

Caracterización bioquímica de la porfiria cutánea tardía, hepatopatía porfirica

Carmen Herrero Mateu

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

MEMORIA PARA ASPIRAR AL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

Barcelona, Septiembre de 1979

CATEDRA Y ESCUELA PROFESIONAL DE
DERMATOLOGIA Y VENEREOLOGIA

Catedrático Director:

Prof. Dr. D. José María Mascaró Ballester

CARACTERIZACION BIOQUIMICA DE LA PORFIRIA
CUTANEA TARDA. HEPATOPATIA PORFIRICA

Por

CARMEN HERRERO MATEU



UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA PROFESIONAL DE DERMATOLOGIA
Y VENEREOLOGIA



El Profesor Dr.D. José M^a Mascaró Ballester,
Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología y Venereología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICA que Dña. Carmen Herrero Mateu, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección y orientación la Tesis titulada "CARACTERIZACION BIOQUIMICA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA . HEPATOPATIA PORFIRICA", estando conforme para su presentación para ser juzgada.

Barcelona, 19 de Julio de 1979

TESIS DOCTORAL

preparada y presentada bajo los auspicios del
Prof. Dr. D. JOSE MARIA MASCARO BALLESTER

Catedrático Director de la Cátedra y Escuela
Profesional de Dermatología y Venereología de
la Facultad de Medicina de Barcelona.

DEDICATORIAS

Dedico esta Tesis a la memoria del
Prof. Dr. D. JOAQUIN PIÑOL AGUADE, mi
maestro, que fue el inspirador y alma
de este trabajo.

A Miquel Llorach.

A mis hijos Enrique y Ana.

A mis padres.

Agradezco al Dr. Mario Lecha Carralero, Jefe de Servicio de Dermatología, la ayuda y supervisión constante durante todo el tiempo que ha durado la realización de este trabajo.

Agradezco al Dr. Miquel Bruguera, del Servicio de Hepatología, su interés por las porfirias, y su ayuda y colaboración en el estudio de la hepatopatía porfírica.

Agradezco al Dr. Sydney G. Smith de la Welsh National School de Cardiff, la orientación en el montaje de las técnicas de laboratorio.

Agradezco al Dr. Jorge Almeida, el haberme iniciado en el estudio de la bioquímica de las porfirinas.

Agradezco a la Dra. Catherine Galy-Mascaró las enseñanzas en el estudio clínico de los pacientes porfíricos. De ella recibí los protocolos a seguir y también los primeros pacientes.

Agradezco a Antonia M^a Muniesa, licenciada en Ciencias Químicas, su valiosa colaboración, y su dedicación al Laboratorio de Porfirinas, al que ha aportado sus conocimientos y garantiza su continuidad.

Agradezco a la Srta. Conchita Bastarrica, su entrega al Laboratorio de Porfirinas y su gran humanidad en el trato con los pacientes.

Agradezco al Dr. Jaume Aubia sus consejos y ayuda en el cálculo estadístico de los resultados.

Agradezco a la Srta. Carmen Marcos y a la Srta. Matilde Piera su colaboración en la transcripción de esta Tesis.

Agradezco a todo el personal de la Cátedra de Dermatología, médicos, enfermeras y auxiliares, su colaboración, sin la cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Agradezco al personal del Servicio de Hepatología y Endoscopia del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, su aportación en el estudio de la Hepatopatía de los pacientes porfíricos.

Finalmente, y de modo muy especial, quiero expresar mi agradecimiento al Profesor J.M. Mascaró, Catedrático de Dermatología, por haber aceptado dirigir esta tesis, por el interés de que ésta fuera llevada a cabo, y cuyos consejos me han sido extraordinariamente útiles a lo largo de todo el trabajo.

MOTIVO DE LA TESIS

En el año 1971 y atraída por la gran personalidad del Prof. J. Piñol Aguadé, inicié el estudio de la Especialidad de Dermatología en la Cátedra por él dirigida.

De este modo, me encontré en una Escuela profundamente interesada en las enfermedades producidas por alteraciones en el metabolismo de las porfirinas. Era esto debido, a la actividad de su director, el Profesor J. PIÑOL AGUADE, que seguía con sumo interés a los pacientes porfíricos y mostraba constantemente su preocupación por los problemas clínico y patogénicos que presentaban.

La dedicación de la Cátedra a este tema se reflejó ya en el año 1952, en que se publicaron los primeros artículos sobre las características y peculiaridades de los primeros casos de porfirinas observados. En el año 1957, el Prof. X. Vilanova y el prof. J. Piñol Aguadé publican la monografía "La Porfiria Crónica del adulto", en la que se resumía todo lo que en aquella época se conocía sobre este tema.

A partir de entonces se sucedieron periódicamente publicaciones de la Cátedra de Dermatología de Barcelona sobre diversos aspectos de estas enfermedades (incidencia en nuestro ambiente, peculiaridades clínicas e histológicas, tanto de las lesiones cutáneas como complicaciones oculares, hepáticas o articulares).

En el año 1972 el interés del Prof. J. Piñol Aguadé se centraba en estudios bioquímicos y genéticos de la Porfiria Cutánea Tarda, y fue entonces, cuando recibí el encargo de iniciar estos trabajos. Estos se plasmaron en una presentación preliminar en el VIII Congreso Hispano Portugués de Dermatología, en el año 1973.

La continuación en el estudio de estos pacientes, cuyo número ha ido aumentando progresivamente, la conexión constante con otros centros de Investigación de Porfirinas (Welsh National School de Cardiff), la infraestructura creada para el estudio de las alteraciones bioquímicas de estos pacientes y la ayuda del Profesor J.M. Mascaró en estas tareas, han conseguido que esta tesis tuviera el máximo de elementos de trabajo.

La combinación de estos elementos, su profundización, la aparición de nuevos problemas y sus posibles soluciones, han sido nuestra aportación al estudio de las porfirias.

INDICE

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. INTRODUCCION A LA HISTORIA DE LAS PORFIRINAS | 1 |
| II. PORFIRINAS Y SUS PRECURSORES | 6 |
| 1. Estructura química de las porfirinas..... | 7 |
| 2. Biosíntesis de las porfirinas..... | 12 |
| 3. Control de la biosíntesis..... | 31 |
| 4. Porphirinas y sus precursores en el orga- nismo humano normal..... | 38 |
| 5. Acción biológica de las porfirinas..... | 46 |
| 6. Propiedades fisicoquímicas de las porfiri- nas..... | 51 |
| III. PORFIRIAS EN PATOLOGIA HUMANA..... | 57 |
| a) PORFIRIAS ERITROPOYETICAS..... | 57 |
| 1. Porfiria eritropoyética congénita(PEC) | 58 |
| 2. Protoporfiria eritropoyécitc (PPE).... | 71 |
| 3. Coproporfiria eritropoyética..... | 90 |
| b) PORFIRIAS HEPATICAS..... | 91 |
| 1. Porfiria aguda intermitente (PAI)..... | 92 |
| 2. Porfiria variegata (PV)..... | 117 |
| 3. Coproporfiria hereditaria (CPH)..... | 126 |
| 4. Porfiria Cutánea Tarda (PCT)..... | 132 |
| -Incidencia..... | 132 |
| -Factores etiológicos..... | 134 |
| -Alteración metabólica..... | 147 |
| -Sintomatología..... | 153 |
| -Asociación con otras enfermedades.... | 164 |
| -Hepatopatía..... | 168 |
| -Diagnóstico de laboratorio.,..... | 179 |
| -Tratamiento..... | 186 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| IV. MATERIAL..... | 194 |
| V. METODOS..... | 211 |
| VI. RESULTADOS..... | 227 |
| 1. Estudio clínico..... | 228 |
| 2. Hepatopatía de la porfiria cutánea tarda..... | 260 |
| 3. Separación de porfirinas por cromato- grafía en capa fina..... | 284 |
| 4. Tratamiento..... | 315 |
| VII. COMENTARIOS | 336 |
| VIII. CONCLUSIONES..... | 392 |
| IX. BIBLIOGRAFIA..... | 397 |

I. INTRODUCCION

INTRODUCCION A LA HISTORIA DE LAS PORFIRINAS

La primera alusión histórica a las porfirinas se remonta a 1841, año en que Scherer demostró que el color rojo de la sangre no era debido a su contenido en hierro, sino a un pigmento rojo-azulado que se encontraba en el precipitado sanguíneo, una vez extraído el hierro por acción del ácido sulfúrico concentrado sobre la sangre desecada. Este pigmento fue denominado por Mulder "hematina libre de hierro". Hoppe Seyler en 1871, usando la palabra griega *Πορφύρεος* (porphyros=púrpura) denominó "hematoporfirina" al principal componente de una preparación de hematina libre de hierro. El espectro de absorción de esta sustancia y su fluorescencia roja fueron caracterizados por Thudichum en 1867.

Schultz, en 1874 describió las características clínicas de un enfermo cuyo cuadro clínico denominó "pemphigus leprosus". Se trataba de un tejedor de 33 años, que desde los tres meses de edad había sufrido intensos fenómenos de fotosensibilidad cutánea, presentaba esplenomegalia y emitía orina de color rojo-vinoso. De este paciente Baumstark aisló dos pigmentos "uro-rubrohaematin" y "urofuscohaematin", siendo las propiedades espectroscópicas y de solubilidad idénticas a lo que hoy designamos como uroporfirina, pero que no identificó como la "hematoporfirina" hasta entonces descrita. Durante los años siguientes se repitieron una serie de observaciones de pacientes con fotosensibilidad y que emitían una orina de color rojizo.

En 1888, con la introducción del sulfonal como tranquilizante, aparecieron casos de emisión de orinas oscuras tras la administración de este fármaco. Pronto se asociaron a estos signos urinarios, síntomas como el dolor abdominal, debilidad muscular. En algunos casos se llegó al fallecimiento del paciente. En 1895, Stokvis identificó el pigmento que eliminaba uno de estos pacientes por la orina, como hematóporfirina.

En sus publicaciones de 1911 y 1925, Gunther hizo ya una clasificación de las enfermedades del metabolismo de las porfirinas según su cuadro clínico y las separó en formas agudas, formas crónicas y formas congénitas. La forma aguda se caracterizaba por episodios de dolor abdominal y/o manifestaciones neurológicas; la forma crónica por la aparición tardía de fenómenos de fotosensibilidad con o sin dolores abdominales o sintomatología neurológica; y a la forma congénita por la aparición de fotosensibilidad en la primera infancia, y a la que denominó "hematóporfiria congénita". Posteriormente se llegó al conocimiento de la fórmula química de las porfirinas gracias a las investigaciones de Hans Fisher y su escuela, realizadas sobre Petry, enfermo que ya había sido descrito por Gunther y diagnosticado de "hematóporfiria congénita".

Waldenstrom en 1937 fué el primero en describir las enfermedades del metabolismo de las porfirinas como "porfirias", en un excelente trabajo sobre 103 casos de porfiria con manifestaciones agudas, recogidos en Suecia. Al mismo tiempo hizo una revisión de los casos publicados hasta el momento bajo el nombre de "hematóporfiria" pero en los que las manifestaciones de fotosensibilidad cutánea no aparecían hasta algunos años después del nacimiento, denominando a estos casos como "porfiria cutánea tarda".

Desde entonces aparecieron en la literatura nuevos casos de porfiria, algunos con diferentes características clínicas. Hasta aquel momento eran muy escasas las referencias a estudios de porfirinas en los tejidos. No fué hasta 1954, cuando Schmid Schwartz y Watson clasificaron a las porfirias en hepáticas o

eritropoyéticas, según el contenido de porfirinas encontrado en hígado o médula ósea en varios tipos de porfiria. Basándose en estos estudios establecieron la siguiente clasificación:

1. Porfiria eritropoyética. (Porfiria congénita fotosensible, usualmente asociada a anemia hemolítica y esplenomegalia).

2. Porfiria hepática. (Enfermedad hepática o frecuente alteración funcional del hígado).

- a) Tipo "aguda intermitente" -manifestaciones abdominales y/o neurológicas.
- b) Tipo "cutánea tarda" -aparición tardía de fotosensibilidad sin otras manifestaciones.
- c) Tipo "mixta" -fotosensibilidad asociada a manifestaciones neurológicas o abdominales intermitentes.

La investigación del contenido de porfirinas en el hígado y médula se realizó en 31 enfermos, de los cuales encontraron dos casos de porfiria eritropoyética congénita, once casos de porfiria aguda intermitente, trece casos de porfiria "cutánea tarda", tres casos de porfiria mixta y dos pacientes de una forma latente de porfiria hepática.

Barnes fue el primero en describir una serie de casos de porfiria entre la población blanca de Sudáfrica, que se presentaban clínicamente de una forma aguda, como la porfiria aguda de Suecia, o bien de una forma puramente cutánea, con manifestaciones de fotosensibilidad, pudiéndose combinar ambos síntomas en un mismo paciente. Barnes y Dean sugirieron el nombre de "porfiria variegata" para esta forma sudafricana de porfiria.

Goldberg en 1967 caracterizó el cuadro clínico y bioquímico de la "coproporfiria hereditaria", aunque los primeros casos de excreción selectiva y masiva de coproporfiria en heces y orina fueron descritos por Watson y colaboradores en 1949.

Del mismo modo, aunque en 1953 Kosenow y Treibs habían descrito el primer caso de protoporfiria eritropoyética, no fue hasta la publicación de Magnus y cols. en 1961 que se reconoció ésta como una nueva forma de porfiria.

Después del estudio individual de estos cuadros se llegó a la clasificación de las porfirias que fue concertada en la Conferencia Internacional de Porfirias, celebrada en Cape Town en 1963. Esta clasificación generalmente aceptada, y que con algunas modificaciones sigue vigente en la actualidad, es la siguiente:

HEPATICAS

- 1) Porfiria aguda intermitente.
- 2) Porfiria variegata o mixta.
- 3) Coproporfiria hereditaria.
- 4) Porfiria Cutánea Tarda.

ERITROPOYETICAS

- 1) Porfiria congénita.
- 2) Protoporfiria eritropoyética.

Los posteriores estudios de Scholnick y col. (1971), demostrando el importante papel del hígado en la síntesis de protoporfiria, en el caso de la denominada "protoporfiria eritrohepática", ha hecho modificar discretamente la anterior clasificación, y que según Eales (1975) sería de la forma siguiente:

ERITROPOYETICAS

- 1.- Porfiria eritropoyética congénita (P.E.C.)

ERITROHEPATICAS

- 2.- Protoporfiria eritrohepática (P.E.H.)
- 3.- Coproporfiria eritrohepática (C.E.H.)

HEPATICASa) Formas hereditarias

- 4.- Porfiria aguda intermitente (P.A.I.)
- 5.- Coproporfiria hereditaria (C.H.)
- 6.- Porfiria variegata o mixta (P.V.)

b) Formas sintomáticas

Porfiria sintomática (S.P.) o Porfiria cutánea
tarda (P.C.T.)

- 7.- SP-A -asociada a abuso de alcohol.
- 8.- SP-C -inducida por químicos (hexaclorobenze-
no, pentaclorofenol, esteroides y otros
compuestos químicos).
- 9.- SP-M -asociada con una miscelánea de enferme-
dades inmunológicas.
- 10.- SP-H -asociada a porfirinoma hepático.

II. PORFIRINAS Y SUS PRECURSORES

II. PORFIRINAS Y SUS PRECURSORES

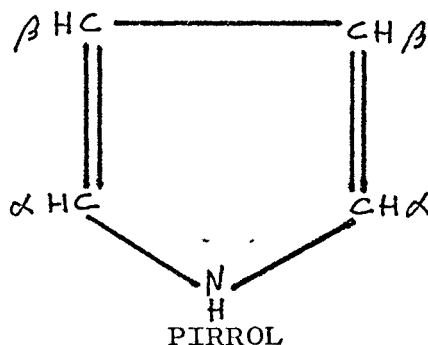
La distribución de las porfirinas en la naturaleza es muy amplia. Se han encontrado en carbones, depósitos geológicos, en algunas rocas (quincita) y en los aceites minerales (Oparin, 1966). También constituyen un elemento importante en las células vivas, en donde se encuentran en forma de clorofila (vegetales y algunas bacterias), hemoglobina, mioglobina y en forma de citocromo, citocromooxidasa, catalasa y peroxidasa, prácticamente en todas las células vivientes, donde constituyen la parte funcionalmente esencial de las moléculas proteicas, que es indispensable para los procesos de oxidación.

El nacimiento y evolución de los seres vivos ha sido posible gracias a las porfirinas. El hallazgo de porfirinas en los aceites minerales y la posibilidad de sintetizarlas en el laboratorio por medio de un mecanismo que reproduce las condiciones de la atmósfera terrestre primitiva, es decir, por la acción de las radiaciones ultravioleta sobre una mezcla de pirroles y aldehidos (Szutka, 1964) ha hecho suponer que las moléculas porfirínicas ancestrales formaron el sustrato de los primeros enzimas que permitieron la obtención de oxígeno libre a partir de agua oxigenada (Rittenberg, 1958).

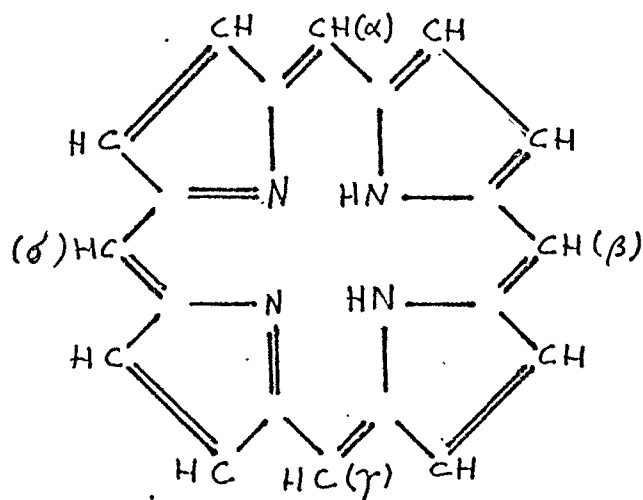
Fickentscher en 1935 demostró la presencia de coproporfirina en coprolitos de cocodrilo del período Eoceno, es decir, de hace aproximadamente 25 millones de años. Esto demuestra la perdurabilidad de las porfirinas. Aprovechando este carácter y a fin de establecer si en la luna había existido vida, fueron buscadas porfirinas en las rocas lunares obtenidas en los viajes a este satélite (Smith, 1970).

1. ESTRUCTURA QUIMICA DE LAS PORFIRINAS

Las porfirinas son compuestos cíclicos constituidos por cuatro anillos pirrólicos, unidos entre sí por los carbonos alfa por medio de enlaces metínicos (-CH=), que actúan como ácidos débiles polivalentes,



La porfina, núcleo tetrapirrólico sin cadenas laterales, fué sintetizado por Fisher y Orth en 1937. Los carbonos exteriores (beta) son portadores de un átomo de hidrógeno, que puede sustituirse por diversos compuestos orgánicos, que forman radicales o cadenas laterales, determinando la estructura de las diversas porfirinas. Los átomos de nitrógeno también son portadores de hidrógeno, y son los que permiten la unión a diversos metales.

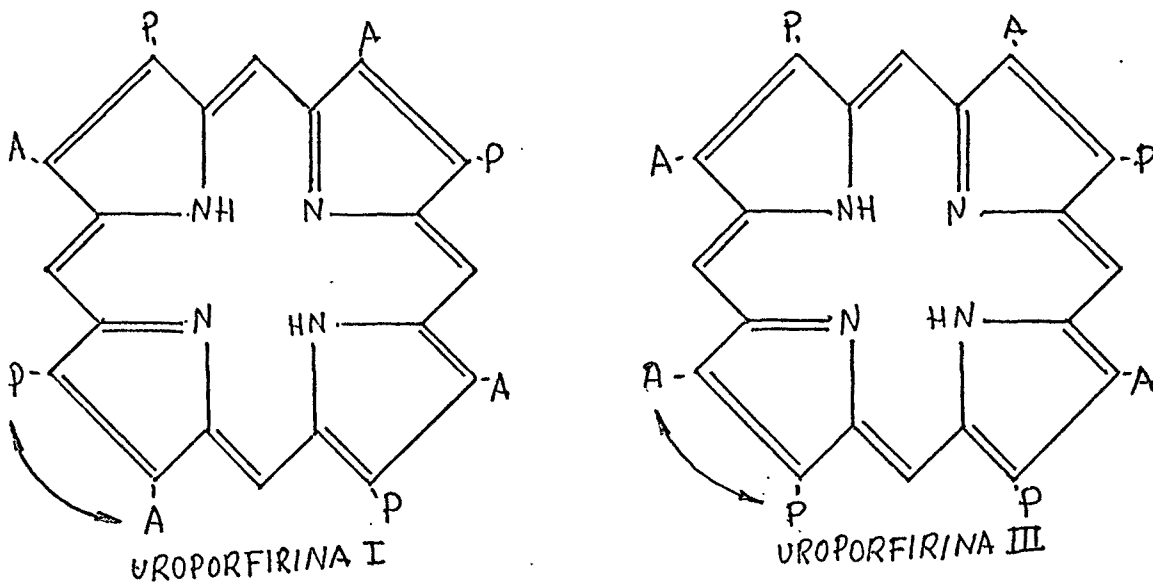


PORFINA

Describiremos la estructura química de las porfirinas que presentan ocho (uroporfirina), cuatro (coproporfirina) y dos (protoporfirina) grupos carboxílicos, por ser las porfirinas que se estudian en los enfermos afectados de trastornos metabólicos de las porfirinas (porfirias) y cuya predominancia permite la caracterización clínica de diversos tipos de porfiria.

1.- Uroporfirina

Es una molécula portadora de ocho grupos carboxilo, cuatro que corresponden a cadenas laterales acéticas y cuatro a cadenas laterales propiónicas.



A = radical acetato ($-\text{CH}_2-\text{COOH}$)
 P = radical propionato ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$)
 (tetrametil-tetrapropionico-porfina)

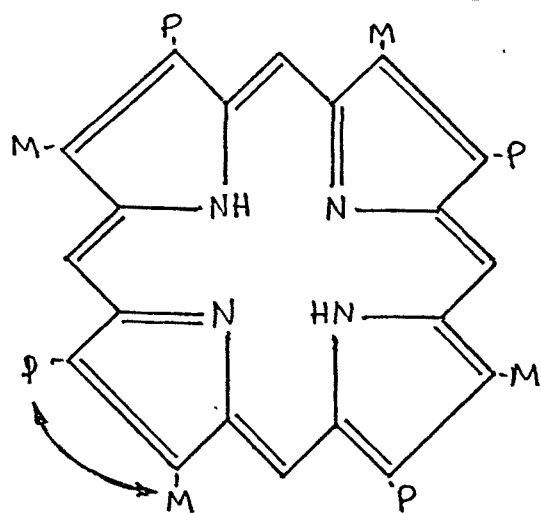
La presencia de dos variedades de cadenas laterales y su diferente situación en los carbonos beta de la molécula, permite la existencia de cuatro isómeros, de los que solo se encuentran en la naturaleza el isómero I y el isómero III. Cada uno de ellos sigue un camino metabólico individual y la transformación mútua entre las dos variedades es naturalmente imposible. La uroporfirina I se ha encontrado en la naturaleza en la concha de ciertos mariscos (*pleria vulgaris*), en zonas de calcificación de los huesos fetales y en los huesos y dientes de una ardilla (*Sciurus niger*) (Gajdos, 1969). En el hombre solo se encuentra en cantidades valorables en el curso de ciertas formas de porfiria. La uroporfirina III se encuentra en estado puro en el pigmento rojo de las

alas de ciertas aves africanas (turacos) (Nicholas y Rimington, 1949), tiene gran apetencia por los metales, calcio en los huesos, zinc en la orina y cobre en las plumas de los turacos y en los órganos de los enfermos de porfiria. En las orinas normales se encuentra en escasa cantidad. Los estudios de la escuela de Rimington demostraron que la uroporfirina de los enfermos de "porfiria aguda" observados por Waldenstrom era una mezcla de los isómeros I y III de la uroporfirina, con cierto predominio del último.

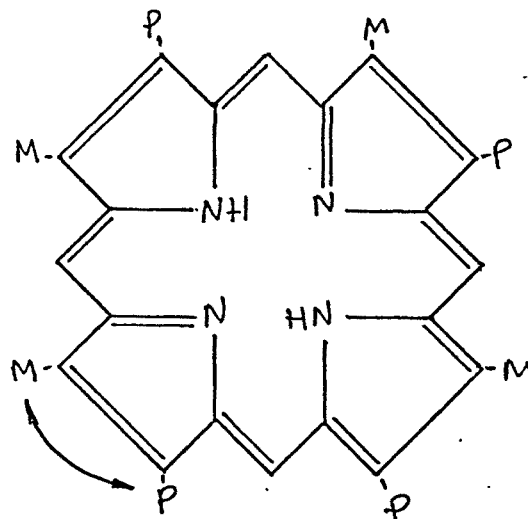
2.- Coproporfirina

Solo tiene cuatro grupos carboxilos; que provienen de cuatro cadenas laterales propiónicas, unidas a cuatro carbonos beta de la molécula de porfina. Los restantes carbonos están unidos a cadenas laterales metílicas.

En la naturaleza se encuentran también los isómeros I y III de los cuatro posibles, y cuya fórmula química es la siguiente:



COPROPORFIRINA I



COPROPORFIRINA III

M= radical metil ($-CH_3$)

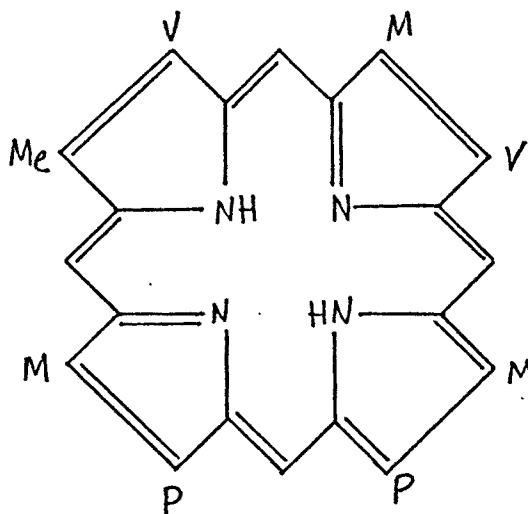
P= radical propionato ($-CH_2-CH_2-COOH$)
(Tetrametil-tetrapropionico-porfina.)

Estos isómeros son pigmentos muy extendidos en la naturaleza ya que se encuentran en ciertos hongos y bacterias. La coproporfirina es excretada en gran cantidad por la bacteria *Rhodospseudomonas spheroides*, circunstancia que ha permitido la utilización de este microorganismo para el estudio de la síntesis de porfirinas (Gajdos, 1969).

En el hombre se encuentra en orina, heces, bilis, hígado, médula ósea y cerebro, encontrándose los dos isómeros en proporciones semejantes.

3.- Protoporfirina

Es una porfirina con dos grupos carboxilos. Su estructura química se esquematiza a continuación:



PROTOPORFIRINA IX

- M = radical metil (-CH₃)
 - V = radical vimil (-CH=CH₂)
 - P = radical propionato (-CH₂-CH₂-COOH)
- (tetrametil-divinil-dipropionico-porfina)

Su estructura química permite la existencia teórica de quince isómeros distintos.

En la naturaleza solo se encuentra el isómero nueve, según la nomenclatura de Hans Fisher, que proviene de la decarboxilación del isómero III de la coproporfirina.

Se encuentra en estado libre en las manchas de los huevos de ciertos pájaros salvajes (coporfirina de Hymans van der Bergh), en el útero de las gallinas ponedoras y en las glándulas de Harden de los roedores del género MUS. En los mamíferos se encuentra en hematies, heces, bilis, hígado, bazo, y médula ósea y no se elimina por la orina (Gajdos 1969).

La importancia bioquímica de esta porfirina se debe a que unida a una molécula de hierro bivalente constituye el HEM, grupo prostético de la hemoglobina y mioglobina, donde actúa como transportador del oxígeno atmosférico, gracias a su capacidad de fijación, rápidamente reversible, del oxígeno sobre el hierro.

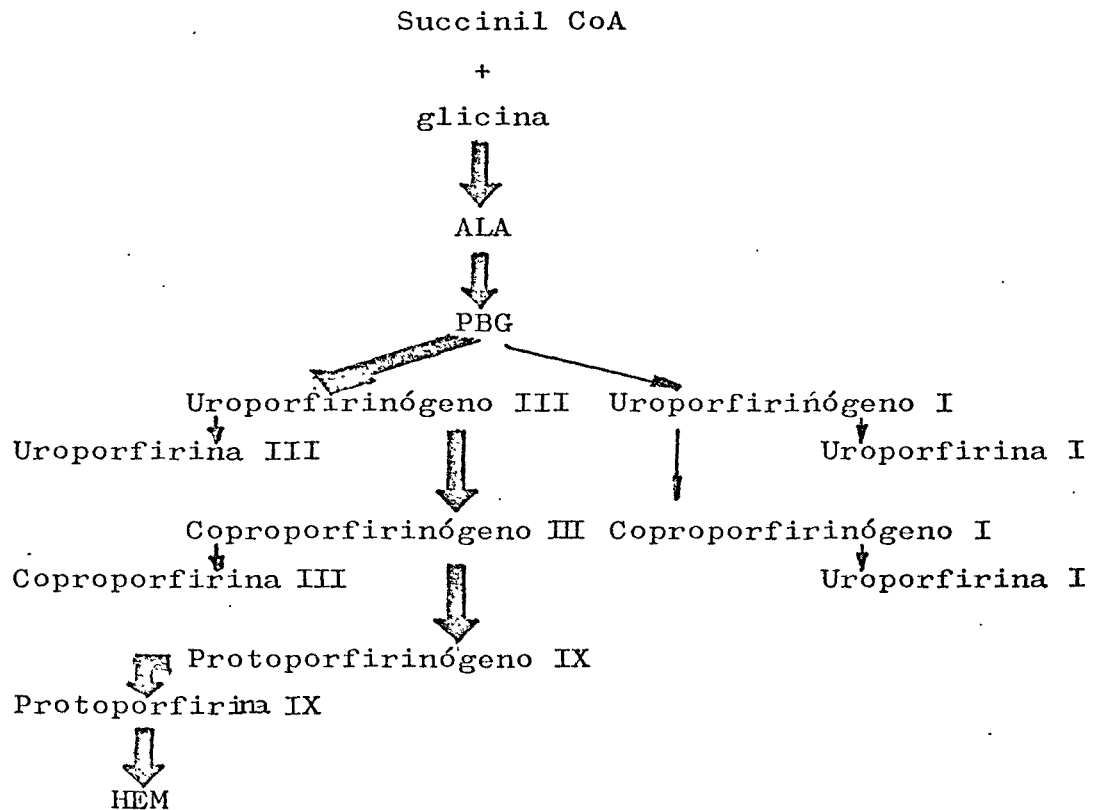
2. BIOSINTESIS DE LAS PORFIRINAS

A pesar de la complejidad de la molécula, ésta se sintetiza a partir de elementos simples: el ácido succínico, componente del ciclo de Krebs y un aminoácido, la glicina, a razón de ocho moléculas de cada una de estas dos sustancias para constituir una molécula de porfirina (Shemin, 1955).

En los últimos treinta años se ha llegado a un casi completo conocimiento de la vía de biosíntesis por la que se forman las porfirinas en el organismo. Esto es un ejemplo del valor que poseen las técnicas isotópicas para la investigación, las cuales son utilizadas desde principios de la década 1940. Por medio de estas técnicas Shemin y Rittenberg en 1946 demostraron que el nitrógeno de la molécula de porfirina proviene de la glicina y no del ácido glutámico, como se había venido creyendo hasta aquel momento.

Estudios posteriores demostraron que los cuatro átomos de nitrógeno (Muir y Neuberger, 1949) y ocho átomos de carbono de la molécula de protoporfirina (Shemin, 1955) son derivados de la glicina. Los restantes 26 átomos de carbono de la protoporfirina proceden de dos intermediarios del ciclo del ácido tricarbóxico, el acetato y el ácido succínico.

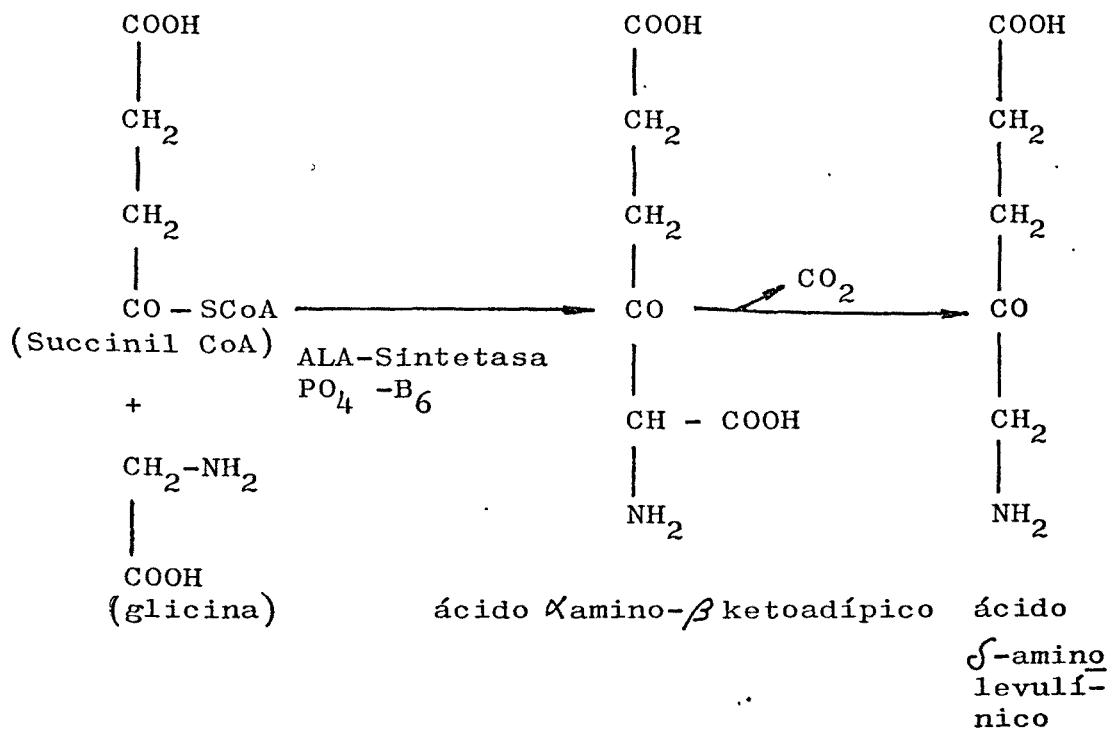
La biosíntesis de las porfirinas se realiza, a grandes rasgos, según el esquema siguiente:



Destacando que solo son sustratos viables para la formación de HEM, los porfirinógenos (Bogorad, 1958) (de los que se forman las porfirinas por simple oxidación) y únicamente los porfirinógenos de isómeros III (Fisher y Orth, 1937).

1) Biosíntesis del ácido delta-amino-levulínico
(ALA)

La condensación equimolecular de succinil CoA y glicina se realiza a nivel del carbono alfa de ésta última, dando lugar a un compuesto intermedio muy inestable (ácido alfa-amino beta-cetoadípico) que por una rápida decarboxilación formará el ácido delta-aminolevulínico (Shemin y Russell, 1953).



Esta reacción se ha demostrado en un gran número de células, incluyendo bacterias fotosintéticas (Kikuchi, 1958) y no fotosintéticas (Tait, 1973) y en tejidos de aves y mamíferos (Granick, 1971 y Davies, 1973).

El enzima que cataliza esta reacción es el ALA sintetasa. En las células normales el ALA únicamente puede ser formado a nivel de las mitocondrias, ya que es donde se genera el ácido succínico; al mismo tiempo la matriz mitocondrial posee la mayor proporción de ALA-sintetasa intracelular (Granick, 1963).

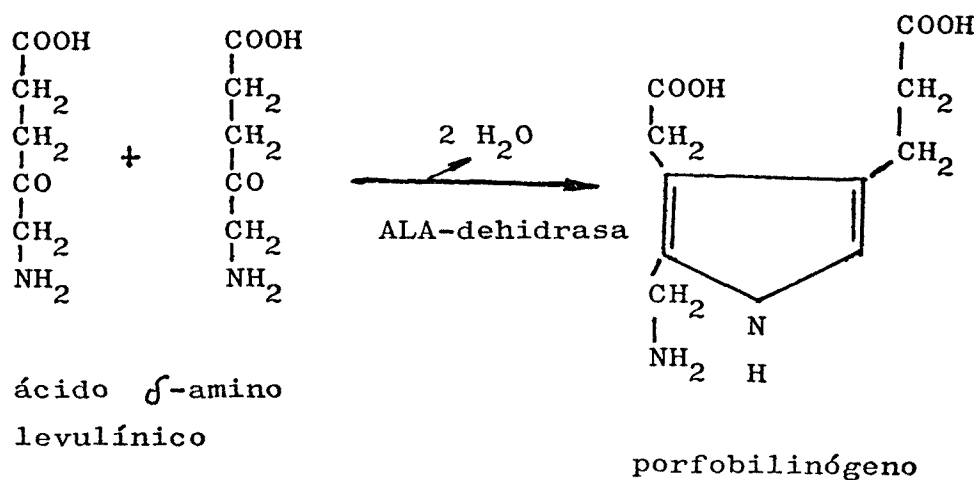
Se ha identificado ALA-sintetasa intracelular en el citoplasma de hepatocitos de ratón, donde no es funcional y probablemente representa enzima sintetizado a nivel del citoplasma y que será transportado posteriormente al interior de las mitocondrias (Scholnick, 1969). El enzima ha sido aislado y purificado a partir de *Rhodopseudomonas spheroides* (Lascelles, 1975) y del citoplasma y mitocondrias de hepatocitos de aves y mamíferos (Scholnick y cols., 1972, Kaplan, 1971, Whiting, 1976). El peso molecular del enzima ALA-sintetasa aislado del citoplasma es diferente (178.000) del peso molecular del enzima aislado de las mitocondrias (77000), según determinaron Whiting y Elliot en 1972 por lo que se sugiere que el enzima citoplasmático es precursor del enzima mitocondrial y que durante el transporte al interior de la mitocondria ocurriría una modificación de la molécula proteica del enzima. El mecanismo de esta conversión es desconocido.

Se ha demostrado que el enzima ALA-sintetasa requiere la presencia de fosfato de piridoxal como cofactor para su acción (Scholnick, 1972). Al mismo tiempo su acción se inhibe con L-penicilamina, con ácido isonicotínico y con el ácido adenosin trifosfórico. El lugar exacto de acción del ácido

adenosin trifosfórico (ATP) no se conoce con certeza en la actualidad, pero gracias a los trabajos de Gajdos (1965), se puede deducir que es un inhibidor de la porfirinogénesis que actúa antes de la etapa catalizada por el ALA-sintetasa, ya que parece favorecer la utilización de la glicocola por otras vías metabólicas diferentes que la de la síntesis de porfirinas. Las concentraciones elevadas de ATP (al igual que de ácido adenosin mono- y difosfórico, aunque en menor intensidad) se acompañan de disminución de la porfirinogénesis, y la baja concentración de ATP produce aumento de la cantidad de porfirina. La etapa de formación de ALA es la única en la biosíntesis de las porfirinas donde se requieren cofactores vitamínicos, y debido al hecho de que el succinil-CoA proviene del ciclo de Krebs, la reacción es oxígeno-dependiente. El enzima ALA-sintetasa es un enzima inducible, y en el hígado se ha demostrado su represión e inhibición por el Hem (Scholnick, 1969). Se han demostrado aumentos anormales en su actividad en el curso de diversas porfirias humanas y animales.

2) Biosíntesis del porfobilinógeno (PBG)

El monopirrol precursor de todos los tetrapirroles es el porfobilinógeno (PBG). Se forma por la condensación de dos moléculas de ALA, con pérdida de dos moléculas de agua.



Este monopirrol fue aislado de la orina de un paciente afecto de porfiria aguda por Westall en 1952, y su estructura química fue posteriormente caracterizada por Cookson y Rimington.

El enzima que cataliza esta reacción es el ALA-dehidrasa (ALA-Dehidratasa). Es un enzima de peso molecularr 280.000, que se encuentra en estado soluble en el citoplasma de las células, y presenta como grupos activos, los radicales de tipo sulfhídri lo. Los grupos sulfhídri los son inhibidos por iodo actamida y por p-cloromecuribenzoato, y es activado por el cobre, glutatión reducido, B-mercaptoetanol, cisteína y ditioneitol (Gibson, 1955, y Coleman, 1966). El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), agente quelante, se ha demostrado como inhibidor del ALA-dehidrasa (Granick y Mauzerall 1958). Los recientes estudios de Chen y Neilands (1973) han demostrado que el zinc es esencial para la actividad de este enzima.

Se ha demostrado "in vitro" un efecto inhibitorio de este enzima por el Hem, protoporfirina y coproporfirina III (Doyle, 1969, Calisano, 1966). Lo cual sugiere que el ALA-dehidrasa posee una función reguladora de la síntesis del Hem, semejante a la del ALA-sintetasa. Sin embargo en condiciones fisiológicas el ALA-dehidrasa no actúa como enzima regulador.

3) Biosíntesis del uroporfirinógeno (UPgen)

En los primeros estudios sobre el metabolismo de las porfirinas se supuso que el paso de PBG a uroporfirina era posible por una simple condensación lineal de cuatro pirroles. Desde Shemin (1955) se sabe que esta condensación no es factible, y que el paso se realiza a través de un intermedio incoloro, el uroporfirinógeno (UPgen), que es la forma reducida de la uroporfirina (UP). Al mismo tiempo, este tetrapirrol, en su forma isomérica III, es el único sustrato fisiológico para la síntesis del Hem.

El uroporfirinógeno III se forma "in vitro" siguiendo un sistema metabólico complejo, en el que participan dos enzimas: uroporfirinógeno-I-sintetasa (o porfobilinógeno deaminasa) y uroporfirinógeno III cosintetasa (o uroporfirinógeno III isomerasa) (Higuchi y Bogorad, 1975). Ambas enzimas han sido aislados y parcialmente purificados a partir del citoplasma de las células de numerosas plantas, microorganismos, órganos animales y hematíes humanos (Frydman y Feinstein, 1974).

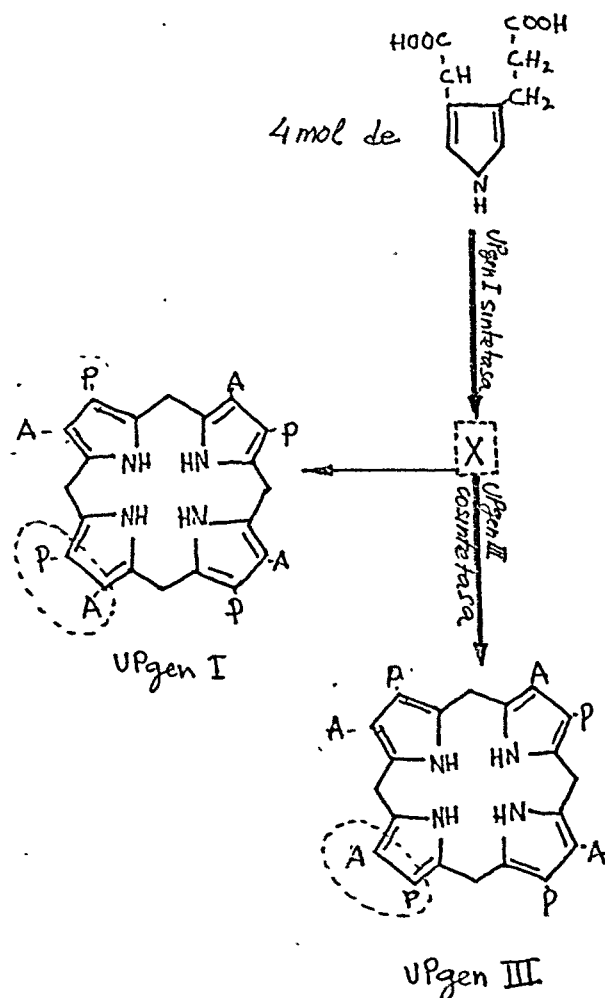
El UPgen I sintetasa, cuando actúa aisladamente "in vitro" cataliza la condensación de cuatro moléculas de PBG y forma UPgen I, liberando cuatro moléculas de amoníaco (Bogorad, 1958).

El intermediario obligado en la biosíntesis del Hem, el UPgen III se forma solo en un sistema que contiene PBG, UPgen I sintetasa, pero que además se le añade UPgen III cosintetasa. El mecanismo por el cual actúan y se relacionan los dos enzimas para formar UPgen III, no se conoce bien actualmente. Se ha demostrado que el enzima UPgen III cosintetasa aisladamente no actúa ni sobre el PBG ni sobre el UPgen I (Bogorad, 1958). Según esto se supuso que el enzima UPgen I sintetasa produciría un compuesto intermedio (di o tripirrimetano) que actuaría como sustrato del UPgen III cosintetasa (Frydman y col., 1975 e Higuchi y col. 1975). Sin embargo Frydman, en su completo trabajo no ha podido demostrar ningún di- ni tripirrimetano (sintetizados en el laboratorio) que actúe como sustrato de ambos enzimas. Por lo cual se cree que el UPgen III cosintetasa actúa como modificador de la proetina de UPgen I sintetasa, cambiando así el mecanismo de condensación del PBG por la UPgen I sintetasa, desde el inicio de la reacción, orientándola hacia la formación de UPgen III. En la mayoría de los sistemas biológicos, la actividad de la UPgen III cosintetasa, excede en mucho a la necesaria para colaborar con la UPgen I sintetasa, por lo cual en condiciones fisiológicas se forma UPgen III (Frydman, 1975).

Levin, en 1971 ha demostrado que el enzima UPgen III cosintetasa se inhibe "in vitro" por sus productos UPgen III y UP III.

Estudiando la actividad del enzima UPgen I sin tetasa en cultivos de células humanas, se ha demostrado disminución de su actividad en cultivos de hematies, fibroblastos cutáneos y células amnióticas de pacientes afectos de porfiria aguda intermitente (Brodie y cols. 1977).

Esquematzamos a continuación este paso de la síntesis del Hem.



4) Conversión del uroporfirinógeno en coproporfirinógeno (CPgen).

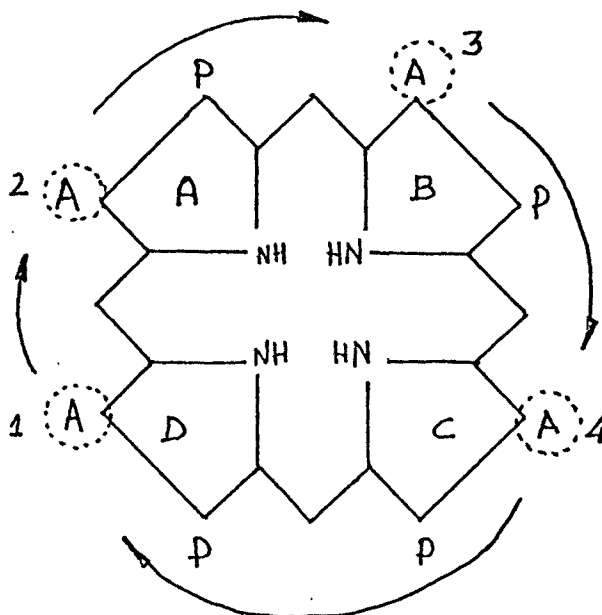
Este paso está caracterizado por una decarboxilación enzimática de las cadenas laterales del UPgen, que conduce a la formación de un compuesto tetrapirrólico, con cuatro cadenas laterales carboxílicas, el coproporfirinógeno (CPgen).

El enzima que cataliza esta reacción se denomina UPgen decarboxilasa, y su actividad ha sido demostrada en las siguientes células humanas: hematies (Cornford, 1964; Kushner y cols., 1976), hepatocitos (Kushner y cols. 1976; Brodie y cols., 1977, Elder y cols., 1978), y en fibroblastos (Elder y cols., 1978). Es un enzima soluble localizado en el citoplasma de las células y ha sido aislado y purificado a partir de la bacteria *Rhodopseudomonas spheroides* (Hoare y Heath, 1958), hematies de pollo y conejo (Mauzerall y Granick, 1958 Tomio y cols., 1970) y del bazo de ratón (Romeo y Levin, 1971). El ion ferroso (Kushner y cols., 1975) y otros metales inhiben su acción. Mauzerall y Granick en 1958 describieron que el enzima decarboxila mucho más rápidamente el UPgen III que el UPgen I. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que utilizando como sustrato cada uno de estos profirinógenos aisladamente, el enzima decarboxila con la misma velocidad a ambos, en bazo de ratón (Romeo y Levin, 1971), hígado de cerdo y hematies humanos (Kushner y cols. 1977). El porfirinógeno se transforma en Uroporfirina (UP) por un mecanismo no enzimático de autooxidación

fotocatalítica (Mauzerall y Granick, 1958).

La presencia de antioxidantes del tipo glutatión o cisteína en el interior de las células, así como su protección de la luz, es un factor importante que contribuye a mantener a los tetrapirroles en su forma reducida y que no escapen así de la vía de la formación del Hem.

La decarboxilación de las cuatro cadenas carboxílicas se realiza de manera escalonada y progresiva, con la formación de intermediarios de siete, seis y cinco carboxilos (Jackson, 1976), sin embargo, debido al rápido turnover de este enzima, estos intermedios se encuentran en escasa cantidad en condiciones normales y la formación de CPgen es rápida. Cada uno de estos intermediarios puede ser utilizado como sustrato del enzima UPgen decarboxilasa. Recientemente Jackson y colaboradores han propuesto que la decarboxilación no se realiza al azar, sino que tiene un lugar de origen y sigue un orden secuencial. Por aislamiento y análisis estructural de las porfirinas intermedias de siete, seis y cinco carboxilos, este autor ha demostrado que la reacción se inicia en la cadena lateral acética del anillo D del UPgen III, y avanza siguiendo el orden de las agujas del reloj, por los anillos A, B y C.

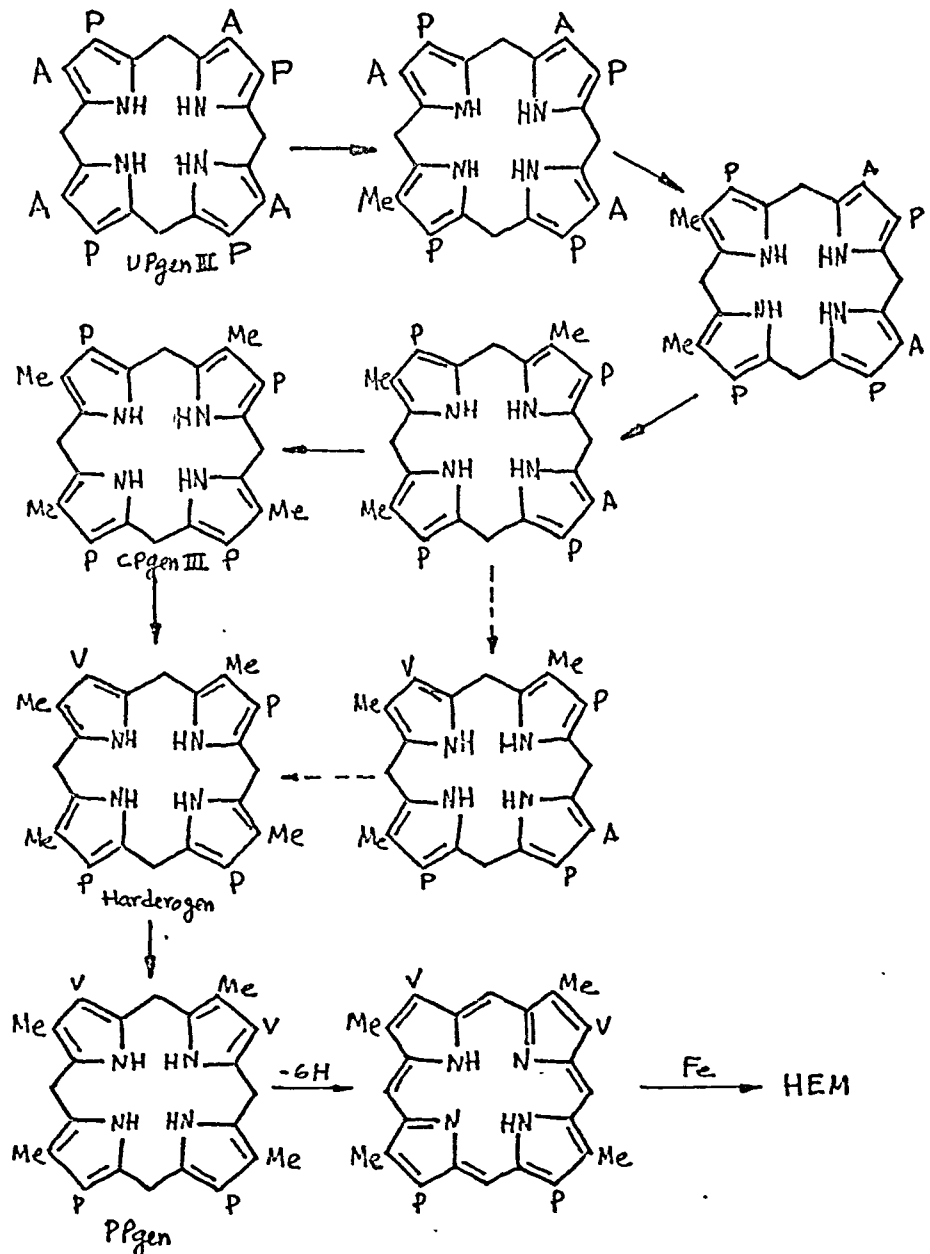


No se conoce si la decarboxilación sucesiva del UPgen se realiza por un solo enzima, con un mismo centro activo para todos los grupos carboxílos, o por un único enzima con varios centros activos, o bien por varios sistemas enzimáticos relacionados estrechamente entre si.

Elder ha demostrado recientemente una via alterna de decarboxilación a partir de la porfirina de cinco carboxilos y que conduce a la formación de la serie Isocopropropirinas (Iso-CP), que incluye a la dehidroisocopropropirina, hidroxisocopropropirina, dietilisocopropropirina e isocopropropirina. El enzima que catalizaría la decarboxilación-dehidrogenación de la porfirina de cinco carboxilos para así formar la dehidroisocopropropirina es la coprogen-oxi

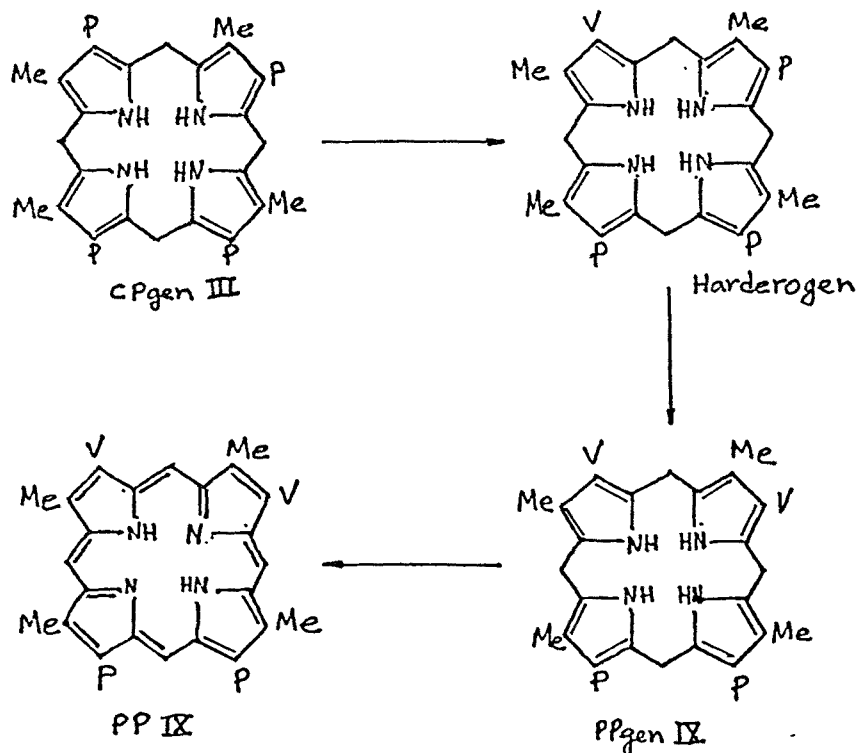
dasa (Elder, 1974). Aunque en individuos normales se han encontrado pequeñas cantidades de isocoproporfirina en las heces, se encuentran característicamente y en cantidades importantes en la Porfiria Cutánea y en ratones intoxicados por hexaclorobenzeno (Elder, 1975).

Esquematzamos la secuencia de la síntesis de PP a partir de UPgen III (Jackson, 1977).



5) Conversión del coproporfirinógeno en protoporfirina (PP).

El coproporfirinógeno III, formado en el citoplasma de las células, es transportado al interior de las mitocondrias, donde se convierte en protoporfirina IX, por un mecanismo enzimático que requiere la presencia de oxígeno. Esta transformación se realiza por decarboxilación y oxidación de los grupos propiónicos de la posición 2 y 4, con formación de dos grupos vinílicos, y serán los que caracterizarán el anillo del protoporfirinógeno IX (PPgen) el cual por oxidación forma la protoporfirina IX (PP) (Sano y Granick, 1961 y Batlle y cols. 1965). Esquematizamos seguidamente esta reacción.



El enzima que cataliza esta reacción es coprogenfirinógeno-oxidasa (CPgen oxidasa). Es un enzima de localización mitocondrial, y ha sido aislado de bacterias, hongos y de células de aves y mamíferos (Sano y Granick, 1961) Estos mismos autores han demostrado que este enzima tiene mayor actividad en aquellos órganos en que el "turnover" del Hem es más rápido como médula ósea e hígado. La reacción es altamente específica para CPgen III, requiere la presencia de oxígeno para su acción, y no precisa la acción de ningún cofactor.

Las observaciones iniciales de Sano y Granick de que la decarboxilación se realiza con la formación de un intermediario tricarbóxilico (harderoporfirina) han sido confirmadas posteriormente gracias a los trabajos de Jackson y cols., 1976 y Tait en 1968.

La conversión final de protoporfirinógeno IX (PPgen IX) en protoporfirina IX (PP IX) es hasta el momento totalmente desconocida. Los recientes trabajos de Poulson y cols., 1974 y Jackson y cols., parecen indicar que esta oxidación es enzimática. Por lo tanto, es probable actúen por lo menos dos enzimas en la conversión de CPgen III a PP IX. El primero, CPgen oxidasa, que convertiría el CPgen III en PPgen IX, y el segundo denominado PPgen oxidasa, que catalizaría la oxidación de PPgen IX a PP IX.

Se ha demostrado que leucocitos (Brodie y cols. 1977), fibroblastos cutáneos (Elder y cols, 1976) y linfocitos (Normdand y cols., 1977) de pacientes afectados de coproporfiria hereditaria, presentan una actividad del enzima CPgen oxidasa, disminuida, como posible explicación al trastorno de la síntesis de porfirinas que presentan estos pacientes.

6) Formación del Hem.

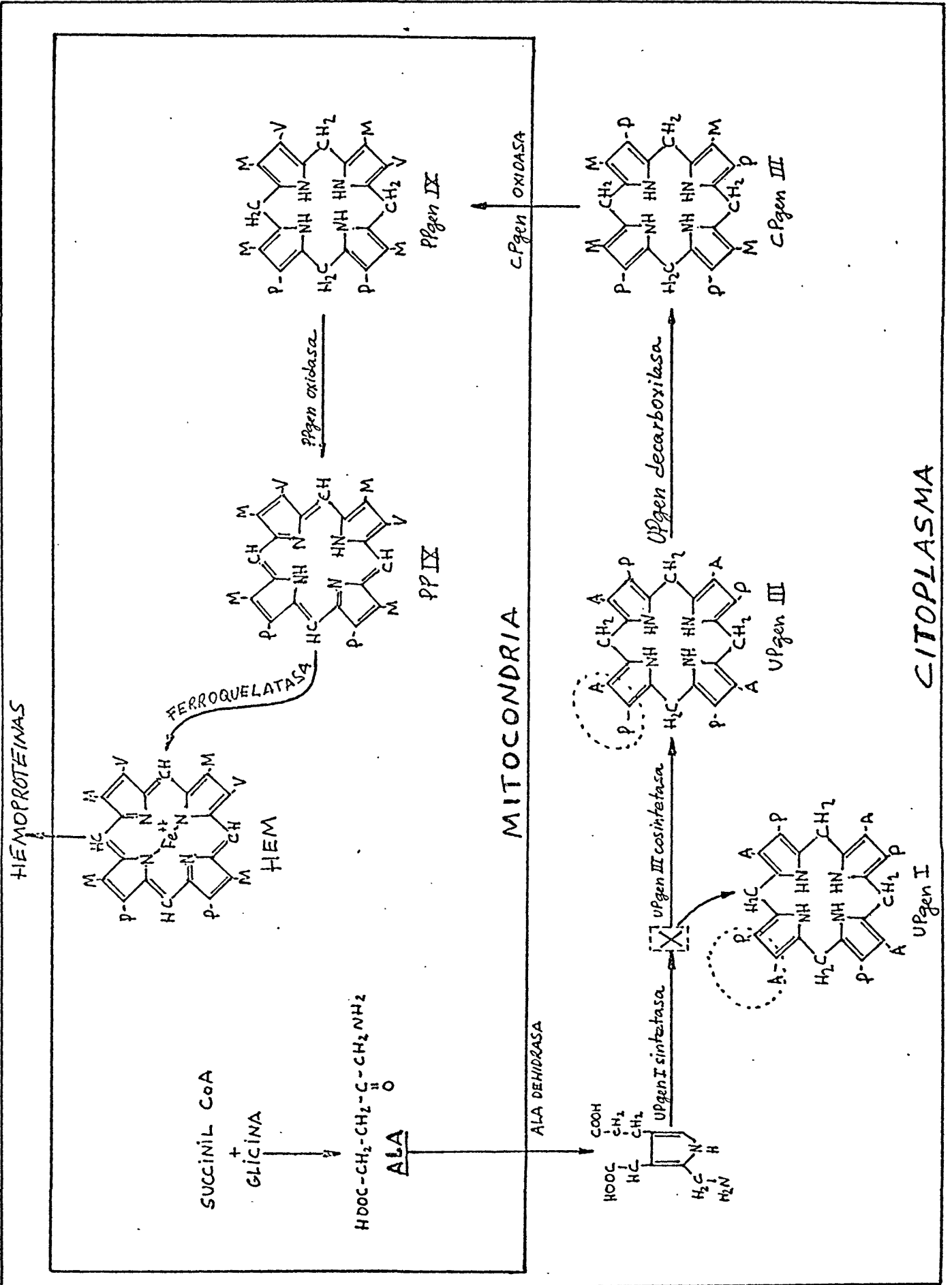
El escalón final en la síntesis del Hem es la incorporación de hierro en el anillo de la protoporfirina. Esta reacción puede realizarse por un mecanismo químico no enzimático, pero las condiciones requeridas para que pueda incorporarse el hierro en la molécula de Hem de forma masiva y rápida no pueden mantenerse en forma fisiológica.

Después de los estudios de Lockheed y cols. en 1963, se tuvo la evidencia de que esta reacción se realizaba "in vitro" por un proceso enzimático. El enzima incorporador del hierro, Ferroquelatasa o Hem sintetasa, ha sido aislado de preparaciones mitocondriales de hígado, médula ósea, hematies de aves, reticulocitos de conejo y otros muchos tejidos (Lockhead y cols., 1963, Bottomley, 1968, Porra y Jones, 1963). El sistema enzimático que cataliza la

incorporación de hierro a la molécula de protoporfirina actua en la parte interna de la membrana mitocondrial (Jones y Jones, 1969). Por este motivo esta reacción no puede realizarse en hematíes humanos normales, que ya no poseen estas estructuras celulares.

El enzima ferroquelatasa es de naturaleza sulfhídrica por lo que se inhibe por los inhibidores de los grupos sulfhídricos, así como por el plomo. Para su actividad enzimática "in vitro" se requiere la colaboración del ácido ascórbico, cisteína y glutathione, todas ellas sustancias reductoras. La reacción se realiza únicamente utilizando como sustrato porfirinas con dos grupos carboxilos en posición 6 y 7 (protoporfirina, deuterio- y mesoporfirina) (Labbe y cols., 1963). Sin embargo, en cuanto a la especificidad del metal los estudios realizados obtienen resultados contradictorios, según Labbe y cols. (1976) la ferroquelatasa puede actuar también frente a cobre y zinc y que estos metales actuarían como inhibidores de la incorporación del hierro en la molécula protoporfirina.

El Hem funciona como grupo prostético de varias hemoproteínas, cuya función básica es el transporte de oxígeno molecular, activación del oxígeno o el transporte de electrones de oxígeno a su último receptor.



3. CONTROL DE LA BIOSINTESIS DE LAS PORFIRINAS

Gracias a los trabajos de Gajdos (1965) se conoce que la cantidad de porfirinas libres no representa más que la 1/1000 parte de la cantidad de protoporfirina utilizada para la síntesis del Hem. Lascelles (1960) demostró que para la formación diaria de $460 \mu M$ de hemoglobina, se sintetizan menos de $484 \mu M$ de porfirinas por día.

A pesar de la extrema complejidad de la síntesis de porfirinas ésta se efectúa con gran rapidez, como lo demuestran las observaciones de Gajdos (1969). Después de incubar sangre de conejo rica en reticulocitos, a 37° con glicina marcada, se observa una síntesis de porfirinas en pocos minutos (60-70 min.)

La biosíntesis de las porfirinas es estrictamente intracelular, y la multiplicidad de factores enzimáticos que en ella influyen le confiere un aspecto dinámico. La primera y la última fase se realizan en el interior de las mitocondrias, en tanto que las intermedias se realizan en el medio acuoso o citoplasma. La combinación del Hem con la globina es también extramitocondrial (Sano y Granick, 1961).

Los enzimas ALA sintetasa, coproporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa son exclusivamente intramitocondriales y los enzimas ALA dehidrasa, uroporfirinógeno I-sintetasa, uroporfirinógeno III-sintetasa y Uroporfirinogenodecarboxilasa son solubles en la fase líquida del citoplasma celular. El ALA debe pues emigrar al citoplasma para encontrar el enzima hidrosoluble necesario para su transformación en PBG, y el coproporfirinógeno debe penetrar de nuevo en el interior de las mitocondrias para formar el Hem.

I. Regulación de la biosíntesis a nivel del hígado.

Aunque se han descrito diversos factores que influyen la síntesis del Hem a nivel de varios estadios de la misma, el primer y más importante control de la biosíntesis se establece sobre el enzima ALA sintetasa (Granick y Urata, 1963).

Los recientes estudios de Granick y Sassa (1971) demuestran que el Hem realiza un control de "feed-back" negativo sobre la síntesis de ALA, y se proponen tres medios diferentes de realizar este control:

1) Inhibición de la "actividad" del ALA sintetasa por el Hem.

2) Inhibición de la "síntesis" de ALA sintetasa por el Hem.

3) Inhibición del "transporte" del ALA sintetasa soluble del citoplasma de la célula, donde es sintetizado, al interior de las mitocondrias, donde realizará su acción.

1) Inhibición de la actividad del ALA sintetasa por el Hem.

Ha sido demostrada por Scholnick y cols. en 1969 utilizando preparaciones de enzima parcialmente purificado, pero no ha podido confirmarse utilizando homogeneizados de hígado. Sin embargo este último hallazgo no excluye la posibilidad de que gracias a la proximidad del primer y último enzima (ALA sintetasa y ferroquelatasa) en el interior de la membrana mitocondrial pueda ejercerse una inhibición del primer enzima por aumento en la concentración local del producto del último enzima, el Hem (Mc Kay y cols. 1969). La importancia fisiológica de esta posible inhibición permanece hipotética ya que los hallazgos de las investigaciones realizadas hasta el momento son muy difíciles de evaluar, debido a la multiplicidad de factores que condicionan la síntesis.

2) Inhibición de la síntesis del ALA sintetasa por el Hem.

Gracias a los estudios en hepatocitos de aves y otros animales con sustancias inhibidoras de la síntesis de proteínas se ha sugerido de manera clara que el sistema de regulación por "feed-back" negativo de la síntesis del Hem es a nivel de la síntesis del enzima ALA sintetasa (Sassa y Granick, 1970), aunque el mecanismo preciso de esta regulación todavía permanece desconocido. Sinclair y Granick (1975) han demostrado que esta inhibición se realiza a concentraciones de Hem muy bajas (10^{-7} ó 10^{-8}).

Esta regulación se establecería según la tesis de Jacob y Monod (1961), según la cual la molécula más pequeña de cualquier secuencia biosintética reaccionaría con una sustancia aporepresora para formar un "represor", que impediría la síntesis de RNA mensajero, el que codifica la secuencia de aminoácidos que corresponderían a un determinado enzima. Esta tesis de Jacob y Monod, elaborada gracias a sus estudios sobre bacterias, se ha confirmado en la replicación del fago lambda (Ptashne, 1967) y en el sistema β -galactosidasa (Glibert y col. 1966), pero no se ha demostrado en células animales.

A pesar de que el control de la síntesis del Hem por su producto final parece el más importante, en los mamíferos adultos deben tenerse en cuenta otros factores que influirán en la síntesis. Tal es el caso de la cantidad de glicina disponible como sustrato del ALA sintetasa, la presencia de fosfato de piridoxal y cationes mono y divalentes.

3) Inhibición por el Hem del transporte de ALA sintetasa a la mitocondria.

Kurashima y cols. (1970) , gracias a sus trabajos consistentes en la inyección de hemina en ratones porfíricos por alilisopropilactamida, en los que demostraron un acúmulo del enzima ALA sintetasa en el citoplasma celular, sugieren un control de la síntesis de las porfirinas a través de una inhibición del transporte de ALA sintetasa desde el citoplasma, donde es sintetizado, al interior de las mitocondrias.

Además, considerando que el primer y último enzima de la via metabólica se encuentran en el interior de las mitocondrias, y que el resto de enzimas intermediarios se hallan disueltos en el citoplasma de la célula, todo factor que altere la permeabilidad de la membrana mitocondrial tendrá un importante papel en la síntesis, ya que podrá regular el movimiento intracelular de los intermediarios.

Inducción del ALA sintetasa hepática.

El enzima hepático ALA sintetasa es inducible por muchas drogas liposolubles, esteroides y otros productos químicos (Granick y Urata, 1963).

El efecto primario de la mayoría de estos compuestos parece ser la inducción de la apoproteína del citocromo P⁴⁵⁰, que es la oxidasa terminal del metabolismo de las drogas (Jacob y cols., 1974; Nebert y cols., 1969). El aumento coordinado de la actividad del ALA sintetasa en esta circunstancia es un efecto secundario al intento de formar un exceso de Hem que actuará como sustrato a la nueva síntesis de citocromo P⁴⁵⁰.

Existe además un pequeño grupo de sustancias químicas, entre las que se incluyen la griseofulvina, dicarbetoimidihidrocollidina (DDC) y alilisopropilacetamida, que ocasionan una inducción masiva de la actividad del ALA sintetasa, y que en los ratones ocasionan un trastorno del metabolismo de las porfirinas semejante a la Porfiria Cutánea Tarda humana. Estas sustancias alteran la concentración intracelular del Hem, ya sea por bloqueo en alguno de los estadios de la síntesis, o por acelerar la degradación del Hem y de otras hemoproteínas, lo que condiciona una disminución de la concentración de citocromo P⁴⁵⁰ en el interior de la célula, y por este mecanismo se podría inducir la actividad del ALA sintetasa.

II. Regulación de la síntesis del Hem en los hemáties.

Debido al importante papel que representa la hemoglobina en las reacciones aerobias de la vida, siendo esencial para la captación, transporte y utilización del oxígeno, el control de su síntesis ha sido extensamente estudiado. Aunque no hay duda de que en los hemáties el ALA sintetasa también es el enzima controlador, no ha sido claramente demostrada su inhibición por "feed back" negativo por el Hem (Karibian y London, 1965). Los recientes estudios de Neuwirt y cols. (1969) indican que el Hem puede regular su propia síntesis inhibiendo la disociación de hierro de la transferri-na.

Se han demostrado otras diferencias en el control de la síntesis del Hem en los hemáties y en las células hepáticas. Mientras que la hipoxia y la eritropoyetina aumentan la actividad del ALA sintetasa en los hemáties y no en los hepatocitos, las drogas liposolubles que aumentan la actividad del ALA sintetasa a nivel del hígado, no realizan esta inducción a nivel de los hemáties. Solo los esteroides de configuración 5β -H han demostrado ser inductores del ALA sintetasa a nivel de los hemáties y a nivel de los hepatocitos.

4. PORFIRINAS Y SUS PRECURSORES EN EL ORGANISMO HUMANO NORMAL.

La síntesis de las porfirinas se realiza en el organismo con gran precisión. La médula ósea de un individuo normal sintetiza 300 mg. de Hem al día aproximadamente, cantidad necesaria para compensar las pérdidas diarias de hemoglobina con la lisis fisiológica de los hematies (Harris y cols. 1972).

En el hígado se sintetizan aproximadamente de 50 a 100 mg. de Hem al día, para atender a las necesidades de citocromos que son precisos para los procesos aerobios de las células.

La excreción de porfirinas por orina y bilis es muy pequeña en comparación a la cantidad total de Hem sintetizado al día, lo cual demuestra que en condiciones normales la biosíntesis del Hem se realiza con grandes condiciones de eficiencia y exactitud.

a) Acido deltaaminolevulínico y porfobilinógeno.

Por orina se excretan en condiciones normales de 2 a 4 mg. por día (Haeger, 1958). Parece ser que no se elimina como tal por la bilis. Si se inyecta ALA isotópicamente marcada ($1,4^{14}\text{C}$ -ALA), se ha observado que se encuentra cierta parte en el CO_2 eliminado por la respiración y que una pequeña porción se incorpora a la Hem biosíntesis, sin embargo la mayor parte se incorpora en el Hem hepático, y esto es debido probablemente a la relativa impermeabilidad de la membrana de los eritrocitos frente al ALA (Berlin y cols. 1956).

La excreción diaria de PBG en orina de individuos normales es de 1,5 mg. aproximadamente (Haeger, 1958). Ocasionalmente se ha observado aumento de excreción en pacientes afectados de enfermedades hepáticas, tumores malignos o infecciones crónicas (Lamon y cols., 1974). La inyección parenteral de PBG va seguida de su rápida eliminación por orina (Goldberg, 1955). Se ha demostrado que no se incorpora al tejido hepático y esto es probablemente debido a que la membrana del hepatocito es impermeable frente a este compuesto. Sin embargo en condiciones fisiológicas y en el curso de ciertas enfermedades (porfiria aguda y porfiria variegata) el PBG endógeno e intracelular, atraviesa la membrana del hepatocito y se elimina por la orina.

b) Porfirinas.

La orina normal contiene escasa cantidad de porfirinas. La mayor parte está compuesta por coproporfirina, de la que se elimina por orina en condiciones normales, de 50 a 300 μ g. por día, cantidad compuesta por una mezcla de isómeros I y III (Schwartz y cols. 1960); En el curso de ciertas enfermedades hepáticas, anemias hemolíticas, intoxicación por plomo, se ha demostrado un aumento en la excreción urinaria de coproporfirinas. La coproporfirina se elimina también por la bilis y heces en cantidades diarias que oscilan entre los 400 y 1000 μ g.

Gracias a los estudios de Hoffbauer y cols. (1953) y Sano y Rimington (1963), se conoce que el hígado normal capta toda la coproporfirina III después de ser inyectada por vía sanguínea. Sin embargo tras la inyección intravenosa de coproporfirinógeno, se aprecia en la orina de un 4 a 6% de la dosis administrada, un 11% en la bilis, un 30% se transforma en protoporfirina y el resto se fija en diversos tejidos, entre ellos la médula ósea. La ausencia de coproporfirinógeno en orina se explica por la rápida oxidación en coproporfirina que tiene lugar inmediatamente en contacto con oxigeno. La alteración de la estructura hepática

conduce a un defecto de captación de la coproporfirina por el hígado, aumentando su concentración en plasma y su eliminación urinaria. Ello explica el hecho de que toda alteración temporal del funcionalismo hepático conlleve una reciprocidad en la eliminación de porfirinas: un aumento de la eliminación urinaria se corresponde con una disminución de la eliminación fecal.

La orina normal contiene además pequeñas cantidades de uroporfirina e indicios de porfirinas de 7, 6 y 5 carboxilos. La administración endovenosa de uroporfirina III y uroporfirinógeno va seguida de su eliminación urinaria en cantidades que oscilan entre un 80-90% del total administrado, por lo que su excreción es casi exclusiva por el riñón. La eliminación de uroporfirinógeno también va seguida de su oxidación al ponerse en contacto con la luz y con el oxígeno atmosférico (Schwartz y cols., 1960).

La protoporfirina se elimina exclusivamente por las heces (Watson, 1937).

Una parte importante de las porfirinas eliminadas por las heces provienen de la clorofila y de las hemoproteínas constituyentes de los vegetales y residuos cárnicos de los alimentos, de las que una parte son transformadas por los microorganismos intestinales. (England y cols., 1962). Probablemente, la coproporfiri

na y protoporfirina encontradas en las heces provengan en su mayor parte de las porfirinas endógenas eliminadas a través de la bilis, sin embargo, la deuteroporfirina, mesoporfirina y pemptoporfirinas son probablemente de origen exógeno, o modificaciones de las porfirinas fisiológicas por medio de la flora intestinal. Debido a esto, la cantidad total de porfirinas eliminadas por las heces, así como su estructura oscila grandemente de unos individuos a otros, aun en condiciones normales, por lo cual pueden encontrarse concentraciones de 200 $\mu\text{g}/\text{gr.}$ de heces secas, o superiores en individuos normales, y estos datos, en ausencia de otras evidencias, no permiten el diagnóstico de porfiria.

En 1968 Rimington y cols., describen la eliminación fecal de grandes cantidades de un conjugado de porfirinas, insoluble en éter, al que denominó "porfirina X", en el curso de la porfiria variegata. Posteriormente se ha demostrado la eliminación de conjugados insolubles en éter incluso en individuos normales, en los que también se pueden encontrar indicios de las porfirinas de la serie Isocoprofirina.

Del resto del organismo solo se conoce con exactitud la cantidad de porfirinas que contienen los hematies: de 15 a 80 μg de protoporfirina y de 1 a 2 μg de porfirina por 100 ml de células, valores que pueden aumentar en casos de deficiencia de hierro, anemia hemolítica, intoxicación por plomo y otras alteraciones de la eritropoyesis (Schmid y cols. 1950).

CICLO DE LAS PORFIRINAS EN EL ORGANISMO

En el organismo humano y otros animales las porfirinas efectúan un ciclo entero-hepático. En el intestino las porfirinas de los alimentos se unen a las sintetizadas por las bacterias mediante el mecanismo de putrefacción y a las sintetizadas por el hígado. Una parte de este total (aproximadamente la mitad) se eliminan por las heces y el resto se absorbe por la mucosa intestinal y es llevado por la vena porta hasta el hígado.

En el hígado:

- 1) una parte es retenida
- 2) otra parte pasa a la sangre y es eliminada por el riñón (porfirinuria fisiológica)
- 3) otra parte pasa a la bilis y de nuevo al intestino.

La eliminación de las porfirinas por el hígado o riñón depende de su constitución química:

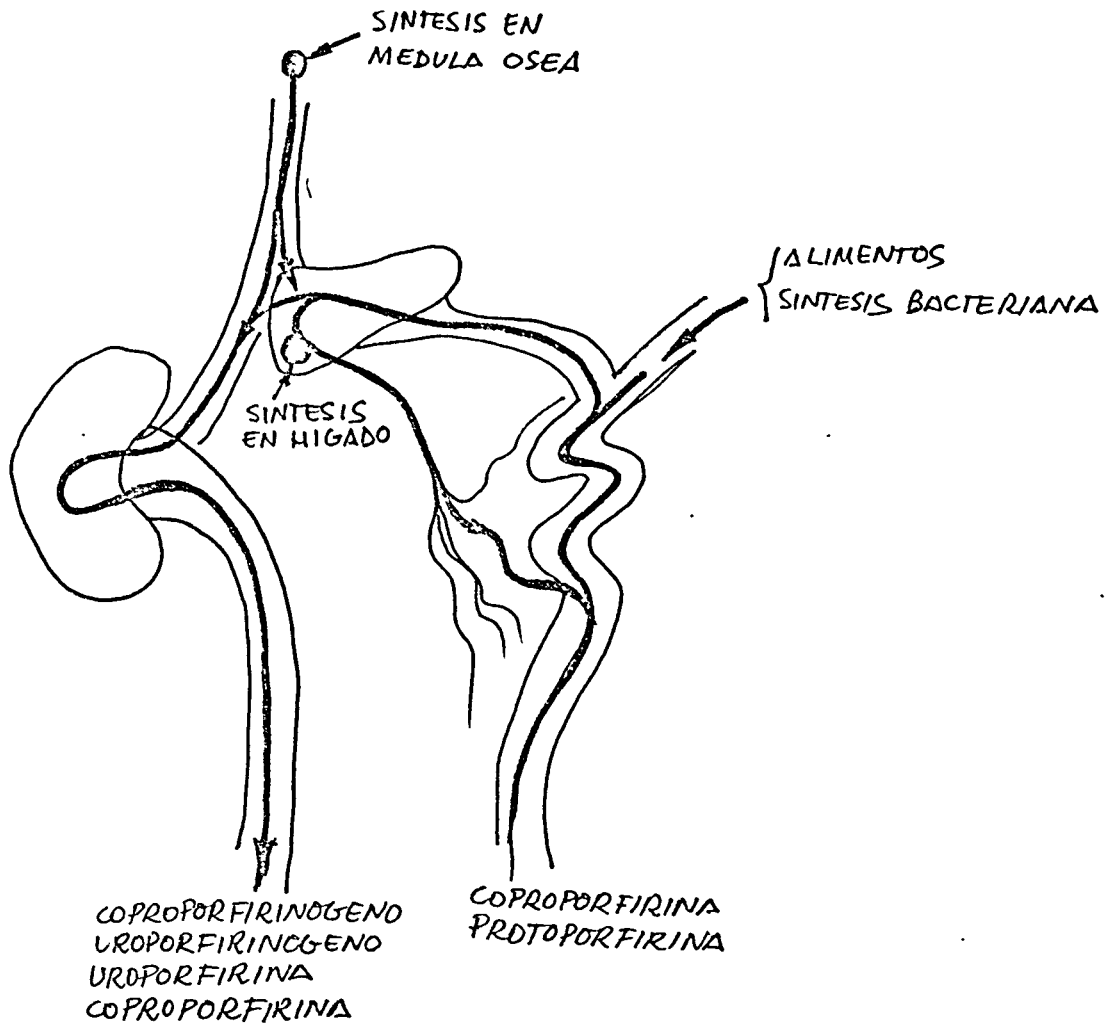
- a) El hígado normal capta fácilmente la coproporfirina sanguínea y es eliminada fácilmente por la bilis. El coproporfirinógeno (precursor) no es captado por el hígado y se elimina casi completamente por la orina. La mayor parte de copro

porfirina urinaria normal o anormal se excreta en forma de coproporfirinógeno (85 a 100 %), el cual se oxida rápidamente en la orina transformándose en coproporfirina. Si el funcionalismo del hígado está alterado se produce una mayor concentración de coproporfirina en sangre, una mayor filtración por el glomérulo y una menor eliminación por la bilis. Ello explica el hecho de que toda alteración temporal del funcionalismo hepático conlleve una reciprocidad de la eliminación de las porfirinas: un aumento de la eliminación urinaria va unido a una disminución de la eliminación fecal (porfiria variegata).

b) La uroporfirina III y el uroporfirinógeno III son sustancias que se excretan casi exclusivamente por el riñón, por lo que un aumento en la orina de estas sustancias refleja solamente una superproducción, no un cambio en las vías de excreción.

c) La protoporfirina es eliminada muy fácilmente a través del hígado por la bilis, no pasa nunca a través del riñón.

FIGURA N° I



5. ACCION BIOLOGICA DE LAS PORFIRINAS

I. FOTOSENSIBILIZACION

La acción fotosensibilizante de las porfirinas es un proceso bien conocido y relacionado con la fluorescencia de las mismas, ya que ambos efectos se producen a longitudes de onda de 400 nm., que corresponden al espectro de absorción máximo de las porfirinas. A pesar de que ya en 1898 Mac Call y Andersen y Ehrman emitieron la hipótesis del papel fotosensibilizante de las porfirinas en el determinismo de las lesiones cutáneas en ciertas formas de porfiria, confirmada por el autoexperimento de Meyer-Betz que se inyectó 200 mg. de hetoporfirina intravenosamente, provocándose un marcado eritema y edema en las partes expuesta a la luz solar, los intentos de Urbach y Bloch (1934), Rimerschmid y Quinn (1941), Wiskemann y Wulf (1959) de reproducir las lesiones de estas enfermedades irradiando la piel, fracasaron, a pesar de irradiar con lámparas de amplio espectro. No es hasta el año 1959, gracias a los trabajos de Magnus y col., que se logra reproducir las lesiones cutáneas de la porfira con luz artificial, con el empleo del monocromator, aparato que emite por un arco de xenon, luz monocromática de longitudes de onda que oscilan entre los 250 y 1000 nm. Teniendo en cuenta la ley de Grotthus-Draper, que dice que para poder atribuir el efecto fotosensibilizante a una sustancia, es indispensable que las longitudes de onda capaces de producir este efecto coincidan con el espectro de absorción de la misma, Magnus (1963) reprodujo las lesiones cutáneas en pacientes afectos de enfermedad de Gunther, porfiria cutánea tarda, protoporfiria eritropoyética y porfiria variegata, gracias a la irradiación selectiva de la piel con longitudes de onda entre los 400 y 410 nm. (banda de Soret).

Diversos autores han demostrado la presencia de porfirinas en la piel de los pacientes (Runge y Watson, 1962, Burnett y Pathak, 1963). Estas porfirinas absorben radiaciones electromagnéticas, que elevan el potencial de energía de sus átomos a un estado de "singlet excitado" o "triplet excitado", de forma transitoria, y que pueden transferir su energía al oxígeno (Dalton y col., 1972). La pared lisosómica, que contiene lípidos, se veía afectada por la fotooxidación ocasionada por este oxígeno activado, destruyéndose y liberando histamina, enzimas proteolíticas u otros mediadores químicos que ocasionarían injuria tisular (Allison y col. 1966).

La traducción histológica de esta injuria tisular es el depósito de un material amorfo o fibrilar alrededor de las paredes de los pequeños vasos de la dermis superior (Epstein y col. 1973). Este depósito es PAS positivo, por lo que se cree que son mucopolisacáridos, y puede reflejar un aumento de la permeabilidad vascular o una degeneración del tejido conjuntivo dérmico perivascular.

La fotosensibilidad cutánea está en relación con las porfirinas que circulan por el plasma y se depositan en los tejidos, más que con las porfirinas intraeritrocitarias. Es evidente que en la protoporfiria eritropoyética la fotosensibilidad es un síntoma predominante y no ocurre así en la intoxicación crónica por plomo, en la que los niveles de protoporfirina intraeritrocitaria son aun más elevados. Esta aparente paradoja se explicaría teniendo en cuenta que en la protoporfiria eritropoyética se ha encontrado protoporfirina en el plasma (Piomelli y col. 1975) y que en la intoxicación crónica por plomo la protoporfirina se encuentra formando complejos con el zinc.

Sin embargo, Eriksen y col. en 1973 demostraron que la anemia hemolítica y la esplenomegalia que presentan los pacientes afectados de la enfermedad de Gunther no era debida a un error congénito acompañante, sino a una disminución de la estabilidad de los hematies relacionada con los cambios fotodinámicos producidos por las porfirinas intraeritrocitarias, mientras que las lesiones cutáneas son debidas a los mismos cambios inducidos por la luz sobre las porfirinas plasmáticas.

II. ACCION FARMACOLOGICA

No hay evidencias que demuestren que las porfirinas y porfirinógenos naturales causen efectos sobre la musculatura lisa ni sobre el sistema nervioso. Ni la inyección de hematoporfirina

ni la excesiva producción de uroporfirina, como ocurre en la enfermedad de Gunther, ocasionan lesiones intestinales ni neurológicas, tampoco ocurre así en las fases de remisión de la porfiria aguda intermitente, en las que puede encontrarse eliminación aumentada de porfirinógenos y a veces de uroporfirina. La supuesta acción farmacodinámica de las porfirinas sobre la musculatura lisa del intestino, señalada erróneamente en los primeros tiempos, era debida a que las porfirinas utilizadas en las experiencias estaban contaminadas de impurezas, entre ellas la histamina, que sería la responsable de la mayoría de respuestas. Posteriores investigaciones en porfirias humanas y experimentales utilizando porfirinas en estado químicamente puro, demostraron la ausencia de acciones farmacodinámicas de estas sustancias (Gajdos, 1969).

Los efectos farmacológicos del ALA y PBG son más difíciles de evaluar. Se han realizado diversas investigaciones basadas en la administración parenteral de ALA y PBG a hombres o animales, y ninguna de ellas ha permitido demostrar que estos precursores ejerzan un efecto adverso (Goldberg y col. 1954). Estos resultados realizados "in vivo" contrastan con las respuestas obtenidas "in vitro" en recientes investigaciones. Así, Becker y col. en 1971 demostraron que el ALA inhibe la ATP-asa del cerebro, Loots y col. en 1975 evidenciaron que el PBG y ALA inhiben los impulsos monosimpáticos en la cuerda espinal de rana, Isaacson y col. en 1971 demostraron que el ALA provocaba una disminución del transporte de sodio y agua através de la piel de sapo.

Es posible que estas acciones estén relacionadas con las manifestaciones neurológicas y psíquicas que presentan los enfermos con porfiria aguda.

6. PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS DE LAS PORFIRINAS

I. FLUORESCENCIA DE LAS PORFIRINAS

Las porfirinas, como hemos indicado al hablar de su estructura química, están constituidas por cuatro anillos pirrólicos unidos por cuatro puentes de carbono. La alternancia de uniones simples y dobles en la periferia de la molécula porfirínica, confiere a estas sustancias "resonancia", propiedad que indica fotoreactividad y capacidad de absorber fotones de particular energía (Piñol y col. 1972).

La absorción de "quantums" de energía por los átomos hace trasladar electrones de su órbita particular a órbitas más externas, convirtiéndose así las moléculas en reactivas; cuando el electrón cae de nuevo en su propia órbita, se emite un quantum de energía más débil que el absorbido. La emisión de longitudes de onda más largas que las longitudes de onda activantes, constituye el fenómeno bien conocido de la fluorescencia. Este fenómeno se produce en las porfirinas. Las formas reducidas de las porfirinas, es decir, los porfirinógenos, no presentan esta propiedad (Piñol y col. 1972).

La fluorescencia de las porfirinas es una propiedad utilizada en estudios de carácter analítico por su gran sensibilidad. Se manifiesta al iluminarlas con la luz de Wood (400 nm) y es evi

dente aunque los pigmentos se encuentren en concentraciones de 10^{-10} gr/l. Este carácter se observa igualmente cuando las porfirinas están absorbidas en talco, aluminio o celulosa. La intensidad de la fluorescencia depende del pH del medio en que se hallan disueltas, siendo en la solución en ClH, cuando muestran una más clara fluorescencia (Piñol y col., 1972).

Esta propiedad no permite el reconocimiento de las diversas porfirinas ya que todas ellas en estado libre muestran una fluorescencia roja de idéntica intensidad al ser iluminadas con la luz Wood.

La fluorescencia de las porfirinas se pierde cuando se hallan en estado coloidal, disperso en medios acuosos y en estado sólido. La formación de complejos metálicos con hierro o cobre les hace perder también esta propiedad. Por ello la hemoglobina y mioglobina están desprovistas de fluorescencia roja. Sin embargo la fluorescencia de las porfirinas persiste cuando forman complejos metálicos con el zinc, plomo y cadmio (Gajdos, 1969).

II. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE LAS PORFIRINAS

La absorción selectiva de "quantums" de luz por las porfirinas, da lugar a una serie de bandas de absorción características en el espectro de luz visible que se sitúa a 620, 580, 540 y 500 nm. En el espectro ultravioleta presentan una banda de absorción característica (banda de Soret), situada en la región de los 400 a 410 nm que es la que sirve para identificar los diferentes tipos de porfiria (Gajdos, 1969).

En las disoluciones en ClH 2N las bandas de Soret de las diferentes porfirinas están situadas en las longitudes de onda siguientes:

| | | |
|-------------------------------|-------|------|
| Uroporfirina..... | 405'4 | nm. |
| Coproporfirina..... | 402 | nm.. |
| Protoporfirina..... | 409 | nm. |
| Deuteroporfirina..... | 404 | nm. |
| Mesoporfirina..... | 401 | nm. |
| Porfirina tricarbóxílica..... | 404 | nm. |
| Porfirina dicarbóxílica..... | 404 | nm. |

La banda de Soret se aprovecha para la medición espectrofotométrica de las porfirinas, ya que el coeficiente de extinción molecular es del orden de 2 a 5×10^5 , es decir de diez a veinte veces más elevado que el correspondiente a la banda de absorción del espectro visible. Esto permite que la densidad óptica de las porfirinas, a la longitud de onda correspondiente a su máximo en la banda de Soret, pueda ser apreciada aun en disoluciones clorhídricas de porfirinas a una concentración de 10^{-6} mg/ml, en una cubeta de 1 cm. de grosor. Esta propiedad permite la dosificación de las diferentes porfirinas mediante espectrofotómetros muy selectivos (tipo Beckman). (Gajdos, 1969).

Para contrarrestar las modificaciones producidas por las impurezas durante los procedimientos de extracción, se determina la densidad óptica corregida, correspondiente a la banda de Soret (D max.) por medio de la fórmula siguiente:

$$D \text{ corregida} = \frac{2 D_{\text{max}} - (D_{430} - D_{380})}{K}$$

Siendo K un factor determinado empíricamente por las medidas hechas con soluciones puras de porfirinas, y que varía para cada porfirina.

El cálculo de la concentración del pigmento a partir de la densidad óptica corregida, se realiza por la fórmula siguiente:

$$C = D \text{ corregida} \times \text{factor de dilución} \times F$$

Siendo F el valor recíproco de extinción específica del pigmento a dosificar (E mg/ml) (Gajdos, 1969).

III. SOLUBILIDAD DE LAS PORFIRINAS

Las cadenas laterales carboxílicas de la molécula porfirínica confieren a esta unas características de acidez mientras que la presencia en la misma molécula de cuatro átomos de nitrógeno trivalente le confiere también unas características de alcalinidad. Por tanto, las porfirinas son compuestos anfóteros cuyo pH isoeléctrico se encuentra entre 3 y 4'5, y por el mismo motivo son solubles en ácidos y álcalis.

Las porfirinas se disuelven fácilmente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial y ácido fórmico. Son igualmente solubles en álcalis diluidos, en piridina, dioxano y alcohol amílico.

Son insolubles o débilmente solubles en alcohol, acetona y eter puro. Sólo la uroporfirina es hidrosoluble. Los compuestos metálicos de las porfirinas son insolubles en los ácidos, pero son más solubles en los disolventes orgánicos que las porfirinas libres.

El comportamiento de las distintas porfirinas no es el mismo respecto a los diferentes disolventes orgánicos, lo cual ofrece un medio útil para la separación de estos pigmentos.

La protoporfirina y los dos isómeros de coproporfirina son solubles en éter acidificado por ácido acético, en acetato de etilo y en cloroformo acidificado (Gajdos, 1969).

La uroporfirina I es soluble en acetato de etilo, a condición de que el pH esté exactamente ajustado a 3 - 3'2, en la ciclohexanona a pH 1'5 y es ligeramente soluble en agua.

La uroporfirina III es soluble en acetato de etilo, ciclohexanona, alcohol metílico, ácido acético y es también ligeramente hidrosoluble.

Una distinción de orden práctico importante es que el éter acidificado disuelve la protoporfirina y los dos isómeros de la coproporfirina, mientras que el acetato de etilo disuelve todas las porfirinas.

El ácido clorhídrico disuelve también todas las porfirinas, por lo que la extracción de las mismas por este solvente es una etapa importante de su separación. Esta extracción se realiza por soluciones clorhídricas de concentración diferente para las diversas porfirinas.

Se puede separar de una solución eterea la coproporfirina y la protoporfirina utilizando primero una solución de ClH decinormal y después una solución de ClH normal.

La vuelta de estas porfirinas al éter se conseguirá ajustando la solución de ClH a pH 4 por medio de la adición de acetato sódico a la solución. La repetición de estos pases alternativos en agua ácida y en éter es un proceso eficaz para la purificación de las porfirinas.

La esterificación de los carboxilos de las porfirinas hace perder su solubilidad en los álcalis. Todos los ésteres metílicos de las porfirinas son solubles en cloroformo, benzeno, acetato de etilo, piridina, dioxano y éter. El ácido clorhídrico al 25% hidroliza de nuevo los ésteres.

III. PORFIRIAS EN PATOLOGIA HUMANA

PORFIRIAS EN PATOLOGIA HUMANA

A) PORFIRIAS ERITROPOYETICAS

1. PORFIRIA ERITROPOYETICA CONGENITA (PEC)

Este tipo de porfiria se conoce clasicamente como enfermedad de Gunther, por haber sido este autor quien en 1911 describió las características clínicas de la enfermedad en un paciente, Petry, el cual posteriormente fue objeto de importantes estudios bioquímicos, realizados por Hans Fisher, los cuales permitieron un gran avance en el conocimiento de las porfirias.

Herencia e incidencia

La porfiria eritropoyética congénita es una enfermedad extremadamente rara.

El cuadro clínico característico de bullosis actínica y mecánica, así como la masiva uroporfirinuria han ocasionado confusión, en ocasiones, con otros tipos de porfirias hepáticas. Es por este motivo que en las antiguas estadísticas la frecuencia de presentación pareció ser muy superior a lo que es en la actualidad. Este hecho, en apariencia paradójico, se explica por el número bastante importante de casos de porfiria cutánea tarda publicados bajo el nombre de enfermedad de Gunther. Así lo muestra el estudio crítico realizado por Schmid y col. en 1955.

La enfermedad es hereditaria y se transmite de modo autosómico recesivo. No se ha descrito transmisión vertical de la enfermedad y cuatro nacimientos y dos abortos espontáneos de pacientes porfíricos no han mostrado alteración de las porfirinas. La enfermedad afecta por igual a ambos sexos y no se han descrito anomalías cromosómicas asociadas.

Heilmeyer y cols. (1963) y Romeo y cols. (1970) han demostrado una evidencia bioquímica directa del modo de transmisión hereditaria. Heilmeyer y col., en un estudio de dos familias han demostrado niveles discretamente aumentados de uroporfirina en los hematíes en los padres y algunos familiares de los pacientes. Levin y col. (1974) demuestran que la actividad del enzima UPgen III cosintetasa presenta niveles intermedios entre los de los individuos normales y los de los pacientes afectados de la enfermedad.

Cuadro clínico

El primer signo que sugiere la presencia de esta enfermedad es la eliminación de orina de color marrón intenso o rojizo, signo que se observa en ocasiones ya desde el momento del nacimiento, y normalmente en la primera infancia. Este color es debido a una importante porfirinuria, que, aunque es constante, muestra variaciones en su intensidad que se reflejan en cambios diarios o estacionales del color de la orina (Aldrich y cols. 1951).

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de brotes de lesiones ampollosas localizadas en cara, en dorso de manos y en otras zonas expuestas, desencadenados en la mayoría de las ocasiones por la luz solar, que dejan tras su curación cicatrices indelebiles. Esta sintomatología se inicia en general en la primera infancia, sin embargo Kramer y col. (1965), Pain y col. (1975) y Weston y col. (1978) describen tres casos en que los síntomas clínicos se inician después de los 40 años.

El contenido de la vesícula es un líquido seroso, el cual se muestra fluorescente al ser iluminado por la luz de Wood. Habitualmente las ampollas se rompen, y es muy frecuente su sobreinfección, por lo cual las lesiones curan lentamente ocasionando marcadas cicatrices y deformidades, particularmente en las partes acras: punta de los dedos, nariz y pabellones auriculares. Después de años de presentarse brotes repetidos de estas lesiones la piel de las zonas acras se torna esclerosa, las uñas se alteran y van apareciendo severas mutilaciones de las zonas afectas.

La hiperpigmentación cutánea de las partes expuestas, así como la hipertrichosis son signos casi constantes. Un denso vello, parecido al lanugo, recubre la cara, extremidades y espalda.

Un signo de importancia diagnóstica particular es la coloración marrón-rojiza de los dientes (eritrodoncia), debido al depósito de porfirina.

rinas, como lo muestra la intensa fluorescencia a la luz de Wood (Rayne y col. 1967). La pigmentación de los dientes no es uniforme. Los dientes de la primera dentición contienen porfirinas en el esmalte y la dentina, mientras que los dientes permanentes solo en la dentina (Gajdos, 1969), por ello el color es más rojo en los de la primera dentición. El depósito de porfirinas en los huesos y dientes se cree debido a la afinidad de las porfirinas por el fosfato cálcico.

El carácter evolutivo de las lesiones cutáneas y su tendencia necrótica y mutilante determinan anquilosis y deformidades de los dedos y pérdidas de sustancia de nariz y pabellones auriculares.

En todos los casos, y en ciertos momentos de su evolución, se presenta una anemia de intensidad variable que, en algunos casos, por su gravedad, requieren transfusión. En algun caso se ha presentado la anemia como primer síntoma de la enfermedad (Varadi, 1958). Los caracteres de esta anemia son los de la anemia hemolítica, como veremos posteriormente.

La esplenomegalia es otro signo constante de la enfermedad y es sin duda una consecuencia de la anemia hemolítica. Habitualmente no se detecta en el periodo neonatal, sino que se manifiesta en la primera infancia, y su tamaño va aumentando con los años. En algunos pacientes no se detecta esplenomegalia en el momento del estudio y es debido a la ausencia de anemia hemolítica en tal momento.

Cuadro hematológico

Durante los periodos de anemia el paciente presenta un patrón hematológico caracterizado por una anemia normocroma, asociada con reticulocitosis y presencia de normoblastos circulantes, todo esto acompañado de una heperplasia normoblástica de la médula ósea y aumento de excreción de urobilina por la heces, datos todos ellos característicos de un estado de hemolisis

En la mayoría de pacientes la anemia hemolítica se compensa con un aumento de la eritropoyesis, pero en algunos de ellos se presenta anemia severa que requiere transfusión (Gross, 1964) y en algun otro han conducido a la muerte (Simard y col. 1972).

En la mayoría de pacientes descritos ultimamente se ha determinado la vida media de los hematies, con resultados aparentemente contradictorios. Así, utilizando el método de la ^{15}N glicina, Grinstein y col. (1949) y Watson y col. (1958), han demostrado la disminución de la vida media de los hematies en los dos pacientes estudiados. En el primero de ellos, y en el caso de Heilmeyer y col. (1963) se observó normalización de la vida media de los hematies después de la esplenectomía.

Determinando la vida media de los hematies por el método del Cr^{51} , Gajdos y col. (1963) y Canivet y col. (1958) han obtenido resultados normales.

Esta aparente contradicción se explicaría te niendo en cuenta que la hemólisis se presenta en forma de brotes. Confirman esta hipótesis los estudios realizados por Gray (1952) que han demostrado la presencia de dos poblaciones de células eritropoyéticas en estos pacientes, una de ellas con una vida media de menos de veinte días y otra con una vida media normal, de 120 días aproximadamente. En condiciones normales el 80% de los hematies corresponden a esta últi ma serie, pero en las fases de brotes hemolíticos las células de la primera población celular descrita constituirían el 50-60% del total de hematíes. La existencia de dos poblaciones eritrocitarias distintas es lógica puesto que si no existiese una estirpe conteniendo isómero III y por tanto Hem y hemoglobina, el cuadro sería incompatible con la vida.

Estos hallazgos sugieren que la hemólisis presente en casi todos los pacientes, puede manifestarse en forma de brotes y es difícil de detectar en las fases de remisión.

No se conoce con exactitud el mecanismo responsable de la hemolisis. La resistencia osmóti ca de los hematies ha resultado normal en todos los casos estudiados (Haining y col. 1968), sin embargo se ha demostrado disminución de la supervivencia de hematies porfíricos inyectados en receptores normales, todo lo cual sugiere un defecto corpuscular (Rosenthal, 1955). Es posible que la concentración elevada de porfirinas intraeritrocitarias predisponga a su lisis después de la exposición solar.

Estudios con el microscopio de fluorescencia de médula ósea no teñida, muestran fluorescencia en las células eritroides nucleadas, localizándose precisamente esta fluorescencia en el núcleo (Varadi, 1958). Estos normoblastos fluorescentes muestran además anomalías morfológicas en el núcleo, que consisten en inclusiones que presentan una banda de absorción alrededor de los 400 nm.

Diagnóstico de laboratorio

El trastorno del metabolismo de las porfirinas se manifiesta esencialmente por el acúmulo y excreción en cantidades importantes de porfirinas de isómero I. En la orina la cantidad de uroporfirinas puede alcanzar valores de hasta 500 mg. al día; la concentración de coproporfirina se encuentra igualmente aumentada, pero no alcanza los valores de la uroporfirina. La excreción de porfobilinógeno y ácido deltaaminolevulínico permanecen dentro de los límites de la normalidad (Heilmeyer y col. 1963; Varadi, 1958).

En las heces se observa la presencia de cantidades importantes de coproporfirinas, encontrándose asimismo aumentada la uroporfirina y protoporfirina (Watson y col. 1958).

En los dos medios las porfirinas son en su mayoría de isómero I, aunque la cantidad de porfirinas del isómero III también es superior en relación a las cifras normales (Taddeini y Watson, 1968).

Los hematíes circulantes contienen asimismo grandes concentraciones de uroporfirina I (Varadi, 1958) menores concentraciones de coproporfirina I y los valores de protoporfirina no son mayores que los que se encuentran habitualmente en los procesos hemolíticos (Watson, 1957).

Alteración metabólica de las porfirinas

Como ya indicamos anteriormente la condensación de cuatro moléculas de PBG para formar uroporfirinógeno III es un proceso complejo en el que intervienen dos enzimas, UPgen I sintetasa y UPgen III cosintetasa. Por la acción del primer enzima el PBG solo se convierte en uroporfirinógeno I. La acción de la UPgen III cosintetasa es modificar la reacción en el sentido de orientar la síntesis hacia la formación de UPgen III. En la mayoría de los sistemas biológicos, el enzima UPgen III cosintetasa actúa "en exceso" en relación con la UPgen I sintetasa, de manera que todo el PBG se convierte en UPgen del isómero III (Levin, 1974).

Teniendo en cuenta que en este tipo de porfiria se acumula UPgen I en cantidades excesivas y en todos los tejidos, se ha propuesto dos teorías para explicar este hecho.

La primera, expuesta por Watson y col. (1964) se basa en un aumento de actividad del ALA sintetasa o de la UPgen I sintetasa, determinado genéticamente, lo cual intensificaría la síntesis de porfirinas de isómero I y al mismo tiempo ofrecería excesiva cantidad de sustrato para la UPgen III cosintetasa.

La segunda teoría expuesta por Levin (1974) aboga por un déficit enzimático de UPgen III cosintetasa. Este autor observó en el curso de sus experiencias "in vitro" con sangre de buey afecto de porfiria congénita, una cantidad extremadamente débil del enzima UPgen III cosintetasa. Esto consistiría en un verdadero déficit de este enzima, y no por la intervención de un inhibidor. En patología humana se ha confirmado con posterioridad por Levin y col. Estos autores han demostrado que los hematies y los fibroblastos cutáneos de los pacientes afectados de este tipo de porfiria presentan menor actividad del enzima UPgen III cosintetasa que en los individuos sanos estudiados como controles, y una actividad reducida en los portadores heterocigotos fenotípicamente normales. Al mismo tiempo se ha demostrado disminución de la actividad de este enzima en el buey porfírico (Levin, 1974; Levin, 1968) y en el zorro (*Sciurus niger*) (Levin y Fliger, 1973), en el cual un aumento de la excreción de porfirinas parece ser una condición fisiológica en todos los miembros de esta especie.

Dato curioso que merece señalarse es la observación hecha por Levin de que el enzima de los pacientes porfíricos es más termoestable que el de los individuos normales. Sin embargo en el buey porfírico la termolabilidad del enzima es muy semejante al de los individuos normales.

Recientemente, Eriksen y col. (1974) han descrito un caso de PEC con características biológicas algo distintas. Aunque el cuadro clínico es perfectamente identificable con la PEC, las características biológicas son las siguientes: aumento de protoporfirina en los hematies circulantes y mucho menor de uroporfirina. En orina presentaba grandes cantidades de uroporfirina de isómeros I y III y grandes cantidades de porfirina de siete carboxilos de isómero III. En heces el paciente presentaba isocoprotoporfirina. Es decir este paciente presentaba un cuadro biológico con las características hematológicas de la protoporfirina eritropoyética y urinarias y fecales de la porfiria cutánea tarda. Creemos que este cuadro puede identificarse con los casos descritos por Piñol Aguadé y col. y por Simon y col.

Los casos descritos por Simon y col. (1977) son dos hermanos de 60 (varón) y 57 (hembra) años que habían padecido desde la infancia erupciones vesiculosas tras la exposición solar, predominantemente en manos, curando con cicatrices deprimidas y condicionando con el paso de los años una piel esclerosa. El varón padecía nefritis y úlcera péptica, y en su necropsia se demostró fluorescencia en hígado, vértebras y riñón. En la mujer la biopsia hepática mostró hepatitis activa no específica; en sangre presentaba exceso de protoporfirina eritrocitaria y en el patrón cromatográfico de excreción urinaria se demostraba un intenso aumento de porfirina de 5COOH.

De todas maneras, creemos que el patrón eritrocitario, urinario y fecal de porfirinas en estos pacientes, así como el patrón cromatográfico con predominio de porfirinas del isómero III, la falta constante de anemia hemolítica y esplenomegalia, ofrece características suficientes para diferenciar este grupo de pacientes de la enfermedad de Gunther, pudiendo individualizarse como un tipo de porfiria especial, no identificable con ninguno de los tipos de porfiria clásicamente descritos.

Anatomía patológica

La enfermedad de Gunther no se acompaña de alteraciones morfológicas típicas de esta afección. El aspecto histológico de las lesiones cutáneas no se diferencia de los otros tipos de porfiria y la punción biopsia de hígado muestra una imagen histológica prácticamente normal.

Bhutani y col. en 1974 describen una necropsia de un paciente afecto de PEC, mostrando depósito de porfirinas en los huesos y en todos los tejidos y órganos. Es de destacar en este paciente la presencia de granulomas en el hígado y ganglios linfáticos, que los autores atribuyen a una reacción tisular a cuerpo extraño frente a la excesiva cantidad de porfirinas depositadas en los tejidos.

El bazo muestra el cuadro común de las anemias hemolíticas con hiperesplenismo.

Tratamiento

La esplenectomía fue propuesta por Marval y Pons en 1934 para aquellos casos en que la esplenomegalia era importante y se acompañaba de hemolisis evidente. La esplenectomía ha sido seguida en la mayoría de los casos de una mejoría evidente de la enfermedad. Sin embargo ésta no es duradera, al cabo de unos meses, la sintomatología cutánea y hematológica vuelve a hacerse evidente. Solo en un caso, descrito inicialmente por Aldrich y col. en 1951, se ha comprobado una remisión de la enfermedad después de la esplenectomía y que ha persistido durante diecisiete años (Watson, 1966). En general tras la esplenectomía parece existir una evidente mejoría de la enfermedad a corto plazo. La decisión de aplicar o no esta terapéutica dependerá en todo caso del grado de hiperesplenismo, o de la vida media de los hematies (Haining y col. 1968).

Stretcher (1977) presenta el tratamiento de la PEC por medio de la administración de bicarbonato sódico para alcalinización de la orina, sin obtener resultados satisfactorios.

Se han propuesto tratamientos con ácido adenosin monofosfórico (Gajdos, 1963), ACTH (Charterja, 1964) hipertransfusión sanguínea (Haining y col. 1967), pero los resultados son decepcionantes. Watson y col. (1974) han ensayado el tratamiento de un paciente con PEC con hematina intravenosa, obteniendo resultados esperanzadores.

Seip y Eriksen en 1974⁴ tratan por vez primera un caso de PEC con betacaroteno. Cuando los niveles hemáticos alcanzaron los valores de 900 microgr./100 ml, el paciente toleró la exposición al sol, se observó un aumento de los niveles de hemoglobina, y disminuyeron las erupciones ampollosas de la piel.

Tests fotobiológicos efectuados con una lámpara Xenon XBo-150W -"fluence" 870 erg/sec./cm² a 40 nm., que antes del tratamiento mostraban eritema a los 10 minutos de exposición, este no aparecía hasta después de los 40 minutos bajo el tratamiento con betacaroteno.

Gajdos y col. han ensayado este tratamiento en otro paciente en 1977, mostrando resultados semejantes a los obtenidos por Seip y Eriksen, y Jung (1977) que también obtienen buenos resultados con el tratamiento con betacaroteno en un paciente.

2. PROTOPORFIRIA ERITROPOYETICA O PROTOPORFIRIA ERITROHEPATICA (PPE)

En 1953 Kosenow describió perfectamente las características clínicas esenciales de la enfermedad en dos pacientes, cuyo diagnóstico permaneció indeterminado debido a que el estudio bioquímico fue insuficiente.

En 1961 Magnus y col. describen el primer caso de esta enfermedad con un estudio bioquímico de porfirinas perfectamente realizado y que les permite concluir que se trata de un nuevo tipo de porfiria. El enfermo era un varón de 35 años cuyas manifestaciones clínicas correspondían a las de una urticaria solar. El estudio bioquímico de las porfirinas urinarias fue perfectamente normal, por lo que se descartó que la enfermedad estuviera relacionada con un trastorno del metabolismo de las porfirinas. La reproducibilidad de las lesiones cutáneas por irradiación de la piel con luz monocromática de 400 nm estimuló a reemprender el estudio bioquímico de las porfirinas, encontrándose entonces una cantidad importante de protoporfirina libre en hematies y en heces.

Desde entonces hasta el momento actual han sido descritos 300 casos aproximadamente, por lo que la enfermedad no es tan rara como originariamente se creía y probablemente es una de las formas más comunes de porfiria (Schmidt , 1974). La búsqueda de protoporfirina en sangre en un total de 600 pacientes precedentes de una clínica dermatológica que presentaban fenómenos de fotosensibilidad, demostró la positividad de los tests para protoporfirina en un 8% de las muestras estudiadas (Poh-Fitzpatrick, 1977).

Herencia e incidencia

La enfermedad se considera en general como transmitida por herencia autosómica dominante. Esta hipótesis fue postulada en primer lugar por Haeger-Aronsen (1963) y apoyada después por estudios familiares que incluían pequeñas series (Lynch y Hiedler, 1965; Holti y col., 1963).

La serie más amplia estudiada es la de Reed y col (1970) que comprende nueve familias con 16 miembros afectados clínicamente y 43 portadores. Según este estudio la enfermedad se transmite de modo autosómico dominante, con muchos portadores y pocos afectados clínicamente, es decir, de penetrancia variable. Es estudio realizado sobre ocho familias le permite concluir a Schmidt y col. (1974) que en la transmisión de la enfermedad interviene un mecanismo complejo que interesa dos o tres locus, posiblemente con la combinación de un gen represor y factores ambientales.

Cuadro clínico

Aunque algunas series indican que la enfermedad es más frecuente en hombres, otras encuentran igual número en ambos sexos (Schmidt y col. 1974).

En la mayoría de los casos la enfermedad se manifiesta en la infancia, durante la primera exposición masiva al sol, aunque como promedio el cuadro clínico se inicia a los 3-4 años (De Leo y col., 1976).

Los síntomas aparecen característicamente de los 5 a 30 minutos después de la exposición al sol (aunque algunos toleran hasta 4 h. de exposición) manifestándose por quemazón, prurito o dolor de las partes expuestas al sol. Algunos pacientes presentan sintomatología general con fiebre y escalofríos y otros dolorimiento abdominal difuso. Acompañando a estos síntomas aparece edema de la piel afectada, con formación de vesículas en un 14% de los casos y ulceración y cicatrización en la mayoría de ellos. En algunos casos aparece un rash petequeial que aparece dos horas después de la exposición y persisten dos días aproximadamente (Schmidt y col., 1974).

La erupción se localiza en las partes expuestas en particular en nariz, mejillas, orejas y dorso de manos.

La mayoría de los pacientes muestran con el tiempo cambios crónicos de la piel con engrosamiento y liquenificación. Muchos pacientes pre-

sentan surcos radiales alrededor de la boca, con cicatrices vermiculares o varioliformes, sobre todo en mejillas, dorso de nariz y dorso de manos. La piel es de aspecto pálido y céreo. Las zonas de la piel normalmente cubiertas no presentan alteraciones. No hay anomalías dentarias (De Leo y col., 1976, Reed y col., 1970)!

En la serie de Schmidt, 28% de los pacientes presentaban alteraciones ungueales agudas, coincidiendo con la erupción cutánea, presentan sensación de que existe líquido en el lecho ungueal y posterior onicolisis, acompañada de dolorimiento. En la serie de De Leo, que incluye 32 casos, ninguno de ellos presentó alteraciones ungueales.

Se ha señalado la ausencia de las lúnulas ungueales.

En la serie anterior, 45% de los pacientes presentan disminución de los síntomas con la edad, pero ninguno había alcanzado una remisión completa de la sintomatología. 17% de las mujeres manifestaron disminución de la sintomatología cutánea durante los embarazos.

En la protoporfiria eritropoyética (PPE) no se han descrito alteraciones neurológicas ni psiquiátricas como en el caso de la PAI o PV. Sin embargo, en 1966 Findlay y col. describen una "alteración mental" que acompaña a las crisis de

urticaria solar, consistente en confusión, somnolencia y agitación. En 1967 Rimington y col. describen un "comportamiento histérico" de estos pacientes, relacionado con la sensación de prurito y quemazón que ocasiona la fotosensibilidad. En 1972, Gibney y col. describen un paciente afecto de PPE, que presentaba una enfermedad psiquiátrica severa, del tipo esquizofrenia, considerando la asociación con la enfermedad de tipo fortuito. En 1973 Piñol Aguadé describe una paciente de 28 años que presentaba un cuadro psíquico esquizofrénico de un año de evolución y que le condujo al suicidio.

Piñol Aguadé (1973) describe el caso de un varón de 25 años, afecto de Protoporfiria eritropoyética, que presentaba un cuadro de artritis aguda que afectaba una sola articulación y persistía dos o tres días, pero que se repetía a intervalos de algunas semanas afectando a otra articulación distinta. Las articulaciones afectadas habían sido interfalángicas proximales, rodillas y tobillos. El cuadro clínico era superponible al de la artritis por microcristales, pero no pudo demostrarse la presencia de calcio en ellas y el ácido úrico fue normal. Látex y Waaler Rose fueron negativos. Se emitió la hipótesis de que se trataran de artritis ocasionadas por el depósito de cristales de protoporfirina en los tejidos articulares, pero por las dificultades técnicas que el estudio conlleva (biopsia articular en la oscuridad, autooxidación rápida de la protoporfirina) no pudo demostrarse la presencia de protoporfirina en estos tejidos.

Histología

El hallazgo constante y característico en el estudio anatomopatológico de la piel de estos pacientes es el depósito de un material amorfo, basófilo, PAS positivo, que se sitúa alrededor de los capilares de la dermis superior, de las zonas de piel expuestas al sol (Cripps y col. 1964). Estos depósitos se encuentran tanto en la piel clínicamente alterada como en la piel aparentemente normal de las zonas expuestas al sol (Ryan 1966). Depósitos similares se encuentran en la lipoidoproteinosi, PCT y VP (Epstein y col., 1973).

El estudio al microscopio electrónico realizado por Ryan y Madill (1968) muestra una membrana basal vascular formada por múltiples capas y en parte fragmentada, con evidente disgregación en algunos puntos. Alrededor de los vasos existe una zona constituida por un material homogéneo a pequeño aumento, pero finamente fibrilar a gran aumento, que sustituye al tejido conjuntivo normal. Este material fibrilar constituye la matriz de fibras elásticas embebidas aparentemente en el mismo. Las lesiones más importantes se observaron en los vasos pequeños de la dermis superior.

La respuesta inmediata de la piel de pacientes afectos de PPE a la radiación ultravioleta de larga longitud de onda ha sido estudiada al microscopio electrónico por Schnait (1975). El prin

El principal hallazgo es la lesión vascular severa, confinada a los vasos superficiales de la dermis y consistente en degeneración de las células endoteliales y filtración del contenido vascular. La epidermis no mostraba anomalías, por lo que Schnait emitió las siguientes conclusiones:

1- Las células endoteliales son las células "diana" para la reacción fotodinámica.

2- El material fibrilar depositado alrededor de los vasos proviene del contenido intravascular.

3- Las múltiples capas de las membranas de los vasos, observadas ya por Ryan, son consecutivas a los procesos reparativos que siguen a las lesiones endoteliales.

Hepatopatía de la protoporfiria eritropoyética

La afectación hepática de esta enfermedad, de forma crónica y grave, es un proceso más frecuente de lo que inicialmente se había creído. Desde 1968 hasta la actualidad se han descrito 10 casos de hepatopatía de evolución progresiva a cirrosis hepática de curso rápido y fatal. El primero de ellos, descrito por Barnes y col. (1968) el diagnóstico de PPE no se hizo hasta el momento de la autopsia. Posteriormente Donaldson y col. (1971) describen dos casos de hepatopatía de evolución fatal en pacientes con PPE conocida.

La edad de los tres casos descritos oscilaba entre los 50 y 60 años. Estos autores mencionan además el caso de un niño de 8 años de edad que falleció de cirrosis hepática. Iwanovy y col. (1972) describen otro paciente de 42 años de edad y Scott y col. (1973) describen el caso de una mujer de 42 años con PPE, anemia sideroblástica y cirrosis. Schmidt y Stich (1971) describen un paciente de 40 años con colelitiasis y cirrosis portal de evolución fatal. En 1973 Thompson y col. describen dos hermanas con PPE que fallecen a los 31 años de insuficiencia hepatocelular, una de las cuales estaba afectada de litiasis biliar. En 1975 Bloomer y col. describen una PPE en dos hermanas, una de las cuales fallece de cirrosis hepática. En 1976, Mac Donald y Nicholson describen un nuevo caso de evolución fatal de la hepatopatía de la PPE. En 1978, Cripps y Goldfarb describen un caso de PPE que fallece de cirrosis hepática a los 11 años.

Clínicamente estos pacientes presentaban dolor abdominal e ictericia, simulando un cuadro de colostasis y que condujo en algunos casos a la laparotomía. El cuadro se deteriora rápidamente y los pacientes fallecen en coma hepático o por hemorragia masiva de varices esofágicas.

El estudio histológico del hígado en estos casos muestra depósitos masivos de un pigmento de tinte marronáceo, en los canalículos biliares, células de Kupffer, macrófagos portales y ocasionalmente en los hepatocitos. El aspecto morfológico del hígado corresponde a un cuadro de cirro

sis micronodular, con diversos grados de colostasis, inflamación portal, fibrosis, proliferación ductal y necrosis hepatocelular.

Mascaró y col. (1971), Schmidt y col. (1974) Klatskin y Bloomer (1974), Cripps y Scheuer (1965), Porter y Lowe (1963) y Redeker y col. (1963), describen casos de PPE en que la hepatopatía es menos severa y cuyo cuadro histológico no muestra alteración de la arquitectura hepática, pero se observan diversos grados de inflamación portal y fibrosis y como dato más característico, el depósito del pigmento ya citado en forma de un fino granulado en el interior de los hepatocitos, en forma de gránulos gruesos o globos en las células de Kupffer y en los macrófagos portales y en forma de tapones en la luz de los canalículos biliares dilatados. El pigmento no se tiñe con PAS, Perl, Schmorl ni Hall demostrando que no es bilirrubina, ni hierro, ni lipofuchsina.

El pigmento muestra una fluorescencia fugaz cuando se observa con una lámpara de cuarzo-tungsteno-yodo (que emite escasas radiaciones de luz ultravioleta) (Cripps y Scheuer, 1965).

Observado con microscopio de luz polarizada, el pigmento muestra birrefringencia en forma de imágenes de "cruces de Malta". Según Klatskin y col. y Bruguera y col. (1976) este puede ser un buen método para identificar la protoporfirina a nivel hepático, pues ninguno de los pigmentos que habitualmente se depositan en el hígado muestran esta birrefringencia tan característica.

Visto en el microscopio electrónico, el pigmento hepático aparece como un material amorfo o en forma de cristales tubulares de diferentes longitudes, pero de diámetro casi constante de 120 Angstrom. Cada túbulo tiene un borde denso y una parte central más clara. Algunos de estos cristales se hallan libres en el citoplasma de las células, pero los trombos biliares están compuestos por agregados de estas estructuras cristalinas tubulares (Mascaró y col., 1974, Cripps, 1975; Bloomer y col. 1975; Matilla, 1974, Bruguera y col. 1976; Mc Donald, 1978).

El hecho de que la mayoría de los pacientes que han fallecido de cirrosis hepática eran generalmente mayores de 40 años, y que el depósito de pigmento era masivo en todos ellos, hace pensar que la intensidad y la duración del depósito de protoporfirina a nivel del hígado juega un papel en el desarrollo y evolución de la enfermedad hepática (Bruguera, 1976).

La observación preliminar de Kniffen (1970) de que un tratamiento prolongado con colestiramina podría remover los depósitos de pigmento y prevenir de esta manera la progresión de la afcción hepática, no ha sido confirmada posteriormente por no haberse realizado estudios controlados.

La protoporfiria eritropoyética se encuentra asociada frecuentemente a colelitiasis. A partir del primer enfermo descrito por Magnus en 1961, se han descrito numerosos pacientes afctos de colelitiasis (Haeger-Aronsen, 1963; Thompson y col., 1973; Goerz y col., 1976, Barnes y

col. 1968). En la mayoría de los casos los síntomas se inician en edades tempranas.

De las series estudiadas, Reed y col. (1970) encuentran cuatro enfermos afectados de colecistitis de un total de treinta y cuatro pacientes estudiados; Schmidt y col. (1974) de 29 pacientes en dos y De Leo y col. (1976) en tres de 32 pacientes.

Cripps y Scheuer (1965) y De Leo y col. (1976) en un estudio del contenido de cálculos extraídos tras colecistectomía, encuentran grandes cantidades de protoporfirinas en los mismos. Se supone que la formación del cálculo se inicia por precipitación de la protoporfirina, que es poco soluble en agua, en el árbol biliar.

Anomalías hematológicas

Se han descrito numerosos pacientes afectados de PPE cuyos hemogramas muestran alteraciones. En estudios que comprenden largas series de enfermos (Lynch y col., 1965; Peterka y col., 1963; Schmidt y col., 1974) se han descrito disminuciones del hematocrito y de los niveles de hemoglobina, en un número de pacientes que varía desde el 0 hasta el 93% del total. De la serie de 26 pacientes estudiada por De Leo y col. en 1976, 7 de ellos presentaban niveles de hemoglobina disminuidos de forma crónica.

Para clarificar esta aparente alteración de la eritropoyesis y su posible relación con el trastorno del metabolismo de las porfirinas, se han realizado múltiples estudios del metabolismo del hierro y de eritropoyesis. Sin embargo, la punción esternal no ha mostrado otra patología que la fluorescencia de los elementos eritroides, La vida media de los hemáticos ha sido normal en los diversos pacientes estudiados. El hierro sérico y el índice de captación de hierro por el plasma es normal en casi todos los pacientes, salvo en algunos que mostraban índices de anemia ferropénica (De Leo y Co., 1976; Haeger-Aronsen, 1966; Lynch y col., 1974; Peterka y col., 1963; Schmidt y col., 1974 y Surmond, 1970).

El estudio más completo del metabolismo del hierro en esta enfermedad ha sido realizado por Turnbull y col. en 1973 en cinco pacientes afectados de PPE. Este autor ha encontrado niveles normales de hierro sérico e índice de captación de hierro por el plasma, turnover de hierro plasmático y utilización del mismo, también dentro de los límites de la normalidad, en los cinco pacientes estudiados, en los que los niveles de hemoglobina eran normales o ligeramente disminuidos. Sin embargo, todos los pacientes mostraron poseer menos hierro almacenado que en condiciones normales, como se demostró por el estudio del hierro tingible en médula ósea y por la medida del hierro movilizable con la venesección. Solo un paciente mostró disminución

de la absorción de hierro. Todos estos datos permiten concluir a los autores que en la PPE se encuentra asociada, de forma frecuente, una deplección de hierro.

En algunos casos esporádicos se ha descrito la asociación con anemia sideroblástica o a hemolisis (Scott y col., 1973; Porter y Lowe, 1963).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la PPE está basado en la demostración de niveles aumentados de protoporfirina IX en los hematies circulantes, plasma y heces.

Los niveles de protoporfirina en los hematies pueden ser 100 veces superiores al nivel normal (Magnus, 1961).

Se puede detectar fluorescencia roja en la mayoría de reticulocitos, pero solo en una fracción de los eritrocitos maduros. La protoporfirina es fotodegradable, por lo que la fluorescencia desaparece rápidamente al ser iluminada con luz ultravioleta (Cripps y co., 1966).

Según el estudio realizado por Kaplowitz (1968), menos del 50% de los eritrocitos de sangre procedente de enfermos de protoporfiria eritropoyética, presentan fluorescencia, sin embargo todos ellos se hemolizan al ser irradiados

con luz de 400 nm. Sin embargo no hay evidencia clínica de que la fotosensibilización esté relacionada con la fotohemilisis. Existe una correlación positiva entre los niveles de protoporfirina en plasma y las manifestaciones cutáneas. (Koselo y col., 1970).

Muestras de piel obtenidas por biopsia exhiben cierto grado de fluorescencia (Runge y Fusaro, 1971). Se cree que la porfirina de la piel proviene del depósito en la misma de la porfirina circulante, y las manifestaciones clínicas serían producidas por la absorción de luz por las porfirinas presentes en la piel.

Defecto metabólico

El hecho que el tipo de porfirina acumulada en esta enfermedad sea la protoporfirina, hace suponer que exista un bloqueo de la síntesis del Hem a nivel de la oxidación de protoporfirínógeno a protoporfirina o a nivel de la incorporación de hierro a ésta última, para la formación del Hem. Este último paso está catalizado por el enzima ferroquelatasa.

Magnus y col. (1961) en su descripción original ya sugieren la posibilidad de un déficit de ferroquelatasa en estos enfermos. Por medida directa de la actividad de ferroquelatasa, se ha demostrado su disminución en médula ósea (Bottomley y col., 1975), en hepatocitos y fibro-

blastos cutáneos (Bonkowsky y col. 1975) y en leucocitos circulantes (Langelaan y col., 1970). En 1977 Brodie y col. determinan la actividad de los enzimas de la vía de síntesis en sangre periférica de pacientes afectados de PPE demostrando aumento de la actividad de ALA sintetasa y disminución significativa de la actividad de la ferroquelatasa eritrocitaria, apoyando con ello el concepto de que la enfermedad es debida a un déficit generalizado de ferroquelatasa, determinado genéticamente, y que la actividad del ALA sintetasa está aumentada como medida controladora y compensatoria de la síntesis del Hem.

Debido a los elevados niveles de protoporfirina en esta enfermedad se supuso originalmente que el defecto metabólico radicaba únicamente a nivel de médula ósea. Diversas observaciones clínicas y experimentales han obligado a reconsiderar este concepto original. Así, Cripps y Mac Eachern (1971) encontraron en un paciente que los niveles de protoporfirina en heces no eran paralelos a los niveles sanguíneos. Esta excesiva cantidad de porfirinas fecales no podía provenir de la sintetizada por la médula ósea.

Diversos estudios utilizando glicina marcada isotópicamente han obtenido resultados contradictorios. Mientras Gray y col. (1964) y Scholnick y col. (1969 y 1971) encuentran anomalías de la síntesis, tanto hepáticas como eritropoyéticas, Schwartz y col. (1971) creen que la casi

totalidad de la protoporfirina es sintetizada a nivel de la médula ósea y Nicholson y col. (1973) creen que el exceso de porfirinas se forma principalmente en el hígado.

Si se acepta el origen hepático de este defecto se debe suponer que el exceso de porfirina formado en el hígado pasa al plasma y de ahí entra en los hematies. Apoya esta hipótesis el hecho de que se observen aumentos de protoporfirina en hematies de ratones intoxicados por griseofulvina, que parece ser que solo produce protoporfirina a nivel hepático (Nakao y col. 1967). Por tanto debería deducirse que el exceso de protoporfirina en hematies encontrado en estos animales provendría de la porfirina absorbida por la membrana del hematie a partir del plasma.

Si se supone el origen eritropoyético de esta porfirina, debe deducirse que la protoporfirina atraviesa la membrana del hematie, circula en el plasma, se filtra a través del hígado y es eliminada por la bilis y heces. Aunque Redeker y col. (1963) no pudieron demostrar el paso de protoporfirina a través de la membrana del hematie hacia el plasma, Pionelli y col. (1976) demuestran que esto puede ocurrir.

De hecho, en este momento es imposible saber si, y en qué cuantía, el hígado participa en la producción del exceso de protoporfirina. Si esto ocurre, su participación varía de un pa

ciente a otro, y esto permitiría explicar que en algunos casos se haya observado un depósito masivo de protoporfirina a nivel del hígado, con progresiva y grave afectación hepática, mientras que en otros pacientes se haya observado un aumento variable de porfirinas en hematies, y solo discretas manifestaciones hepáticas.

Tratamiento

Se han propuesto diversos tratamientos, casi todos ellos con fines puramente sintomáticos. La protección del sol, ya sea evitando la exposición o la aplicación de cremas y lociones protectoras de forma tópica, se ha aconsejado desde hace mucho tiempo, pero con resultados variables. Fusaro y Runge (1970) han descrito buenos resultados con la aplicación tópica de lawsona y dehidroxiacetona, productos que al parecer, alteran la queratina y disminuyen la transmisión de la luz. Sin embargo este tratamiento requiere su constante aplicación y el aspecto cosmético es difícilmente aceptable.

Se ha propuesto la administración de sustancias antimaláricas, ya que se han mostrado efectivas en otras fotodermatosis. Los resultados obtenidos por Haeger-Aronsen y Krook (1966) y Harber y col. (1964) son decepcionantes.

La administración de ácido adenosin monofosfórico, inosina, vitamina E y vitamina C se ha intentado en diversos enfermos, pero los resultados son también variables (Gajdos, 1964, 1965).

Después de la observación de Mathews-Roth (1970) de que los pigmentos carotinoides impedían la lisis de las bacterias por fotosensibilización, este autor trató a tres enfermos afectados de protoporfiria eritropoyética con beta-caroteno (provitamina A), observando disminución de los síntomas. Un estudio posterior de Mathews-Roth y col. (1974), que incluía 50 enfermos permitió observar un aumento de la tolerancia a la exposición solar en un número significativo de pacientes. Los efectos secundarios observados tras la ingesta de grandes cantidades de zanahorias (leucopenia, diabetes mellitus, hipervitaminosis e hipotiroidismo) no se presentan tras la ingesta de beta-caroteno puro. El beta-caroteno es una provitamina A. En los animales es el precursor de vitamina A más importante, sin embargo el hombre convierte escasa cantidad de beta-caroteno en vitamina A. En condiciones normales, solo un 10% de beta-caroteno ingerido en la dieta se transforma en vitamina A. Los niveles de vitamina A en sangre durante el tratamiento con beta-caroteno, han aumentado discretamente en algunos de los pacientes, pero siempre se mantienen dentro de los límites de la normalidad.

Las dosis recomendadas son las que permiten alcanzar una carotinemía de 600 a 800 microgramos/100 ml., siendo estas las de 120 a 180 mg/día, en un adulto. Hasta el momento no se han estudiado sus efectos sobre el embarazo.

El tratamiento con colestiramina propuesto por Kniffen (1970) después de haber obtenido buenos resultados en una paciente de 17 años, no ha sido objeto de un estudio posterior, interesando a un número valorable de enfermos.

3. COPROPORFIRIA ERITROPOYETICA CONGENITA

En 1963 Heilmeyer y cols. describieron el caso de una joven de 24 años, que desde los 9 años presentaba un cuadro de fotosensibilidad, y el estudio bioquímico mostró un aumento importante de coproporfirinas en hematies y menos de protoporfirinas. El estudio de porfirinas en heces y orina fue normal.

Desde entonces no se ha publicado un nuevo caso de esta modalidad de porfiria hasta 1977, cuando Topi y col. describen dos hermanos con un cuadro de fotosensibilidad, con un aumento de coproporfirina, pero también de protoporfirina en hematies. La misma alteración la presentaba el padre de los pacientes. Sin embargo estos pacientes pueden estar afectados de una protoporfiria eritropoyética.

B) PORFIRIAS HEPATICAS

1. PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)

Se denomina también Porfiria aguda, Porfiria tipo sueco o Pirrolporfiria.

Fue Waldenström (1937) quien llevó a cabo, en Suecia, el estudio más extenso de esta modalidad de porfiria. Estudió 521 casos, de los que 224 proporcionaron una historia mafiliar (137 pertenecientes a una misma familia).

Posiblemente Stovkis (1889) fue el que publicó el primer caso, en una mujer sometida a tratamiento con Sulfonal.

Herencia e incidencia

Es un proceso hereditario, que se transmite con carácter autosómico dominante de presentación irregular (Waldenström, 1937).

Sin embargo la demostración de la forma de transmisión es difícil puesto que hay portadores asintomáticos y casos en que es difícil detectar el aumento de excreción de PBG. Es debido a un único gen autosómico (With 1963). Los pacientes serían heterocigotos para el gen (Goldberg y Rimington, 1962). Ha sido hallado también en unos gemelos univitelinos (Kehoe y col. 1957, Waldenström, 1957). Parece ser que la presenta-

ción homocigótica de este defecto metabólico es incompatible con la vida.

Goldberg y Rimington (1962) en un estudio realizado en 50 casos de PAI comprobaron que 19 tenían uno o más familiares afectados por el proceso en forma manifiesta o latente; es decir que por lo menos en una ocasión presentaron un exceso de PBG en orina. Estas observaciones se evidencian especialmente entre hermanos de los enfermos. Un 25% de ellos pueden eliminar cantidades anormales de PBG y padecen ataques agudos (Goldberg y Rimington, 1962). Además, un hijo de cada cuatro de estos últimos puede presentar síntomas semejantes.

Las formas portadoras latentes predominan en el sexo masculino. Transcurren asintomáticas o solo aquejan síntomas vagos (nerviosismo, dispepsia, etc.). Son muy difíciles de detectar antes de la pubertad. Se descubren por el aumento de PBG o ALA, o ambos, en orina al examen cromatográfico. Con el test cualitativo para el PBG los exámenes son muchas veces negativos (Taddei ni y Watson, 1968). Pueden transcurrir asintomáticos toda la vida o manifestarse tardíamente, por administración de drogas porfirinógenas.

La tendencia a la expresión clínica de la tara es muy débil, precisando la actuación de un factor desencadenante para que la enfermedad se manifieste; aparte del alcohol, los factores más peligrosos son los fármacos (barbitúricos, anestésicos, somníferos, sulfamidas, griseofulvina, morfina, quinina, antipalúdicos de síntesis, cocaína, fenilbutazona, diuréticos mercur-

riales, estrógenos y estados hiperestrogénicos, embarazo y premenstruo- y las infecciones)(Gajdos, 1969).

El estudio de la actividad del enzima Upgen I sintetasa eritrocitario, usado como marcador genético de la enfermedad, en enfermos y sus familiares ha proporcionado una prueba conclusiva del tipo de transmisión hereditaria. La cuantificación de la actividad de este enzima permite detectar los portadores latentes de la enfermedad aun en ausencia de signos clínicos o biológicos (Sassa y col. 1974).

La incidencia de la enfermedad es escasa y se presenta de preferencia en determinadas regiones del mundo. Waldenström calculó la incidencia de 1x1.000 en las provincias nórdicas de Suecia (Laponia) y de 1x100.000 en la totalidad de Suecia. También Vanotti (1954) la ha hallado con mayor frecuencia en determinados valles de Suiza. Cifras parecidas a las de Suecia se observaron en Dinamarca, Irlanda y Australia Occidental. En España su incidencia no ha sido calculada pero evidentemente es mucho menor. En la mayor parte de países la incidencia oscila entre el 1'5 al 20x100.000 (Goldberg y Rimington, 1962).

La enfermedad es más frecuente en mujeres y la proporción es de 3 a 2 en relación a su presentación en hombres. El comienzo de los síntomas es más tardío en el sexo masculino. No se sabe si la mayor incidencia en mujeres está con

dicionada por el embarazo y la menstruación y por la mayor tendencia a ingerir barbitúricos y anticonceptivos (Goldberg y Rimington, 1962).

Cuadro clínico

Los síntomas cutáneos apenas existen. Se ha señalado un ligero ennegrecimiento de la piel, la abundancia de efélides (Waldemström, 1957). Raras veces pueden existir erupciones vesiculosas faciales. Durante las crisis puede observarse una hiperhidrosis y episodios alternantes de vasodilatación (eritema activo) y vasoconstricción, sobre todo en las extremidades y por afectación del sistema nervioso autónomo. Lipparini y col. (1965) han descrito la presentación de alopecia universal después de un ataque agudo y que se repobló tras la administración de ATP. De todas maneras son raras las excepciones de la regla habitual que es la ausencia de síntomas cutáneos. (Watson, 1960).

La sintomatología clínica de la enfermedad se caracteriza por la presentación de crisis agudas de dolor abdominal, síntomas neurológicos y síntomas psíquicos. Describiremos a continuación cada una de estas formas de presentación de la enfermedad:

a) Síndrome abdominal:

El dolor abdominal es en general el síntoma más prominente y suele ser el inicial (Tschudi y col., 1975). Se manifiesta en forma de dolores cólicos, moderados o graves, localizados o gene

ralizados, con constipación pertinaz, más raramente con diarreas y con vómitos (triada de Gunther).

Los vómitos pueden ser tan violentos que con frecuencia se toman por un abdomen agudo, siendo intervenidos los enfermos, de forma que algún abdomen llega a ser un verdadero "campo de batalla".

El cuadro puede durar horas, días o meses, interrumpidos o no por periodos de remisión en los que los síntomas faltan o son muy discretos (Góldberg y Rimington, 1962). Ocasionalmente se acompañan de fiebre o leucocitosis.

Los dolores afectan cualquier parte del abdomen, especialmente epigastrio y fosa ilíaca derecha, pudiendo remedar una apendicitis u oclusión intestinal por cursar con constipación, o bien un cólico renal o hepatobiliar, pero a diferencia del abdomen agudo "orgánico" no hay defensa ni contractura muscular y el "signo del rebote" es negativo.

Las manifestaciones gastrointestinales conducen frecuentemente a pérdida de peso y en ocasiones a emaciación severa. Los vómitos persistentes y prolongados pueden causar oliguria e insuficiencia renal.

Aunque la muerte durante una crisis normalmente ocurre por parálisis respiratoria, en algunos casos ha contribuido la uremia y la caquexia. Muchos pacientes presentan hipertensión aunque este signo no es la regla en todos los casos. Si que es más frecuente la taquicardia sinusal (Stein y Tschudi 1970), considerando la frecuencia del pulso como un buen índice para

juzgar la gravedad de la enfermedad.

b) Síndrome neurológico

Suele estar precedido por la sintomatología abdominal y se caracteriza por su polimorfismo en las manifestaciones clínicas (Ridley, 1969) Consiste en general en parálisis flácidas de tipo periférico, de instalación en general progresiva, pudiendo evolucionar como un verdadero síndrome de Landry, siendo la complicación más temible la parálisis respiratoria.

Es muy característica la afectación de los extensores de la mano y de los dedos, respetando el dedo índice y el meñique, con lo que la mano adopta el gesto típico de "hacer cuernos" (Gajdos, 1969).

La parálisis de los nervios craneales afecta en orden de frecuencia al facial y a los nervios oculares.

Entre las formas clínicas especiales cabe destacar la forma convulsiva, la forma menígea y la forma asociada a un síndrome de Schwartz-Bartter, debido a un aumento de excreción de hormona antidiurética.

La evolución y el pronóstico de esta forma es imprevisible, ya que puede evolucionar a la muerte por parálisis respiratoria, sin embargo, si esta no se produce, puede involucionar en varios días y conducir a la curación.

Sin embargo en muchas ocasiones persisten paresias de los nervios periféricos, que pueden durar varios meses después del inicio del ataque agudo.

c) Síndrome psíquico

Son las anomalías clínicas más frecuentes en el curso de la PAI. Waldenström en su tesis (1937) halló que en 20 de los 103 enfermos estudiados las manifestaciones psíquicas fueron el primer síntoma de la enfermedad. Wetterberg (1967) estudia los miembros de 40 familias porfíricas de Suecia y demuestra que los trastornos mentales son mucho más frecuentes en los individuos portadores de la tara que en los no portadores, aunque la frecuencia de los trastornos también es mucho mayor en los miembros de las familias porfíricas no portadores que en la población normal. Esto indica la existencia de un terreno neurótico especial en las familias porfíricas, independientemente de la presencia o ausencia de la tara.

Los trastornos psíquicos están caracterizados por el gran polimorfismo, la reversibilidad y la gran variabilidad de manifestaciones en un mismo enfermo en los diversos brotes.

Es muy difícil la sistematización de estos trastornos, pero siguiendo a Carrère (1961), se esquematizan de la forma siguiente:

- 1) Accidentes de apariencia pitiática.
- 2) Regresión mental y negativismo de forma confusional o psicótica.
- 3) Síndrome de Korsakoff.
- 4) Delirios de interpretación (a veces este síntoma recuerda el delirium tremens).
- 5) Comportamiento paranoide.
- 6) Paso de un estado de confusión, de indiferencia y desorientación al de estupor y coma.
- 7) Orientación de los trastornos psiquiátricos hacia estados de ansiedad.

Diagnóstico de laboratorio

Durante el ataque agudo hay aumento de PBG, que se halla en cantidad considerable (30, 50, 100 y hasta varios centenares de mg./dia/l.). También hay aumento de ALA, aunque menos marcado (hasta 180 mg/d.) (Ackner y col., 1961). Durante las latencias el PBG puede ser normal, aunque generalmente se detecta en cantidades normales y se eleva con progresivos ataques.

La orina, si bien puede ser fluorescente a la luz de Wood, no contiene cantidades lo suficientemente elevadas de porfirinas para poder ser detectada por este método. Bioquímicamente por tanto esta porfiria está caracterizada por la elevada excreción de precursores (PBG y ALA). La cantidad de estos dos productos indican más o menos la gravedad del proceso (Ackner, 1961).

El PBG y el ALA son detectables por el reactivo de Ehrlich (paradimetilamino-benzo-aldehído) con el cual dan un derivado de color rojizo, no extraíble con alcohol benzílico. El Indican y el Indol primarios pueden dar falsos resultados positivos (Watson y col., 1961). La orina puede contener otros productos pirrólicos no detectables con el reactivo de Ehrlich. Algunos de estos pigmentos son porfirinógenos solo parcialmente oxidados, (porfometano y porfodimetano)(Watson y col. 1961).

La orina, que recién emitida durante el ataque agudo es de color normal, se oscurece progresivamente (color rojo-parduzco) con el transcurso de las horas por contacto con la luz y con el aire (transformación no enzimática, que ha sido demostrada "in vitro"), debido a la oxidación y formación subsiguiente de porfirinas (Uro y CP de tipo III) y de un compuesto de oxidación del PBG conocido con el nombre de porfobilina, producto amorfo constituido por polímeros pirrólicos lineales (Waldemstrom y Wahlquist 1939). Por lo que si bien se ha descrito el hallazgo de uroporfirina en orina fresca, la mayor parte de esta sustancia ha sido detectada en muestras de 24-48 h., expuestas a la luz y al aire (Waldemström y Wahlquist, 1939). La coproporfirina urinaria generalmente es normal o puede encontrarse discretamente aumentada. Estas porfirinas se encuentran formando complejos metálicos con el zinc, el zinc total no se excreta en exceso en estos pacientes.

Las porfirinas fecales suelen estar ligeramente aumentadas, correspondiendo en algunos casos a UP y otros a CP y PP, pero en contraste con otras porfirias, aquí las cantidades son de escasa importancia. La ligera elevación se observa durante los ataques, normalizándose rápidamente durante las remisiones. Esta normalidad contrasta con lo que sucede en la porfiria variegata.

Tanto el PBG como el ALA han sido detectados en el plasma y en el líquido cefaloraquídeo de pacientes con ataques agudos de porfiria (Sweeney y col., 1970). Otro dato importante a destacar es el hallazgo regular de PBG en hígado y riñón, así como su ausencia en todos los demás órganos, en todos los casos estudiados por necropsia (Smith, 1960).

Naturaleza del defecto metabólico

La demostración del aumento de la actividad de ALA sintetasa en el hígado hepático de un paciente afecto de PAI (Tschudy y col., 1965) así como en la porfiria variegata y coproporfiria hereditaria (Nakao, 1966) representó una importante contribución al conocimiento de la bioquímica de las porfirias. El defecto específico presente en cada uno de estos tipos de porfiria interferiría en el "feed back" negativo del Hem sobre el ALA sintetasa. En la PAI el defecto parece estar localizado en la condensación del PBG en UPgen, paso catalizado por el enzima UPgen I sintetasa.

La medida directa de la actividad del enzima UPgen I sintetasa fue realizada inicialmente por Strand y col. y Miyagi y col. (1971), demostrando estos autores una actividad disminuida en todos los pacientes, en relación con los individuos normales y con otros tipos de porfiria. Posteriormente se ha demostrado la disminución de la actividad del enzima UPgen I sintetasa en otros tejidos, hematies y fibroblastos cutáneos (Strand y col., 1972, Sassa y col. 1974, 1975, Magnusson y col., 1974, Grelier y col., 1977). Esto indica que el defecto metabólico está presente en todas las células. El aumento de la actividad ALA sintetasa hepática sería consecuencia del mecanismo compensador de este defecto.

La medida de la actividad del enzima UPgen I sintetasa en eritrocitos puede contribuir al hallazgo de portadores latentes de la enfermedad, aun en ausencia de signos bioquímicos de la misma. Utilizando esta técnica como marcador genético se ha podido confirmar el modo de transmisión autosómico dominante, y que el defecto solo no es suficiente para desencadenar las manifestaciones clínicas de la enfermedad, precisando factores adicionales para la expresión fenotípica del proceso.

Patogenia de la enfermedad

A raíz de los recientes conocimientos en el defecto metabólico de la enfermedad, se ha conseguido un mejor conocimiento de la misma. Sin embargo en el momento actual, todavía permanecen sin explicación una serie importante de hechos.

Destacamos de entre ellos el por qué siendo un defecto metabólico demostrado en todas las células, sus consecuencias se manifiestan solo en el tejido hepático, y no en el hematopoyético, en el cual la síntesis del Hem es preponderante. Una posible explicación sería la diferente actividad de los distintos enzimas de la vía metabólica en el tejido hepático y en el eritropoyético. Por este mecanismo, el enzima UPgen I sintetasa actuaría en exceso en médula ósea, y una reducción de su actividad no afectaría la síntesis del Hem en tejido eritroide. Levin y col., 1967, en sus estudios en bazo de ratón demostraron que la actividad específica de este enzima es superior en el tejido hematopoyético que en el hígado.

Otro importante problema es la relación entre el defecto metabólico y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los síntomas son debidos indudablemente a trastornos en el sistema nervioso, central y periférico, sin embargo la relación entre éstos y las alteraciones del metabolismo de las porfirinas no son claramente

explicables. Para ello se han expuesto diversas teorías. Una de ellas se referiría al posible déficit del mismo enzima en el tejido nervioso, ocasionando acúmulo de PBG y ALA en las células nerviosas, las cuales serían dañadas por este mecanismo. Otra se referiría al exceso de PBG y ALA en plasma, por exceso de formación en el hígado, y su paso al sistema nervioso donde ejercería una acción tóxica.

Esta teoría es más atractiva y más consecuente con los datos de laboratorio, sin embargo ha sido imposible demostrar una acción neurotóxica "in vitro" por los precursores PBG y ALA.

Por ello la explicación se ha buscado por otros mecanismos: 1) Alteración de los procesos oxidativos mitocondriales, en las células nerviosas, a consecuencia de una deficiente síntesis del Hem y citocromos (Bonkowsky y col., 1975) ó 2) Acúmulos de ciertos monopirroles oxidados, encontrados en la orina de enfermos afectos de PAI, y que se han demostrado son neurotóxicos en el raton (Irvine, 1972). Irvine y Wilson (1976) demuestran que el kriptopirrol natural (componente de la orina no indólico y teñible por el reactivo de Ehrlich) que se encuentra en cantidades aumentadas en pacientes psiquiátricos y en pacientes afectos de PAI, es un metabolito derivado de di- o tetrapirroles y que es producido por oxidoreducción de la bilirrubina.

Anatomía patológica

Heilmann y Muller describen en 1976 los hallazgos de necropsia en cuatro pacientes fallecidos a consecuencia de la PAI, encontrando a nivel del sistema nervioso central desmielinización discontinua de la vaina de mielina y necrosis focales de las fibras nerviosas. Las células nerviosas muestran edema intracelular, con un pigmento sudanofílico marrón-amarillento y en algunas destrucción completa de las neuronas.

En el hígado observan el depósito de un pigmento marrón-amarillento en las células parenquimatosas y en las células de Kupffer. En un caso el hígado era cirrótico y tenía aumento de fibrosis periportal e infiltración por histiocitos y linfocitos.

En el riñón los autores observan cambios degenerativos en las células tubulares, depósito de pigmento, necrosis fibrinoide perivascular y nefritis crónica intestinal.

Porfiria y estrógenos

Watson, en 1960, fue el primer autor en destacar el posible papel etiológico de los estrógenos en el desarrollo de la porfiria. Prosiguiendo sus investigaciones en este tema, en 1962, el mismo autor encuentra un aumento de PBG y uroporfirina en orina de una paciente afectada de porfiria variegata latente, tras la

administración de estilbestrol, en la que no se desencadenan síntomas clínicos.

A partir de aquí se han descrito nuevos o innumerables casos de porfiria aguda intermitente (PAI), porfiria variegata (PV), coproporfiria hereditaria (CPH) y porfiria cutánea tarda (PCT) cuyos síntomas se han manifestado o se han exacerbado tras un tratamiento más o menos prolongado con estrógenos, en casos de carcinoma de próstata, en mujeres postmenopausicas o posthisterectomizadas, como terapéutica sustitutiva, o bien utilizados como anticonceptivos.

Zimmerman y col. (1966) estudian 109 enfermos afectos de porfiria hepática, desde el punto de vista de su relación con los estrógenos (ciclo menstrual, embarazo, administración exógena de estrógenos), demostrando los siguientes hechos: 1) de 54 mujeres afectas de porfiria hepática, 11 de ellas muestran inicio o exacerbación de los síntomas en relación con la menstruación o el embarazo, 2) estudiando la eliminación periódica de precursores o porfirinas por la orina, no encuentran modificaciones en relación con la fase del ciclo menstrual, 3) la administración de estrógenos sintéticos desencadena o exagera la enfermedad en 12 pacientes, y 4) todos estos pacientes muestran alteraciones moderadas en el funcionalismo hepático.

Programando el estudio a la inversa, es decir, valorando el metabolismo de las porfirinas en pacientes que están tomando estrógenos como

terapéutica de carcinoma prostático y que no están afectados de porfiria, Theologides y col. (1964) no encuentran cambios significativos en la excreción de porfirinas y precursores, provocados por este fármaco.

El mecanismo por el cual los estrógenos desencadenan los síntomas en PAI, PV, CPH y PCT no es conocido con exactitud, únicamente se conocen una serie de hechos que han permitido emitir unas hipótesis:

1) Mueller y Kappas (1964) demuestran un aumento de retención de bromosulfaleína (BSP) después de la administración parenteral a individuos normales de estriol, considerando que las hormonas provocan una reducción del transporte secretorio máximo para la BSP en el hígado.

2) La misma alteración en la retención de la BSP se ha demostrado en los últimos meses del embarazo de mujeres normales, explicándose este efecto por el mismo mecanismo anterior.

3) Por otro lado, Granick, (1962) ha demostrado que los fármacos porfirinogénicos, entre los que se encuentran los estrógenos, ejercen su acción por ser inductores del ALA sintetasa hepática.

4) Se ha demostrado aumento en la actividad del enzima ALA sintetasa en el tejido hepático de pacientes afectados de PAI, PV, y CPH (Tschudy 1957, 1974). La actividad del ALA sintetasa he-

pática en la PCT se ha encontrado aumentada por unos autores pero no por otros (Taylor, 1970).

5) Koskelo y col. (1966) han demostrado el aumento de excreción de ALA en individuos normales a los que se les administra estrógenos y Kappas y col. (1969) encuentran que el suero de mujeres que están tomando anticonceptivos muestra capacidad porfirinogénica al ser añadido a un cultivo de hepatocitos de pollo.

6) Barrio y col. (1976) comparan el efecto colostático del dietilbestrol en hígado de ratón en comparación con la colostasis mecánica provocada por ligadura del conducto biliar, en este último caso se detecta aumento de PP hepático y menos de CP, sin alteración de UP. En ratones el dietilbestrol causa aumento de PP, probablemente por acción colostática, pero también aumento de UP, el cual no puede relacionarse con la éstasis biliar, sino por alteración metabólica de las porfirinas.

Estos datos permiten suponer que los estrógenos ejercerían su acción por dos vías, es decir por un lado alterando la función hepática, y por otro aumentando la síntesis de porfirinas. Sin embargo dado el número de casos de pacientes que han recibido tratamiento con estrógenos, y el relativo escaso número de porfíricos, cabe suponer que para que los estrógenos puedan ejercer su acción porfirinogénica precisan una base genética que determine una predisposición al desarrollo de la porfiria. En la PAI, CPH y en la

PCT se ha demostrado un déficit enzimático en la vía de la síntesis del Hem, por lo cual estos pacientes deben encontrarse en un estado de represión de la síntesis del ALA sintetasa y esto aumentaría la sensibilidad del ALA sintetasa a su inducción por las drogas porfirinogénicas. Al mismo tiempo, y como consecuencia de la deficiente síntesis del Hem hepático, existirá una formación deficitaria de citocromo P450, lo cual alterará la inactivación de los esteroides. Por otro lado se conoce también que el déficit del citocromo P450 es un potente inductor del ALA sintetasa (Taylor y Roenigk, 1976).

Porfiria aguda y embarazo

Ya en 1956, Durst y Krembs habían observado la relación de la porfiria con el embarazo y describieron tres casos de porfiria aguda con exacerbación de los síntomas en el primer trimestre del embarazo y mejoría en el resto, otra paciente que solo obtuvo alivio después del parto y dos pacientes en las que se desarrollan síntomas después del parto, aunque cree que en estos dos casos la exacerbación puede estar desencadenada por la medicación utilizada durante el parto.

Brodie y col. (1976) estudian 85 embarazos en pacientes afectas de PAI, PV y CPH. 32% de pacientes afectas de PAI y 10% afectas de CPH experimentan una exacerbación de los síntomas durante el embarazo o puerperio y la incidencia

de hipertensión es mayor en aquellos casos complicados con ataques agudos. Sin embargo la excreción de porfirinas y precursores no se encuentra suficientemente alterada durante el embarazo.

Drogas y porfiria aguda

De todos es conocido que el defecto metabólico de la enfermedad permanece latente y que la sintomatología clínica se manifiesta después de la acción de un factor desencadenante, casi siempre drogas, otras veces toxinas y hormonas y por fiebre o cansancio. Eales en 1971, hace un estudio de los motivos desencadenantes de los ataques en 120 pacientes estudiados (incluye ataques agudos de porfiria variegata). Las drogas que con más frecuencia desencadenan la enfermedad son los barbitúricos, analgésicos, sulfamidas y derivados. Anticonvulsivantes y un grupo que incluye una miscelánea de fármacos como la greseofulvina y la fenitoina. Aunque todas ellas son de estructura química diversa, tienen como común el ser liposolubles. La sensibilidad de los pacientes afectados de PAI, PV o CPH a estos fármacos, por otro lado inócuos para otros individuos, no es explicable todavía. Estas tres formas de porfiria tienen en común una gran excreción urinaria de precursores PBG y ALA durante las fases de ataque. Aunque difie

ren en el patrón de excreción de porfirina. El aumento masivo en el contenido hepático de precursores y de su excreción por la orina es una consecuencia del aumento de actividad del ALA sintetasa hepática.

Maxwell y Meyer en 1976 demuestran que la inducción del ALA sintetasa hepática por estos fármacos (fenobarbital) se encuentra muy aumentada si se combina con sustancias químicas que ocasionan un bloqueo parcial de la síntesis del Hem (plomo). Este hallazgo sugiere que la inhibición parcial de la síntesis hepática del Hem aumenta la sensibilidad del ALA sintetasa a su inducción por fármacos. Los autores demuestran que esta combinación, fenobarbital y plomo ocasiona un freno en el aumento de la concentración de citocromo P⁴⁵⁰, que se observa tras la administración de fenobarbital solo.

Se ha demostrado que todos los fármacos liposolubles que desencadenan ataques agudos de porfirina son inductores del citocromo P⁴⁵⁰, y este efecto se acompaña de un discreto aumento de actividad de ALA sintetasa. Sin embargo estas drogas a altas dosis no desencadenan porfiria en animales normales.

Estos hallazgos apoyan la teoría de que el bloqueo parcial que ya existe en la porfiria ocasionaría una derepresión del ALA sintetasa, la cual sería mucho más sensible a su inducción por fármacos liposolubles. Aumentando en consecuencia la síntesis del Hem, con formación de los intermedios en cantidad excesiva.

Alteraciones hormonales

Se ha demostrado también en estos pacientes, anomalías en su metabolismo endógeno de las hormonas esteroideas. Así Goldberg y col., (1969) demuestran acúmulo anormal de derivados de 17-oxosteroides oxidados en el plasma y orina de pacientes afectados de PAI.

Kappas y col. (1972) demuestran que el metabolismo de la testosterona está alterado en pacientes afectados de PAI, en el sentido de formar 5β -metabolitos excesivamente, debido a una disminución de la actividad del enzima 5β -reductasa en el hígado de estos pacientes (Bradlow y col., 1973). Estos mismos autores estudian la actividad de este enzima en la PV, y en la PCT, no encontrando alteración en la misma, por lo que se sugiere que la actividad del enzima 5β -reductasa está alterada concomitantemente al déficit del enzima UPgen I sintetasa. Los mismos autores han estudiado el metabolismo de otras hormonas (cortisol, progesterona, etioconalona) en la PAI.

De todos modos es posible que todas estas alteraciones sean un reflejo de la alteración del sistema oxidativo de las mitocondrias, consecuencia de la defectuosa formación del Hem y citocromos a nivel del tejido hepático.

Se ha descrito aumento del yodo plasmático y tiroxina en pacientes, por otro lado, eutiroides (Hollander y col., 1967).

La afectación del hipotálamo se ha demostrado por presentarse en algunas ocasiones: 1) severa hiponatremia, debido al fallo de hormona antidiurética (Eales y col., 1971), 2) deficiencia en la hormona de crecimiento (Perlroth y col., 1967), 3) imposibilidades de lactancia, y 4) déficits de ACTH (Waxman y col., 1969).

Tratamiento

El tratamiento más importante es una buena profilaxis. El enfermo debe conocer su proceso y evitar la ingesta de un gran número de medicamentos, limpieza de los focos infecciosos, evitar bebidas alcohólicas. Se debe insistir en la encuesta familiar para conocer los portadores asintomáticos, los cuales deben estar al corriente de los riesgos de su estado, y lo que representan para ellos un gran número de medicamentos o anestesia para una intervención quirúrgica.

Para el tratamiento de la crisis propiamente dicha se han propuesto diversos tratamientos. Se ha destacado la clorpromacina como tratamiento valioso de los dolores abdominales.

La corrección de los trastornos del metabolismo hidroelectrolítico es muy importante, ya que los vómitos repetidos pueden crear un estado de deshidratación con hiponatremia e hipocloremia.

Como tratamiento de base se han propuesto:

- 1) los quelantes, 2) AMP, Gajdos, (1961), 3) Last (1963), Jutzler, (1962), Klawe y Darocha, (1966), Rees y col: (1967) han obtenido buenos resultados con la hemodiálisis, 4) En 1961 Rose y col. demostraron que un exceso de carbohidratos prevenía la porfiria experimental en ratones. Es por esto que se ha propuesto la sobrecarga de carbohidratos como tratamiento de los ataques agudos de porfiria (Wetterberg, 1976). Brodie y col., (1977) han realizado un estudio tras la administración de E.V. de levulosa (400 g/d) de mostrando disminución de los niveles de PBG y ALA, en orina, mejoría de los síntomas clínicos en 24 h. y disminución de la actividad ALA sintetasa en leucocitos. 5) En cuanto al tratamiento con corticoides ha sido propuesto por algunos autores y descrito con buenos resultados por algunos de ellos, pero otros no han obtenido ningún efecto con esta terapéutica (Mühler, 1976). 6) En aquellos casos en que la taquicardia y la hipertensión son síntomas predominantes se ha propuesto el tratamiento con propanol de 40 a 240 mg/día, con excelentes resultados (Beattie y col., 1973, Dower y col., 1978). 7) En 1971, Bronkowsky y col. demuestran que la infusión intravenosa de hematina previene la inducción de ALA sintetasa en ratones.

Watson y col. (1975) describen una rápida y dramática mejoría después de la infusión endovenosa de hematina en 25 de 31 ataques agudos observados en 20 enfermos. Estos autores creen que la hematina debe administrarse lo más precozmente posible para corregir las anomalías bioquímicas, y más importante, para prevenir la neuropatía crónica (Piereach y Watson, 1978).

En un caso la administración de hematina se acompañó de insuficiencia renal transitoria, pero parece ser debido a la administración de dosis excesivas en poco tiempo (1000 mg en 15 m.) (Dhar y col., 1978). No se han demostrado otros efectos secundarios durante la administración de hematina, pero no se conocen todavía sus efectos a largo plazo y tras administración prolongada (Lamon y col., 1978).

La hematina ha sido también utilizada con éxito como método preventivo por Lamon y col. (1978) en una mujer con ataques agudos de PAI desencadenados en cada menstruación. La administración de 200 mg. de hematina una vez a la semana durante seis meses consiguió la prevención de los ataques y la disminución de la excreción de PBG y ALA durante estos meses, los cuales se presentaron de nuevo al suspender la medicación.

Recientemente Mc.Coll y col. (1979) de la Escuela de Glasgow, han estudiado la actividad de ALA sintetasa de los leucocitos de un paciente afecto de PAI, con un ataque agudo prolongado, durante el tratamiento con hematina, demostrando una disminución de ALA sintetasa, mejoría clínica y disminución de la excreción de PBG y ALA concomitante con la infusión de hematina.

Se han realizado diversos estudios para conocer el mecanismo de acción de la hematina. Correia y Meyer (1975) han demostrado que la inducción del citocromo P₄₅₀ hepático por fenobarbital, al mismo tiempo que se inhibe la síntesis

sis de porfirinas por cobalto, ocasiona la disociación del Hem y del apocitocromo, siendo re-construido de nuevo el holocitocromo por adi-ción de hematina. Esta secuencia también se ha demostrado, tras la administración de otras drogas inhibitoras de la síntesis del Hem y la droga porfirinogénica AIA (alglisopropylacetamida).

Pierach y Watson han demostrado que la admi-nistración de hematina previene el desarrollo de porfiria inducida por ALA en ratones, dato que corrobora la teoría de Correia y Møyer de que la hematina previene la disociación del ci-tocromo P450 "in vivo".

2. PORFIRIA VARIEGATA (PV)

Se denomina también protocoprofiria, porfiria mixta o porfiria sudafricana. El nombre de porfiria variegata fue utilizado por Barnes (1951) y por Dean (1953) para describir un cuadro patológico, hereditario, frecuente en Africa del Sur. Esta enfermedad ha sido objeto de una de las investigaciones familiares más completas y demostrativas de la incidencia heredofamiliar de este defecto metabólico. Dean (1963) en sus estudios descubrió 1400 pacientes afectos de este tipo de porfiria, sin embargo, este autor considera que 8000 de los habitantes de Africa del Sur han heredado el gen de la porfiria. Este número corresponde a un 1% de la población de raza blanca de esta nación. Ello da idea de la extensión que alcanza este proceso y de la importancia de esta investigación. Solo entre 1951 y 1955 Dean y Barnes publicaron el estudio de trece familias con un total de 236 pacientes (Dean y Barnes, 1955).

El estudio genealógico realizado por Dean ha mostrado que todos los pacientes son descendientes de una mujer, Ariaantje, que fue enviada con otras mujeres por Lord Seventeen durante el si-

glo XVII, del orfelinato de Rotterdam, a bordo de la nave China, a Cape Town como futuras esposas de ciudadanos libres de la colonia. Arianntje se caso en 1688 con Gerrit Jansz (van Rooyen) que era oriundo de Deventer (Holanda). De este matrimonio nacieron ocho niños, cuatro de los cuales estaban afectados de porfiria. Estos cuatro miembros son los que transmitieron la enfermedad a lo largo de 14 generaciones hasta el estudio de Dean (1963). Actualmente existen 10.000 sudafricanos blancos afectados de PV pertenecientes a la 12^a-14^a generación (Dean, 1978).

Leemos del mismo Dean como entró en contacto con esta enfermedad:

"..Cuando emigré a Sudáfrica y comencé a ejercer la medicina en el Cabo Oriental, me llamaron para visitar a numerosos pacientes blancos paralizados y al borde de la muerte -a los médicos jóvenes se les suelen asignar los casos deshaciados. En un comienzo pensé que se trataba de una epidemia del síndrome de Guillain-Barré (Dean 1951). Sin embargo, pronto advertí que me enfrentaba con una enfermedad diferente, que nunca había diagnosticado durante mi periodo de formación en Inglaterra y que apenas se mencionaba en los libros de texto: la porfiria aguda.

Uno de estos pacientes era una joven enfermera llamada van Rooyen, que había presentado trastornos emocionales y un cuadro aparentemente histerico unos días después de ser sometida a una laparotomía por una "obstrucción intestinal". Unos días antes de la intervención había tomado barbitúricos para dormir mejor. Cuando la examiné, se quejaba de dolores abdominales y musculares, y debilidad general; los reflejos tendino-

sos estaban abolidos, presentaba vómitos y estreñimiento, y había perdido mucho peso. Su pulso estaba acelerado. Su orina tomaba un color oscuro al ponerse de pie, y a la luz ultravioleta presentaba una brillante fluorescencia rosada (a la lámpara de Wood). Sufria de porfiria aguda. Al cabo de 24 horas presentó una parálisis total y murió. En el curso de los dos años siguientes asistí a otros 31 pacientes con esta misma enfermedad"

"...El padre de la enfermera van Rooyen presentaba una piel hipersensible en el dorso de sus manos, que se erosionaba fácilmente al ser golpeada. Su mano mostraba numerosas cicatrices de lesiones anteriores. Me refirió que esta sensibilidad cutánea era debida a la "piel de los van Rooyen", que también existía en tres de sus hermanos, así como en su padre, abuelo y bisabuelo. Decidí investigar a todos los descendientes del bisabuelo de la enfermera"...

Así nació el estudio genealógico más completo y probablemente único en extensión y precisión, que permitió el conocimiento de la historia de la porfiria variegata en Sudáfrica.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la PV incluye ataques agudos de dolor abdominal, manifestaciones neuropsiquiátricas y lesiones fotocutáneas, combinación que la distingue de la PAI. Las manifestaciones viscerales y las cutáneas pueden ocurrir

simultáneamente o en diferentes épocas en el curso de la enfermedad.

En una reciente revisión realizada por Eales (1971) de las características clínicas del gran grupo de pacientes observados en Sudáfrica, destacan los siguientes datos: Más del 80% de los pacientes han presentado afectación cutánea. Los síntomas consisten en fragilidad cutánea, formación de ampollas, con cicatrices mínimas o moderadas en partes expuestas a la luz solar. Estos síntomas son indistinguibles de los observados en la PCT. Normalmente estos síntomas aparecen en la tercera década de la vida, y en la mujer suelen ser más moderados pero se acentúan con el embarazo.

Aunque las alteraciones cutáneas pueden ser las únicas manifestaciones de la enfermedad, se ha encontrado un 65% de los pacientes con síntomas de dolor abdominal o manifestaciones neuropsiquiátricas idénticas a las observadas en la PAI o CPH. En general las manifestaciones cutáneas son más frecuentes en el sexo masculino.

Es de destacar que después de la introducción de un número importante de fármacos, principalmente barbitúricos y sulfonamidas, se ha observado un cambio en la epidemiología de la enfermedad, ya que la mayoría de ataques agudos han sido desencadenados tras la ingesta de alguno de estos fármacos. Se ha demostrado que los dolores

abdominales, en mayor o menor grado, pueden preexistir a la ingesta de medicamentos, pero es tos parecen ser los responsables de la precipitación de sintomatología neurológica (Eales, 1971).

En el caso de la PV faltan datos clínicos, histológicos y de laboratorio que muestran evidencia de alteración hepática, hecho que la diferencia de la PCT (Eales y cols., 1975). Campbell (1963) describe los hallazgos de ocho necropsias de pacientes fallecidos por síndrome neurológico. En todos los casos las lesiones hepáticas son mínimas, no encontrando ningún caso de cirrosis. Es de destacar que en tres casos el autor encontró lesiones testiculares.

En el curso de una autopsia descrita por Mac Gregor y col. (1952) se observó fluorescencia a la luz de Wood en hígado, tejidos fibrosos, cartílagos, riñones, páncreas y pulmón.

Diagnóstico de laboratorio

La característica bioquímica de esta enfermedad es la excreción de grandes cantidades de protoporfirina por las heces y menos de coproporfirina, motivo por el cual se la conoce también con el nombre de protocoproporfirina. Estas porfirinas están aumentadas en heces aunque las manifestaciones clínicas sean mínimas (Barnes, 1958). y se encuentran también en un 50% de los descendientes asintomáticos de los pacientes porfíricos (Wetterberg, 1968).



De todos modos este método no puede considerarse seguro para detectar los portadores asintomáticos, pues en algunos de ellos las porfirinas fecales se encuentran dentro de los límites de la normalidad (Perrot y col., 1976).

En síntesis el patrón de excreción de porfirinas en la porfiria variegata (PV) es el siguiente (Eales, 1975):

1) Durante el periodo de manifestaciones cutáneas:

Orina: moderado aumento de coproporfirina y sobre todo de uroporfirina. El PBG y ALA pueden permanecer normales.

Heces: aumento de copro- y protoporfirina con gran predominio de esta última.

2) Durante el periodo de manifestaciones abdominales o neuropsíquicas:

Orina: aumentos importantes de los precursores PBG y ALA.

Heces: como en la fase anterior.

La aparición de dosis elevadas de precursores (PBG y ALA) en orina anuncian el advenimiento de un episodio agudo.

3) En los periodos de remisión:

Excreción renal normal y persistencia de protoporfirinas elevadas en heces.

En la PV se excretan grandes cantidades de porfirina X (Conjugados peptídicos de porfirinas insolubles en éter) por las heces (Rimington y col., 1968), pero no es característico de la enfermedad pues también se ha encontrado porfirina X en las heces de porfiria cutánea tarda y de porfiria aguda intermitente (Elder y col., 1974).

Naturaleza del defecto metabólico

Por deducción del patrón de excreción de porfirinas en la enfermedad se cree que el defecto enzimático estaría localizado en la conversión de protoporfirinógeno a Hem, paso en el que intervienen dos enzimas, como ya hemos indicado, la protoporfirinógeno-oxidasa y la ferroquelatasa. Hasta el momento y por dificultades técnicas no se ha estudiado la actividad de estos enzimas en el hígado de pacientes afectados de PV. Pimstone y col. (1973), han estudiado la actividad del enzima ferroquelatasa en el tejido muscular de un paciente afecto de PV, encontrando valores normales.

Los estudios de Brodie y col. (1977) mostraron inicialmente un defecto de ferroquelatasa a nivel de leucocitos de pacientes afectados de porfiria variegata, dato que no pudieron confirmar posteriormente los mismos autores, por lo que consideran que el defecto radicaría a nivel de protoporfirinógeno-oxidasa. La actividad disminuida de este enzima ocasionaría un exceso de protoporfirinógeno circulante que se transformaría en protoporfirina por oxidación no enzimática.

Sin embargo este único mecanismo, aunque se demostrara, no explicaría la precipitación de ataques agudos, con aumentos de porfobilinógeno y ácido deltaaminolevulínico, como en el caso de la porfiria aguda intermitente. Se ha demostrado como esta enfermedad un aumento de la actividad del ALA sintetasa a nivel hepático (Dowdle y col., 1967). Por estos motivos se sugiere la existencia de un déficit relativo del enzima UPgen I sintetasa, ante el aumento de la demanda, que ocasionaría un aumento de PBG y ALA (Elder y col., 1976).

Tratamiento

Como en el caso de la porfiria aguda intermitente (PAI) la base del tratamiento de la enfermedad radica en la profilaxis de los ataques, evitando en todo caso los factores desencadenantes.

El tratamiento, en caso de manifestaciones agudas, será exactamente el mismo que hemos descrito en la PAI. Los ataques agudos de porfiria desencadenados en el curso de la PAI, PV o CPH con aumento de excreción urinaria de precursores, PBG y ALA, en orina, deben considerarse, a efectos del tratamiento, como una misma enfermedad, que se engloba bajo el nombre de Porfiria Aguda. El tratamiento de esta forma de porfiria, como ya nos hemos referido más extensamente en el caso de la PAI, se basa en la administración de hematina o levulosa, cuyo

efecto inmediato es la disminución de la actividad del ALA sintetasa y como consecuencia de la síntesis de porfirinas.

Fromke y col. (1978) intentaron el tratamiento de la enfermedad con cloroquina, en un paciente en fase de lesiones cutáneas, no obteniendo con ello mejoría clínica ni alteración significativa en la excreción de porfirinas. La acción de la cloroquina, según Schönlick y col. (1968) sería la formación de un complejo cloroquina-uroporfirina en las células hepáticas, que se excretaría con rapidez de las mismas. La ausencia de uroporfirina en los hepatocitos en la PV explicaría el fracaso de esta terapéutica en esta forma de porfiria.

3. COPROPORFIRIA HEREDITARIA (CPH)

En 1955 Berger y Goldberg describieron un nuevo tipo de porfiria en una familia suiza, en la que el propositus era un paciente de 10 años de edad, hijo de padres consanguíneos, que presentaba gran excreción de coproporfirina III por heces y orina, denominando a este tipo de porfiria "Coproporfiria Hereditaria". A pesar de que Dobriner en 1936 y Watson en 1949, ya habían descrito tres pacientes con estas características, no es hasta la descripción de Berger y Goldberg que se reconoce este cuadro clínico como un nuevo tipo de porfiria. Desde entonces hasta la actualidad se han descrito unos 100 casos aproximadamente.

Herencia

Tras los estudios familiares realizados por Goldberg y col., (1967), Haeger-Aronsen y col. (1968), Lomhold y col. (1969), es evidente que la enfermedad se trasmite de modo autosómico dominante.

Cuadro clínico

La sintomatología clínica de esta enfermedad es muy semejante a la porfiria aguda intermitente. El episodio clínico más frecuente es la crisis dolorosa abdominal. Se presenta en un 80% de los casos. La triada sintomática clásica de la porfiria aguda intermitente -dolores abdominales, vómitos y constipación- se manifiesta raramente de forma completa. Normalmente estas crisis son desencadenadas por la administración de fármacos (barbitúricos o sulfamidas).

Los trastornos neurológicos son más raros. Aunque la enfermedad se manifiesta generalmente de forma más benigna que la PAI, Dean y col. (1969) y Jaeger y col. (1975), han descrito dos casos de evolución fatal, ocasionada por parálisis respiratoria.

Sin embargo las manifestaciones psíquicas son frecuentes en alguna de las familias estudiadas. En la serie de Goldbert y col., cuatro de los pacientes presentaban alteraciones mentales. En la familia estudiada por Connon y Turkington (1968), cuatro tios y dos primos de la paciente se hallaban afectos de una enfermedad mental.

De 86 pacientes estudiados por Jaeger y col., que pertenecen a 25 familias, más de la mitad son asintomáticos, o presentan solo síntomas moderados y poco definidos, lo que obliga a considerar que el defecto genético permanece en ocasiones de forma compensada latente sin manifestarse clínicamente, demostrándose solo por el estudio de las porfirinas fecales. Por esto la incidencia de la enfermedad es superior a la supuesta por los casos descritos.

El cuadro dermatológico es muy raro y cuando se presenta recuerda al de la porfiria cutánea tarda. En el 30% de los pacientes la crisis aguda se ha acompañado de manifestaciones cutáneas y en algunos de ellos cuando se presentan están asociados a insuficiencia hepática e ictericia (Connon y Turkington, 1968, Langhof y col, 1965, Hunter y col., 1971, Brodie y Col, 1977). Solo en los casos de Gajdos y col. (1969) y Perrot y Thivolet (1978), las manifestaciones cutáneas constituyen el primer y casi único síntoma clínico de la enfermedad.

La edad de aparición de las manifestaciones de la enfermedad oscila entre los 7 y 75 años en la serie de Goldberg.

Existe un discreto predominio del sexo femenino (1'5/1) (Brodie y col., 1977).

Brodie y col., en 1977, describen 28 casos (20 latentes y 8 sintomáticos) y hacen una revisión de 111 casos de la literatura.

La fotosensibilidad se presenta en 29% de los pacientes, en el 54% de los casos los ataques agudos están desencadenados por fármacos de los que el 34% corresponden a un barbitúrico.

Alteraciones bioquímicas

La característica bioquímica de la enfermedad es la excreción masiva del isómero III de la coproporfirina por las heces. Las heces con tienen además porfirinas de 7, 6 y 5 carboxilos en exceso (Lim y Stoll, 1976).

Durante las fases de ataque agudo suele aumentar también la excreción de porfirinas por la orina, que retorna a las cifras de la norma lidad durante la remisión clínica. Así mismo las cifras de PBG y ALA aumentan considerablemente durante el ataque agudo, siendo normales o solo ligeramente aumentadas en las fases de remisión.

Los niveles de porfirina X (conjugados hidrofílicos de porfirina con péptidos) no se han demostrado elevados en este tipo de porfiria (Goldberg y col., 1967).

Hasta el momento actual no se ha realizado un estudio de las porfirinas acumuladas en el hígado, únicamente se ha demostrado su intensa fluorescencia roja (Goldberg y col., 1967).

Durante las fases agudas se ha demostrado aumento de excreción urinaria de 17-cetosteroides y 17 hidroxisteroides (Paxton y col. 1975) lo que sugiere una acción hormonal sobre la génesis de los ataques agudos. Goldberg y col. (1969) demostraron la acción porfirinógena de la dehidroepiandrosterona y otros derivados hormonales.

Naturaleza del defecto metabólico

En este tipo de porfiria se postula la hipótesis de la existencia de un bloqueo en la conversión de coproporfinógeno III en protoporfirina IX. Esta reacción consiste en una decarboxilación oxidativa que se cataliza por el enzima coproporfinógeno oxidasa (CPgen oxidasa).

Hasta el momento se ha demostrado disminución de la actividad de este enzima en fibroblastos cutáneos (Elder y col., 1976) y en leucocitos (Brodie y col., 1976; Grandchamp y Nordmann, 1977) de pacientes afectados de coproporfiria hereditaria. A partir de estos datos se supone que el defecto primario sería la existencia de un déficit de la actividad de este

enzima a nivel hepático, lo que comporta el acúmulo de CP III.

La patogenia del ataque agudo de porfirina es desconocido, tanto en esta enfermedad como en la PAI y la PV. Estos ataques agudos se asocian a aumentos de actividad del enzima ALA sintetasa a nivel hepático y aumento de excreción de PBG y ALA en orina. Los fármacos que generalmente desencadenan estos ataques tienen en comun el precisar al citocromo P450 para ser metabolizados, y por este mecanismo son también inductores del ALA sintetasa. Elder y col. (1976) sugieren que la acción del enzima UPgen I sintetasa, es muy limitado, no pudiendo atender al exceso de sustrato que se ofrece (PBG), debido al aumento en la síntesis de porfirinas, inducido por la actividad de ALA sintetasa, para responder a las nuevas necesidades de Hem.

Profilaxis y tratamiento

Las medidas profilácticas y terapéuticas son las mismas que las indicadas en el caso de la porfiria aguda intermitente o en la porfiria variegata. De todas maneras conviene indicar de nuevo la importancia de proscribir ciertos fármacos (barbitúricos, sulfamidas) cuyo papel en el desarrollo de la sintomatología clínica ha sido probadamente demostrado (Wetterberg, 1976).

3. PORFIRIA CUTANEA TARDA

Incidencia de la P.C.T.

Probablemente es la forma de porfiria más corriente, se ha descrito en todo el mundo, pero con mayor incidencia en la población bantú de Sudáfrica (Lamont y col. 1961).

La enfermedad en la raza blanca es más frecuente en el hombre (Gajdos, 1969). En la estadística de Gajdos de 39 casos la proporción es de 29/10 a favor del varón. En la población bantú de Africa del Sur no ocurre lo mismo. Si bien Eales (1960) describe 10 enfermos del sexo masculino en un total de 17, la estadística de Barnes (1955) que incluye 113 casos, los varones no representan más que el 27,5% de los pacientes. En la serie de Lamont y col. (1961), que incluye 100 pacientes, 59 de ellos son varones.

La PCT es en general una enfermedad de la edad adulta, de ahí el nombre de "tardía". En general la edad de los pacientes oscila entre los 40 y 60 años, cuando se inician los primeros síntomas (Lamont, 1961).

Sin embargo, la enfermedad se ha manifestado también en la infancia. El número de casos infantiles descritos es escaso, pero debe ser tenido en cuenta en base a un mejor conocimiento de la enfermedad y su patogenia.

En 1954, Schmit, Schwartz y Watson, en un completo estudio que les permite la clasificación de las porfirias en eritropoyéticas y hepáticas, sobre 153 casos de porfiria de varios tipos, describe una PCT en un niño de cinco años de edad. En 1963 Gajdos y col., describen una PCT en un niño de siete años, afecto además de una anemia hemolítica y otras afecciones hematológicas acompañadas de infecciones de repetición.

En 1969 Welland y col. describen un nuevo ejemplo de PCT en niños, en un paciente de ocho años con una erupción ampollosa relacionada con la exposición solar, aumento de la excreción urinaria de uroporfirina, con moderada afectación hepática y siderosis, que mejoró con flebotomías.

En 1972, Stork y col. describen un caso de PCT en un niño de cinco años con ausencia de antecedente familiar y en el cual el factor tóxico hepático o el alcohol no pueden ser descartados.

En 1973 Piñol y col. describen la enfermedad en tres niños, al mismo tiempo que Enríquez de Salamanca y col. describen un caso de PCT en un niño de cuatro años, en el cual se descubren dos familiares clínicamente asintomáticos con uroporfiruria aumentada.

En 1974 Kansky describe un nuevo caso en una niña, cuya enfermedad se inicia al año y medio de edad. Sin embargo no se indica dosificación de porfirinas en heces, y aun cuando el ácido delta-aminolevulínico y el porfobilinógeno son normales, no puede descartar que se trate de una porfiria variegata.

FACTORES ETIOLOGICOS

a) GENÉTICA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

Consideradas las porfirias como enzimopatías congénitas, el papel de la transmisión hereditaria de este tipo de defecto ha sido claramente demostrado en todos los tipos de porfiria, excepto en la PCT.

La presentación de la enfermedad de forma familiar es rara, y es habitual la ausencia del carácter hereditario en esta forma de porfiria, en la cual los factores tóxicos hepáticos han parecido tener una importancia predominante en la presentación de la enfermedad.

Los primeros en describir la posibilidad de una forma familiar de PCT fueron Brunsting y Mason en 1946, al describir dos hermanos, uno de ellos con el cuadro clínico característico, mientras que su hermana presentaba una importante uroporfirinuria, sin sintomatología clínica.

Wells y Rimington en 1953 describen la presentación de la enfermedad en otros dos hermanos. En 1954 Brunsting en un estudio sobre 34 casos de PCT encuentra un carácter familiar cierto en cuatro casos. Sin embargo o los pacientes o sus familiares habían presentado trastornos psíquicos o neurológicos y fenómenos dolorosos abdominales, con eliminación transitoria de porfobilinógeno, lo cual hace dudosa su posible inclusión dentro de la PCT.

En 1956 Bieliky y Berman describen la enfermedad en un tío y sobrino, y Tío describe una familia con afectación de nueve miembros, la mayor parte de los cuales habían padecido episodios transitorios de manifestaciones viscerales.

Haeger-Aronsen en 1963 presenta tres ejemplos de forma familiar de la enfermedad. En 1967 Rimington describe dos observaciones familiares, una de las cuales había sido ya descrita por Wells en 1953. Los casos de Levene, Daniels, y Marklen y Cottenot en 1968 engrosan el número de casos presentados de forma familiar.

En 1970, Perrot y Thivolet, aprovechando la observación de una forma familiar de PCT (padre e hijo), hacen una revisión de la literatura de las formas presentadas como PCT familiares, hasta aquel momento. Haciendo un estudio detallado de los patrones de excreción de porfirinas en orina y heces consideran que varios de los trabajos publicados como PCT familiares consisten en porfiria variegata en fase de remisión o solo con manifestaciones cutáneas. Los autores consideran como PCT familiares, únicamente los casos presentados por Brunsting y Mason en 1946, Haeger-Aronsen en 1963, Holmes y Barnes en 1965, Rimington en 1967 y los casos presentados por los propios autores.

Como vemos, desde que en 1937 Waldenstrom describiera la enfermedad, diversos investigadores han dedicado sus esfuerzos al estudio de la naturaleza hereditaria de la porfiria cutánea tarda. Siguiendo en esta línea, en 1971, Mazza, Battistini y Prato realizan un estudio de la eliminación de

porfirinas en 119 familiares de 8 pacientes afectados de PCT, encontrando un aumento significativo de excreción de coproporfirina fecal en 43,3% de los miembros de siete familias, no demostrando alteración alguna en ninguno de los miembros de la cotava familia. A partir de estos resultados consideran a la enfermedad como una anomalía metabólica transmitida con carácter dominante no ligado al sexo.

En 1973 Dehlin y col. hacen un estudio de la incidencia familiar de la PCT practicando biopsias hepáticas para demostrar fluorescencia microscópica en el tejido hepático y determinaciones de porfirinas en orina y heces, en varios miembros de cuatro familias, demostrando fluorescencia hepática en cuatro miembros de dos familias, clínicamente asintomáticos y con excreción de porfirinas normal o discretamente aumentadas. Aprovechan los autores para destacar el valor de la fluorescencia hepática como método idóneo para detectar las PCT subclínicas, con excreción de porfirinas normal.

En 1975 Malina y Chlumsky describen la PCT en dos hermanos, ambos también diabéticos, en uno de los cuales la enfermedad se manifiesta después de nueve meses de tratamiento con estrógenos por un carcinoma de próstata.

En España en 1976 el grupo de Enriquez de Salamanca realiza un estudio de eliminación urinaria y fecal de porfirinas por métodos electroforéticos, encontrando elevaciones de la fracción de porfirina de siete carboxilos en el 8,6% de familiares de pacientes afectados de PCT.

En 1977 Topi y D'Alessandro Gandolfo encuentran la PCT de forma hereditaria en 14 casos de un total de 200 pacientes estudiados en siete años. Estos catorce casos se concentran en cinco familias. En estos casos hace un estudio completo de porfirinas para poder descartar con seguridad que no se traten de porfiria variegata.

Después de que Kushner y col. en 1976 demuestran el déficit del enzima UPgen decarboxilasa en hígado y hematies de pacientes afectados de PCT, los autores estudian la actividad eritrocitaria de este enzima en trece familiares de tres pacientes, hallándola disminuida en nueve de ellos. Esto permite deducir a los autores que el déficit de la actividad enzimática de UPgen decarboxilasa se transmite de forma autosómica dominante, pudiendo actuar como desencadenantes de las manifestaciones clínicas el exceso de hierro, alcohol o los estrógenos.

En 1978 Benedetto y col. describen una familia con PCT reconocible en miembros de tres generaciones sucesivas. Realizan un amplio estudio familiar que comprende: exploración clínica, dosificación de porfirinas en orina, análisis por cromatografía en capa fina y actividad enzimática de UPgen decarboxilasa en hematies, lo que les permite clasificar la PCT en tres tipos:

| | PORFIRIA CUTANEA TARDA | | |
|-------------------------------|------------------------|-------------------|----------------|
| | <u>Manifiesta</u> | <u>Subclínica</u> | <u>Latente</u> |
| Sintomatología clínica | + | - | - |
| UP en orina | ↑↑↑ | ↑ o normal | Normal |
| Cromatografía en capa fina | + | + | - |
| Actividad UPgen decarboxilasa | ↓ | ↓ | ↓ |

Todos estos datos demuestran claramente que en ciertos casos, que representan un porcentaje mínimo entre el total de PCT descritas, la enfermedad se manifiesta de forma familiar, determinada por un tipo de herencia autosómico-dominante (Benedetto y col., 1978). El defecto consistiría en un déficit del enzima uroporfirinógeno-decarboxilasa, sobre el cual se requiere la interacción de un factor adquirido (alcohol, siderosis, afectación hepática) para descompensar el equilibrio metabólico y conducir a la sintomatología clínica.

Eales y col. (1975) y otros autores que han estudiado la PCT en Africa del Sur (Barnes, 1958, Lamont y col., 1961, Dean, 1963) no han encontrado evidencias convincentes de la base genética de la enfermedad. Por lo que, en Africa del Sur la presentación de PCT de forma familiar, se supone sería excepcional. Solo se han descrito cuatro casos y en cada uno de ellos solo han encontrado afectado otro miembro en toda la familia. Eales (1975) estudia 133 familiares inmediatos de 22 pacientes porfíricos y solo encuentra una forma familiar, que afecta a un padre y su hija, ambos alcohólicos incorregibles.

El mismo autor junto a sus colaboradores (Bleckenhorst, Day y Eales, 1979) realizan un estudio de cromatografía en capa fina de porfirinas urinarias, fecales y plasmáticas a 93 pacientes y a algunos de sus familiares inmediatos, y solo encuentra una forma familiar. Los mismos autores no encuentran disminución de la actividad del enzima Up gen decarboxilasa en los hematies de sus pacientes.

Por estos hechos los autores están de acuerdo con Elder (1978) sobre la existencia de dos formas de PCT: la forma familiar (manifiesta, subclínica y latente) y la forma idiopática, que se presenta solo de forma esporádica.

b) ALCOHOL

La mayoría de autores atribuyen un papel etiológico al etilismo crónico, dado que este precedente se encuentra con gran frecuencia entre los antecedentes de los pacientes. Sin embargo el papel del alcohol no sería más que el desencadenante de una alteración metabólica previamente compensada. Gajdos (1969) estudió innumerables casos de cirrosis alcohólica encontrando solamente en uno de los pacientes la presencia de una porfiria. Hallen y col. (1963) observan los mismos hechos, de 360 pacientes con cirrosis alcohólica, que han controlado durante diez años solo encuentran a siete con PCT. De todas maneras el papel del alcohol como desencadenante de la enfermedad ha sido constantemente comprobado. La supresión de la ingesta de alcohol va seguida en la mayoría de los casos de remisión de la sintomatología clínica. Ken y col. (1966) demuestran el efecto inductor del ALA sintetasa en las células hepáticas ejercido por el alcohol.

Debe tenerse en cuenta el efecto que pueda ejercer también sobre la precipitación de la porfiria el hierro contenido en los vinos, que en algunos casos es de valores elevados y contribuiría especialmente al desarrollo de la siderosis hepática.

c) FARMACOS

La PCT en cambio no parece ser un tipo de porfiria agravada por los medicamentos. Dean (1963) describe la administración de barbitúricos o sulfamidas, sin la presentación de alteraciones clínicas o bioquímicas aparentes. De todas maneras se puede decir que en la PCT estos fármacos no inducen a un ataque agudo de la enfermedad, sin embargo su administración a largo plazo puede jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad de modo semejante al del alcohol, ya que estos fármacos son inductores del ALA sintetasa.

El efecto de los estrógenos y de la cloroquina ha sido objeto de numerosos estudios con resultados contradictorios.

En cuanto a los estrógenos, desde la publicación inicial de Warin, en 1963, de un caso de PCT cuya sintomatología aparece en el curso de un tratamiento con dietilbestrol, en un paciente afecto de carcinoma prostático, la descripción de nuevos casos de PCT desencadenados por estrógenos se han ido sucediendo. En 1976 Taylor y Roenigk, revisan 46 casos de la literatura, añadidos a cuatro casos observados por ellos mismos, aunque es posible que alguno de estos 46 casos se traten de porfiria variegata en fase de lesiones cutáneas; la mayoría de pacientes presentan lesiones cutáneas típicas de PCT. Los 26 varones tomaban estrógenos por estar afectados de carcinoma prostático, 12 mujeres tomaban estrógenos como anticonceptivos y 8 como terapéutica sustitutiva. En la mayoría de los casos la

supresión de la terapéutica conlleva a la remisión de los síntomas. Sin embargo, también se consigue la remisión de la PCT, a pesar de persistir en la administración de estrógenos, si ésta es tratada con su terapéutica específica (sangrias). La enfermedad se manifiesta tras periodos variables entre cuatro meses y doce años de tratamiento hormonal. Dos de los casos publicados (Perrot y Thivolet, 1970 y Malina y Chlumsky, 1975) presentaban antecedentes familiares de porfiria.

Aunque gran número de individuos toman hoy día estrógenos por uno u otro motivo, la PCT inducida por los mismos es de presentación poco frecuente. Es muy probable que estos casos reflejen la manifestación de una enfermedad que hasta el momento había permanecido subclínica, más que la inducción "de novo" de la misma por los estrógenos.

La acción nociva de la cloroquina en la PCT ha sido objeto de numerosas publicaciones. Se han descrito diversos casos de porfirinuria durante el tratamiento con cloroquina. Linden y col. en 1954 describen un paciente con lupus eritematoso discoidal al que se le administra cloroquina como tratamiento (500 mg/día) que desencadena un cuadro de fiebre, vómitos, dolor abdominal y aumento de la excreción urinaria de porfirinas el quinto día de iniciar el tratamiento. Otros casos semejantes a este han descrito Davis y Ploeg (1957) y Marsden (1959). Como discutiremos posteriormente al hablar del tratamiento de la PCT, el papel de la cloroquina en esta enfermedad ha sido objeto de innumerables controversias, siendo la cloroquina actualmente utilizada como agente terapéutico de la enfermedad.

d) AGENTES TOXICOS

La demostración del efecto tóxico y desencadenante de porfiria en Turquía en los años 1954-55, de un fungicida, el hexaclorobenceno (Cam, 1963), nos pone en guardia ante el papel que puedan representar los modernos productos químicos utilizados hoy en día en la industria. El hexaclorobenceno se obtiene por la sustitución de seis átomos de hidrógeno benzenico por seis átomos de cloro.

Recientemente se han descrito casos de PCT por herbicidas. Jirasek y col. (1977) describen uroporfirinuria en todos los 55 individuos estudiados del total de 80 trabajadores de una industria de herbicidas. Los herbicidas químicamente son: tetraclorodibenzodioxina, pentaclorofenonato de sodio y triclorofenoxiacetato de sodio. Lynch y col. (1975) describen un caso de PCT en una mujer que trabajaba con una mezcla de productos de la limpieza, entre los que se sintetizaba, inintencionadamente, un producto fenólico policlorinado.

e) EL PAPEL DEL HIERRO EN LA PCT

Ciertas anomalías del metabolismo del hierro componen uno de los hechos más frecuentemente observables en los pacientes afectados de PCT.

La alteración más característica es la presencia de siderosis en los hepatocitos y en las células de Kupffer en un 80% de los pacientes afectados de PCT (Uys y Eales, 1963). El grado de siderosis

es, en general, moderado, pero en algunos casos se aproxima al observado en la hemocromatosis (Turnbull, 1973). Lundvall y col. (1970) estudian el contenido hepático de hierro, encontrándolo aumentado en el 50% de pacientes afectos de PCT. Felsher y col. (1973) confirman estos datos al hallar concentraciones hepáticas de hierro elevadas en los seis pacientes estudiados. La presencia de hemosiderosis es frecuente pero es variable en un mismo paciente y no está relacionada necesariamente con la siderosis hepática. Los depósitos de hierro movilizable, por sangrías o por desferroxiamina, se han encontrado normales en un tercio de los pacientes estudiados y aumentado en los otros dos tercios. Los estudios ferroquinéticos con hierro radioactivo han demostrado un turnover aumentado en algunos pacientes, pero normal en otros (Turnbull y col. 1973).

No se puede establecer hasta el momento una explicación que justifique todos estos datos anteriormente relacionados, ya que están interesados muchos factores. La siderosis hepática está relacionada con un aumento del almacenamiento de hierro en la mayoría de los pacientes. En algunos casos la sobrecarga de hierro es debida a un aumento de la ingesta del mismo. Este dato está confirmado en la PCT observada en los negros bantú. En estos pacientes la siderosis hepática constante ha sido atribuida a la ingesta de la cerveza Kaffir, un brebaje alcohólico preparado en casa en unas vasijas de hierro (150 mg/L) (Bothwell y col., 1964). También se ha observado PCT y siderosis hepática en un paciente que ingería grandes cantidades de hierro por estar afecto de una anemia (Welland y Carlsen, 1969) y después de numerosas transfusiones de sangre (Felsher y Redeker, 1966).

Sin embargo son muchos los casos en que el aumento de los depósitos de hierro no puede relacionarse con un aumento de la ingesta. En estos casos se ha propuesto la teoría de que la absorción intestinal de hierro estaría aumentada. Los estudios referentes a la absorción intestinal de hierro han mostrado resultados variados y algunos de ellos son difíciles de interpretar (Felsher y Kushner, 1977). En un reciente y detallado estudio, realizado por Taljaard y col. (1972) sobre la absorción intestinal de hierro en la PCT, los autores encuentran valores elevados en todos los seis pacientes que presentan cirrosis hepática, pero solo en tres de los catorce pacientes sin cirrosis. La asociación de cirrosis y aumento de absorción de hierro había sido constatada por otros autores. Por lo tanto la causa del aumento de la absorción intestinal de hierro en los porfíricos sin cirrosis hepática es desconocida. Se ha intentado relacionar con cierto grado de pancreatitis crónica, con la ingesta de alcohol, pero hasta el momento se requiere mayor información para determinar la incidencia y mecanismo por el que se explicaría el aumento de absorción intestinal de hierro en pacientes afectados de PCT pero no de cirrosis hepática (Felsher y Kushner, 1977).

Existen ciertas evidencias de que el hierro puede jugar un papel en la patogenia de la enfermedad. Las flebotomías repetidas conducen invariablemente a una reducción marcada de la excreción urinaria de porfirinas y a una remisión clínica prolongada

de la enfermedad (Ippen, 1977). La administración de hierro después de las flebotomías conduce a una recaída de la enfermedad (Felsher y col. 1973).

Aunque es evidente que la reducción de los depósitos de hierro es causa de una remisión clínica, el significado patogenético del contenido hepático de hierro en la PCT no está claramente establecido. La respuesta bioquímica a la deplección de hierro no implica necesariamente que los depósitos de hierro contribuyan por ellos mismos al defecto del metabolismo de las porfirinas, ya que la siderosis hepática no es constante en todos los casos de PCT. La teoría de que existiría un defecto metabólico congénito o adquirido en el metabolismo de las porfirinas, más o menos compensado, y que el hierro fuera uno de los factores que contribuirían a su descompensación, es una de las más acordes con los datos clínicos y de investigación (Felsher y Kushner, 1977).

Los posibles mecanismos bioquímicos por los que el hierro ejerce su acción han sido estudiados por diversos autores. Stein y col. (1970) han demostrado que al administrar citrato de hierro en ratones aumenta la inducción del ALA sintetasa provocada por Allylisopropilacetamida y por sulfonal. Kushner y col. en 1972 y 1975 demuestran la inhibición de la actividad de los enzima UPgen III cosintetasa y UPgen decarboxilasa por el hierro. Como que la prueba la realizan con extractos de hígado crudo libres de mitocondrias y utilizando como sustrato uroporfirinógeno formado enzimáticamente a par-

tir de porfobilinógeno, el hierro no puede ejercer su acción relacionándose con el ALA sintetasa, ya que al faltar mitocondrias no se puede sintetizar este enzima.

La ausencia de PCT en la mayoría de pacientes con intensa sobrecarga de hierro (hemocromatosis) indica que el hierro sólo no es responsable de la enfermedad. Esto y los hallazgos indicados anteriormente indican que en la PCT existe un defecto bioquímico de fondo, el cual sería especialmente sensible a los efectos del hierro y quizá a otros agentes tóxicos, tales como el alcohol (Kushner y col., 1975).