopo es captado por el hígado produciendo una imagen hepatogamma--gráfica uniforme, de bordes regulares, sin alteraciones en su configuración, y de tamaño y situación coincidentes con los de un hígado normal. Esto es comparable a lo que en otros trabajos se han observado según el reporte de la literatura.

Aunque todavía no se dispone de un tratamiento absolutamente eficaz - se han hecho progresos, sobre todo al conocerse mejor algunos aspectos etiopatogénicos de este padecimiento. En ésta como en todas las enfermedades se requiere un diagnóstico precoz para que el tratamiento sea satisfactorio. Las actuales orientaciones terapéuticas se fundamentan en unas indicaciones patogénicas y otras sintomáticas. Siendo la porfiria cutánea tardía muy rica en alteraciones bioquímicas y, sobre todo, por estar éstas muy relacionadas con los mecanismos patogénicos, se halla justificado y es aconsejable estudiar a tales enfermos desde este punto de vista con la investigación de una serie de parámetros. En nuestros pacientes nos hemos ocupado del estudio de la glicemia, creatinina, proteínas totales, lípidos y pruebas de funcionamiento hepático. Fueron estudiados sistemáticamente, porque el enfermo con este padecimiento es un enfermo hepático, eventual o potencialmente hemocromatósico, porque sin serlo puede ser diabético genuino, o porque con frecuencia, al ser tratados con corticoides, estos enfermos desarrollan una diabetes esteroidea. Los resultados de las glicemias (Tabla No. 2) no evidencia síndrome diabético, contrario a lo que se ha encontrado reportado en la literatura mundial. Los lípidos plasmáticos muy vinculados a la hepatopatía porfirica, -- les hemos dedicado particular atención encontrando un patrón lipídico peculiar caracterizado por ligera hiperlipemia total. Esta hiperlipemia ha sido confirmada anteriormente aún sin haber realizado los estudios mediante, lipodograma (Tabla No. 2).

Las circunstancias de que la hiperlipemia sea muy frecuente en la por

firia hepática y no en la eritropoyética y de que su desarrollo de la porfiria, finalmente ha permitido plantear como mecanismo posible de la hiperlipemia el que el porfirino tóxico verosímilmente actúa sobre el control de la síntesis de AL-sintetasa activando la misma, fermento que es de naturaleza proteica. Por otro lado estimularía la síntesis de las proteínas hepáticas que tienen a su cargo el transporte de lípidos ó de lipoproteínas.

A este respecto consideramos necesario para el correcto control evolutivo del enfermo, realizar análisis seriados ó repetidos de glicemia, lípidos totales y lipodograma.

Con respecto a la etiopatogenia, aparentemente, la porfiria cutánea - tardía adquirida, es la más frecuente, sin duda porque más fácilmente puede relacionarse causa y efecto, siendo la variedad POST-ALCOHOLICA la más frecuente, como lo vemos en nuestros casos, seguida de la TOXICA que incluye muchas drogas (contraceptivos orales, griseofulvina, sulfona, barbitúricos, estrógenos y otros tóxicos.

En otras circunstancias casuales hemos de destacar la edad y el sexo. Vemos que es una enfermedad de comienzo tardía, lo que también confirman nuestros casos, lo mismo que todos nuestros pacientes son masculinos.

El síndrome dérmico se debe a trastornos fotocutáneos que conllevan a una mayor fragilidad de la piel, de las partes expuestas, que se pone en evidencia al microscopio electrónico por la reduplicación de la membrana basal y la disminución de los filamentos de colágena.

Esta falla dérmica fué demostrada por Gay Prieto cuando comprobó que en el sano la dosis mínima - eritema es de 6-7 hrs. mientras que en el porfirico lo hace en 10 minutos.

En los pacientes estudiados vemos que la aparición de las lesiones estaban relacionadas con exposición prolongada a los rayos solares, o con la ingesta de alcohol, llegando en ocasiones a presentar " polimorfismo simultáneo de las lesiones", sin duda debido a que evolucionan varios brotes sucesivos de ampollas (Fig. 12).

De especial valor para completar el diagnóstico de la enfermedad, valorar el pronóstico y proseguir la evolución del tratamiento, son las alteraciones bioquímicas, y hematológicas. Con respecto a estas últi

mas, se ha descrito una anémia refractaria, pero, apoyados en nues---
tros casos y revisando la literatura, consideramos que la anemia es -
infrecuente y que lo habitual es una cifra normal o aumentada de hemá-
tíes con aumento del contenido hemoglobínico. En la tabla I expone--
mos nuestros hallazgos. Es evidente que en ninguno de ellos existía
anemia y que las cifras extremas de hamatíes fueron de 4.9 millones -
la mínima y de 5.8 millones la máxima. En cuanto a Hb, Hb corpuscu--
lar media, Volúmen corpuscular medio y concentración de Hb corpuscu--
lar media ocurrió lo mismo (Tabla I).

Como estudio complementario, consideramos trascendente la determina--
ción de la sideremia y de la saturación de la transferrina, ya que su
conocimiento nos pueda ayudar en cuanto a la determinación de un posi-
ble fondo hemocromatósico del porfirico. En todos nuestros pacientes
presentaron cifras dentro de los rangos normales, y consideramos que
en la PCT existe normosideremia o hipersideremia (Tabla No. 3).

D I S C U S I O N

Puede decirse que el interés por las enfermedades provocadas por desórdenes en el metabolismo de las porfirinas, se inicia en 1922 con los trabajos de GUNTHER, y secundariamente de las investigaciones de FISCHER, que tanto han contribuido al entendimiento de la química de las porfirias.

El concepto de que las enfermedades del metabolismo de las porfirinas se debe fundamentalmente a una deficiencia de un sistema enzimático - transmitido por herencia es más reciente. En las últimas décadas han aparecido numerosos estudios dedicados a estas anomalías, insistiendo que el trastorno puede localizarse en las células hematopoyéticas o hepáticas, reconociendo la mayoría de los autores la existencia de dos tipos fundamentales de porfirias: las Eritropoyéticas, y las Hepáticas.

En este trabajo, enfatizamos el capítulo dedicado a la actualización en bioquímica y patogenia de las porfirias, ilustrando con esquemas didácticos que permiten familiarizarse con los principios fundamentales, y así obtener las bases de conocimiento que permiten integrar estos conceptos.

En la revisión de nuestros tres casos, se ha hecho un estudio completo de todos los síntomas clínicos, cutáneos, viscerales y bioquímicos valorando la exploración funcional y morfológica, con biopsias hepáticas y cutáneas, además de hepatogramas, lo mismo que del tratamiento.

C O N C L U S I O N E S

Las porfirinas son un grupo de trastornos enzimopáticos que pueden -- ser congénitas o adquiridas:

Con respecto a la biosíntesis del hemo, es importante recordar:

- a) Que los extremos de la vía metabólicos - comienzo y final son exclusivamente mitocondriales y
- b) Que la ruta de los isómeros nunca se llega a protoporfirina; - porque no existe coprogenasa I. Es pues, una vía que no conduce al precursor hemoglobínico.

Con respecto a la fisiopatología de los trastornos fotocutáneos, se han propuesto dos hipótesis para explicarlas: Peroxidación de los lípidos y activación del complemento.

La reducción de la actividad de la enzima uroporfirinogeno descarboxilasa es específica de la PCT, y la determinación de esta enzima en -- las células rojas es un examen diagnóstico confiable en este trastorno. A pesar de que muchos trabajos iniciales indicaron una menor incidencia en mujeres, actualmente las cifras son similares para ambos sexos por el uso extendido de estrógenos así como la mayor ingesta de alcohol por las mujeres en las últimas décadas.

Las manifestaciones cutáneas presentan un cuadro clínico característico que incluye: fragilidad, vesículas, ampollas, hipertrichosis, calcificaciones distróficas con ulceraciones, costras, cambios esclerodermiformes y microquistes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Granick, S.:
The induction in vitro of the synthesis of delta-aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: a response to --- certain drugs, sex hormones, and foreign chemicals.
J. Biol. Chem., 241:1359-1375, 1966.
- 2.- Nakakuki, M.; Yamauchi, K.; Hayashi, N., et. al.:
Purification and some properties of delta aminolevulinic acid synthase from the rat liver cytosol fraction and immunochemical identity of the cytosolic enzyme and the mitochondrial enzyme.
J. Biol. Chem.; 255:1738-1745, 1980.
- 3.- Watson, C.J. and Schwatz, S.:
A simple test for urinary porphobilinogen
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 47:393-1941.
- 4.- Granick, S.; Sassa, Granick, J.L.; et. al.:
Assays for porphyrin and aminolevulinic acid dehydratase and porphyrinogen synthetase in microliter samples of whole blood Applications to metabolic defect involving the heme pathway.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.; 69:2381-2385, 1972.
- 5.- Romero, G.; Glenn, and Levin:
Uroporphyrinogen III cosynthetase activity in an asymptomatic carrier of congenital erythropoietic porphyria
Biochem. Genet., 4:719-726, 1970.
- 6.- De Verneuiel, H.; Sassa and Kappas:
Purification and properties of uroporphyrinogen decarboxilase for human erythrocytes.
J. Biol. Chem., 258:2454-60, 1983.
- 7.- Kushner, J.F.; Barbuto, A.J. and Lee:
An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: Decreased Uroporphyrinogen decarboxilase activity.
J. Clin. Invest., 58:1089-1097, 1976.
- 8.- Elder, G.H.; Sheppard, D.M.; De Salamanca, et. al.:
Identification of two types of porphyria cutanea tarda by -- measurement of erythrocyte uroporphyrinogen decarboxilase.
Clin. Sci.; 58:477-485, 1980.

- 9.- De Verneuil, H. Beaumont, C.; Deybach, J.E.; et. al.:
Enzymatic and immunological studies of uroporphyrinogen
decarboxylase in familial porphyria cutanea tarda and hepato
erythropoietic porphyria.
Am. J. Hum. Gent., 36:613-622, 1984.
- 10.- De Verneuil, Aitken, G. and Normann, Y.:
Familial ND sporadic porphyria cutanea: two different diseases
Hum. Gent., 44:145-151, 1978.
- 11.- Wooks, J.S.; Kardish, R. and Fowler, B.A.:
Studies on the action of porphyrinogenic trace metals on
the activity of hepatic uroporphyrinogen decarboxylase
Biochem. Biophys. Res. Commun, 103:264-271; 1981.
- 12.- Stonard, M.D.:
Experimental hepatic porphyria induced by hexachlorobenzene
as a model for human symptomatic porphyria
Br. J. Haematol., 27:617-625, 1974.
- 13.- Sweeney, G.D.; Jones, K.G.; Cole, F.M., et. al.:
Iron deficiency prevents liver toxicity of 2,3,6,7,8-tetra-
chlorodibedioxin.
Science, 204:332-335, 1979.
- 14.- Pimstone, N.R.:
Porphyria cutanea tarda.
Semin. Liver dis., 2:125-131, 1982.
- 15.- Yoshinaga, T. and Sano, S.:
Coproporphyrinogen oxidase I. Purification, properties
and activation by phospholipids.
J. Biol., Chem., 255:4722-4726, 1980.
- 16.- Brodie, N.J.; Thompson, G.G.; Moore, M.R. et. al.:
Hereditary coproporphyria
Q.J. Med., 46:229-241, 1977.
- 17.- Foulson, R.:
The enzymic conversion of protoporphyrinogen IX in mammalian
mitochondria
J. Biol. Chem.; 251:3730-3733, 1976.
- 18.- Brenner, D.A. and Bloomer, J.F.:
The enzymatic defect in variegate porphyria studies with ---
human cultured skin fibroblast.
N. Engl. J. Med., 302:765-769, 1980.

- 19.- Dean, G.:
The porphyria
Philadelphia, J.B. Lippincott, Co., 1963.
- 20.- Bonkowski, H.L.; Bloomer, J.R.; Ebert, P.S. et. al.:
Heme synthase activity in human protoporphyria: Demonstration
of defect in liver and cultured skin fibroblasts.
J. Clin. Invest., 56:1139-1148, 1975.
- 21.- Camadro, J.M.; Ibrahim, N.G. and Levere:
Kinetic studies of human liver ferrochelatase: Role of
endogenous metals.
J. Biol. Chem., 259:5678-5682, 1984.
- 22.- Bloomer, J.R.:
Characterization of deficient heme synthase activity in pro-
toporphyrin with cultured skin fibroblast.
J. Clin. Invest., 65:321-328, 1980.
- 23.- Went., L.N. and Klasen, E.C.:
Genetic aspects of erythropoietic protoporphyria
Ann. Hum. Genet., 48:105-117, 1984.
- 24.- De Leo, V.A.; Poh Fitzpatrick, M.B.; M.M., et. al.:
Erythropoietic protoporphyria
Am. J. Med., 60:8-22, 1976.
- 25.- Bloomer, J.R.; Phillips, M.J.; Davidson, D.L. et. al.:
Hepatic disease in erythropoietic protoporphyria.
Am. J. Med., 58:869-882, 1975.
- 26.- Taddeini, I. and Weston:
The clinical porphyrias
Semin. Hematol., 5:335-348, 1968.
- 27.- Kappas, A. et. al.:
The porphyrias. In Stanbury, J.B. et. al. (eds) The metabo-
lic basis of inherited Disease.
Ed. 5 New York McGraw-Hill Book, Co., 1983.
- 28.- Sassa, S. and Granick, S.:
Induction of delta-aminolevulinic acid synthetase in chick
embryo liver cellin culture.
Proc. Natl. Acad. U.S.A., 67:517-522, 1970.

- 29.- Kappas, A., Drummond, G.S. and Sardana, S.N.:
 Protoporphyrin rapidly and markedly enhances the heme saturation of hepatic tryptophan pyrrolase: Evidence that this synthetic metalloporphyrin increase the functional contact of heme in the liver.
 Clin. Invest., 75:302-305, 1985.
- 30.- Hayashi, N. Watanabe, N., and Kikuchi, G.:
 Inhibition by hemin of in vitro translocation of chicken liver alfa aminolevulinic synthase in mitochondria.
 Biochem. Biophys Res. Commun., 115:700-706, 1983.
- 31.- Tschudy, Valsamin, M. and Magnussen:
 Acute intermittent porphyria: Clinical an selected research aspect.
 Ann. Intern. Med., 83:851-864, 1975.
- 32.- Doss., M.D.:
 Hepatic porphyrias: Pathobiochemical, diagnostic, and therapeutic indications.
 Prog. Liver Dis.; 7:573-597, 1982.
- 33.- Rutherford, T. Clegg, and Weatherall, D.J.:
 Embryonic hemoglobin synthesis in human erythroleukemia cells.
 Ann. N.Y. Acad. Sci., 344:233-239, 1980.
- 34.- Beaumont, C.; Deybach, J.C.; Gramdehamp et. al.:
 Effects of succinylacetone as dymethylsulfoxide mediated induction of heme phatway enzymes in mouse.
 Exp. Cell Res., 154:474-484, 1984.
- 35.- Sandberg, S. and Romslo, I.:
 Protoporphyrin-induced damage to mitochondrial and lysosomes from rat liver.
 Clin. Chem. Acta, 111:55-60, 1981.
- 36.- Lamola, A. and Doloiden, F.:
 Cross-linking of membrane proteins and protoporphyrin-sensitized photohemolysis
 Photochem. Photobiol., 31:597-601, 1980.
- 37.- Magnus, I.A.:
 Action spectroscopy of the skin in porphyria
 Acta Derm. Venereol (stockh), 100:47-54, 1982.

- 38.- Sandberg, S. and Romslo:
Phototoxicity of protoporphyrin as related to its subcellular localization in mice livers after short-term feeding - with griseofulvin.
Biochem., J.; 168:67-74, 1981.
- 39.- Coppola, A.; Viggiani, E.; Salzarulo, I. et. al.:
Ultrastructural changes in lymphoma cells treated with hematoporphyrin and light.
Am. J. Pathol., 99:175-192, 1980.
- 40.- Dixit, R.; Muktar and Bickers, D.R.:
Destruction of cytochrome P-450 by reactive oxygen species generated during photosensitization of hematoporphyrin derivative.
Photochem. Photobiol., 37:173-176, 1983.
- 41.- Gutter, B.; Speck, WT. and Rosenkranz:
The photodynamic modification of DNA by hematoporphyrin
Biochem. Biophys., Acta; 475:307-314, 1977.
- 42.- Waldenstrom, J.:
Studien über porphyria
Acta Med. Scand., 82:1, 1973.
- 43.- Zaminsky, C. y Guzmán:
Two cases of infantile porphyria cutanea tarda. Successful treatment with oral 5-adenosyl-1-methinine and low-dose oral chloroquine
Br. J. Dermatol., 116:407, 1987.
- 44.- Ziegler, G. and Rimington, C:
Experimental porphyria in rats induced by chorinate benzenes
Biochem. Pharmacol., 12:1287-1297, 1963.
- 45.- Schuller Pérez, A.; Jelavis:
Porfiria hepatocutánea tardía.
New Ed. Toray Barcelona, 1969.
- 46.- Kushner, J.P.; Lee, and Nacht:
The role of iron in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda: An in-vitro model.
J. Clin. Invest., 51:3044-51, 1972.
- 47.- Rasmussen, G.L. and Kushner:
A possible explanation for the pattern of porphyrin excretion in porphyria cutanea tarda.
Clin. Res., 24:1344, 1976.

- 48.- Grossman, M.E.; Bickers, et. al.:
 Porphyria cutana tarda
 Clinical features and laboratory findings in 40 patients
 Am. J. Med., 67:277-86, 1979.
- 49.- Poh-Fitzpatrick, M.B.; Bellet, et. al.:
 Porphyria cutana tarda in two patients treated with hemodya
 lisis for chronic renal failure
 N. Engl. J. Med., 299:292-94, 1978.
- 50.- Poh-Fitzpatrick, Masullo, and Grossman:
 Porphyria cutana tarda associated with chronic renal disea
 se and hemodialysis.
 Arch. Dermatol., 116:191-95, 1980.
- 51.- Schemit, R.:
 Cutaneous porphyria in Turkey
 N. Engl. J. Med.; 263:397-98, 1960.
- 52.- Marc Grossman and M.B.; Poh-Fitzpatrick:
 Porphyria cutana tarda: Dermatologic Clinic
 4:297-309, Apr., 1986.
- 53.- Lamon, J.M. and Frykholm:
 Pregnancy and porphyria cutana tarda.
 Genet. Clin. Johns Hopkins Hosp., 145:235-37, 1979.
- 54.- Levere, R.D.; StilbetroI-induced porphyria:
 Increase in hepatic delta-ALAs Blood, 28:569-72, 1966.
- 55.- Lockman, D.S.:
 Porphyria cutana tarda and sarcoidosis
 J. Am. Acad. Dermatol.; 2:62-65, 1980.
- 56.- Poland, Smith, Metter, G., et. al.:
 A health survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-T plant.
 Parch. Environ. Healt., 22:316-27, 1971.
- 57.- Linden, Esteffen, Nuwxomer, et. al.:
 Develoument of porphyria during chloroquine therapy for
 chronic discoid lupus erythematosus.
 Calij. Med., 81:235-38, 1954.
- 58.- Howard, Dowling, and Varigos:
 Pseudoporphyria due to naproxen.
 Lancet., 1:819-20, 1985.

- 59.- Walsh, Lobitz, Maler, et. al.:
Pnebotomy therapy in cutaneous porphyria
Arch. Dermatol, 101:167-72, 1970.
- 60.- Kecskes, K. and Farr, M.:
Bullous dermatosis of chronic renal failure.
Br. J. Dermatol., 85:541-46, 1976.
- 61.- Zelickson, A.S.:
Phototoxic reactions with nadilixic acid.
J.A.M.A., 190:556-66, 1964
- 62.- Schonick, Epstein, and Marver:
The molecular basis of the action of chloroquine in
porphyria cutana tarda.
J. Invest. Dermatol., 61:226-32, 1973.
- 63.- Kordac, Papezova, and Semradova:
Chloroquine in the treatment of porphyria cutana tarda
N. Engl. J. Med.; 296:949-52, 1977.
- 64.- Rifkind, Sassa, Merkast, et. al.:
Stimulator and inhibitors of hepatic porphyrin formation
in human sera.
J. Clin. Invest., 53:1167-1177, 1974.
- 65.- Marsten, C.W.:
Porphyria during chloroquine therapy
Br. J. Dermatol.; 71:219-22, 1959.
- 66.- Bollettino Dell'Instituto Dermatologico
S. Gallicano, Vol. XIII, pag. 243-248, 1986-87.