

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.

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

ALTERACION METABOLICA DE LA PORFIRIA CUTANEA
TARDA

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de las peculiaridades del metabolismo de las porfirinas en la PCT, tanto desde el punto de vista enzimático, como de la secuencia metabólica de la síntesis del Hem y de la estructura de las porfirinas intermedias. Todos estos factores juegan un gran papel en el desarrollo del patrón de excreción característico y almacenamiento de porfirinas que determinan las características patológicas de la enfermedad.

En la PCT el defecto enzimático parece ser complejo ya que el patrón de sobreproducción de porfirinas hace pensar en que se encuentra implicado más de un déficit enzimático (Elder, 1977).

En 1976 Kushner y col. demuestran disminución de la actividad del enzima UPgen decarboxilasa en hígado y hematíes de pacientes afectados de PCT y en sus familiares. La actividad de UPgen decarboxilasa hepática de pacientes afectados de PCT se encontró significativamente reducida (0,43 U/mg proteína) es decir, se encuentra disminuida aproximadamente un 50% de los valores normales. En hematíes la disminución de la actividad enzimática es del orden del 35% en relación a los controles normales, siendo de destacar que en mujeres la actividad enzimática, a nivel de hematíes, es menor que en el hombre.

La disminución de la actividad de UPgen decarboxilasa a nivel del hígado ha sido confirmada por Elder (1977), pero no en hematíes (Blekkenhost, 1979). El estudio de la actividad del enzima en fibroblastos ha sido realizada por Elder (1977) no encontrándose alteración de la misma.

La disminución de la actividad del enzima UPgen decarboxilasa a nivel del hígado permite explicar el aumento de síntesis de uroporfirina, ya que su aumento y excreción puede ser debido a un aumento inicial de la concentración intracelular de UPgen, que posteriormente se oxida a UP. Sin embargo la excreción aumentada de porfirinas de 5, 6 y 7 grupos COOH no pueden ser explicadas por este mecanismo tan simple, por lo cual, además debe haber una decarboxilación defectuosa de uno o todos estos intermediarios. El avance de la investigación de la decarboxilación secuencial de las cadenas laterales del anillo de las porfirinas (Jackson, 1976) permitirá en el futuro aclarar este paso. Otro problema a resolver es si el enzima UPgen decarboxilasa tiene uno o varios grupos activos, o si es una simple proetina o un sistema enzimático. Su estructura ha sido estudiada en hematíes de ave, y se ha demostrado que es una simple proteína, sin embargo este dato no ha sido comprobado en mamíferos (Elder, 1977).

De todas maneras el aumento de las porfirinas de 7, 6 y 5 grupos COOH, podrían corresponder a un aumento de decarboxilación del UPgen compensatorio para mantener normales los niveles de formación de CPgen. De todos modos, no es explicable el gran predominio de P de 7COOH sobre las que le siguen en la vía de decarboxilación (6, 5 y 4 COOH), que se observa específicamente en la PCT.

En 1972 Elder ha demostrado que el enzima CPgen oxidasa de hígado de ratón cataliza la dehidrogenación-decarboxilación de la cadena lateral propiónica de la posición 2 del porfirinógeno III de 5 grupos carboxilos, para formar el dehidroisocoproporfirinógeno, el cual es el precursor de la serie "isocoprofirina".

También se ha demostrado que preparaciones tisulares que contienen UPgen decarboxilasa consiguen la decarboxilación del sustituyente acetato de la posición 6 del dehidroisocoproprogen formando así el etil análogo de la harderoporfirina. Por lo cual del dehidroisocoproprogen puede potencialmente ser metabolizado a harderoporfirinógeno, protoporfirinógeno y Hem.

De estos hallazgos se deduce que "in vitro" la formación de la serie isocopro dependerá de la proporción $5\text{COOHPgen}/\text{CPgen}$. Cuando predomine el CPgen como en condiciones normales, éste será metabolizado a PPgen, sin embargo cuando el porfirinógeno de 5COOH esté en exceso, una parte será desviado hacia la formación de dehidroisocoproporfirinógeno.

Así, en la PCT, la excesiva formación de las porfirinas de la serie IsoCP es una consecuencia directa del defecto del enzima UPgen decarboxilasa, que conduce a un aumento de la concentración intracelular de 5COOHPgen . La formación de harderoporfirina via dehidroisocoproprogen, puede constituir una vía alternativa importante para la formación del

Hem. Así, el porfirinógeno de 5COOH y el CPgen actúan competitivamente frente a su metabolización por el enzima coprogenoxidasa. En la PCT, el aumento de 5COOHPgen actuaría como un inhibidor competitivo de la utilización del enzima frente al CPgen III. Para mantener los niveles adecuados de síntesis del Hem será preciso una mayor formación de CPgen III.

Así, una inhibición competitiva del enzima CPgen oxidasa (efecto secundario al defecto del enzima UPgen decarboxilasa) parece una explicación probable para comprender el exceso de CPgen III encontrado en la PCT.

Como hemos dicho anteriormente, un 70% de la UP excretada por orina y almacenada en hígado corresponde al isómero I. El total de Hem formado en el hígado proviene enteramente del UPgen III.

El exceso de UP de isómero I no puede explicarse únicamente por el efecto enzimático de UPgen decarboxilasa, sino que indica además un defecto parcial de UPgen III cosintetasa, que es el enzima que transforma el UPgen I en UPgen III.

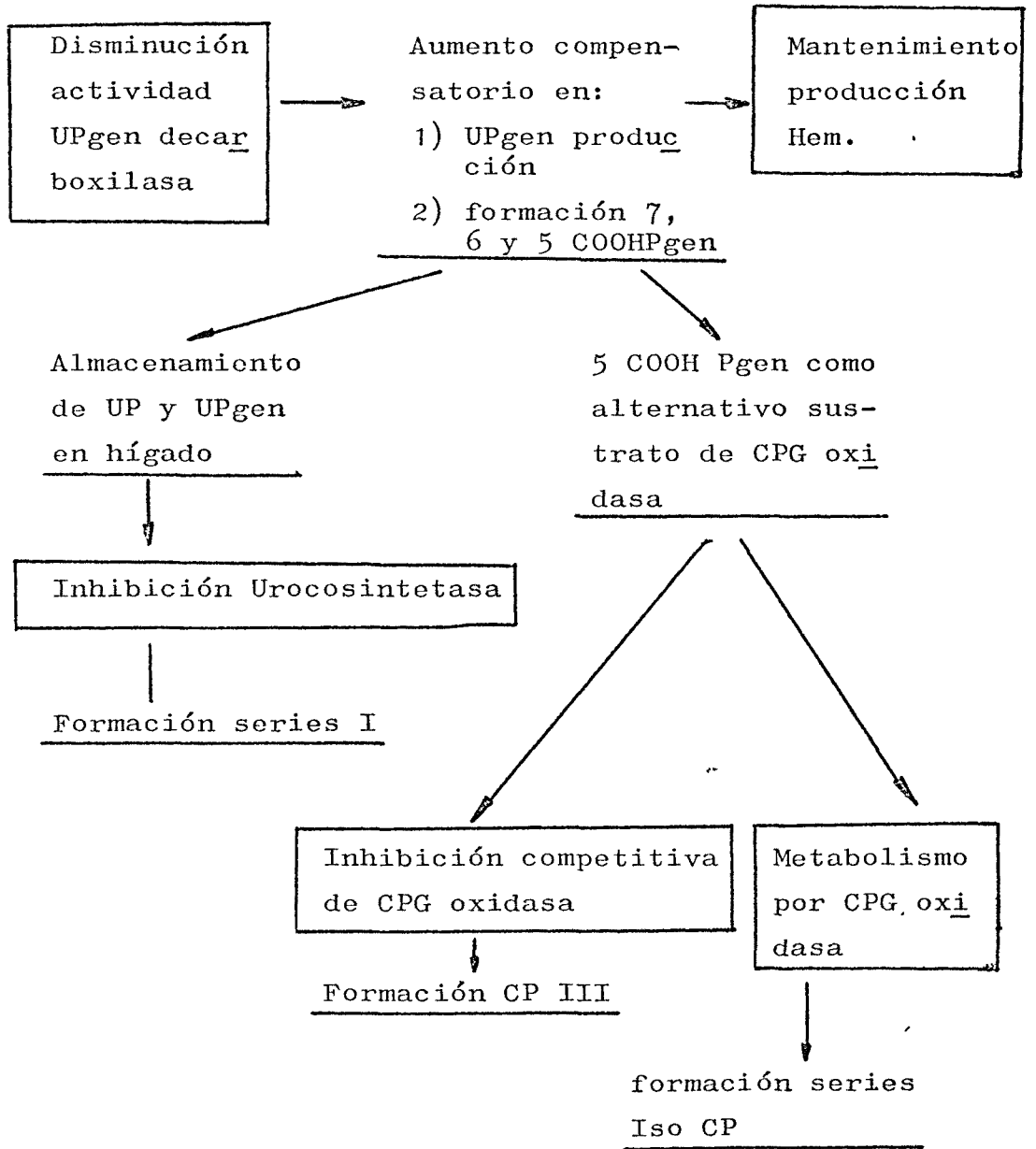
Se ha demostrado "in vitro" que el hierro inhibe el UPgen III cosintetasa en el hígado (Kushner, 1972) y este defecto podría ser el responsable del aumento de UPgen I en la PCT. Sin embargo estos datos no son acordes con el hecho de que muchos de estos pacientes tienen concentraciones normales de hierro no hemático.

Sin embargo, Levin en 1971 demostró que porfirinas y porfirinógenos a concentraciones similares a las encontradas en el hígado de la PCT, inhiben el enzima UPgen III cosintetasa a nivel del bazo de ratón. Si "in vivo" este enzima es inhibido por este mecanismo, la sobreproducción de uroporfirina de isómero I puede ser consecuencia directa del déficit de UPgen decarboxilasa.

El hecho de encontrar "in vivo" escasas cantidades de UPgen III indica que la totalidad del mismo es metabolizado por el enzima UPgen decarboxilasa, y los intermediarios encontrados de 5, 6 y 7 grupos carboxilos, tendrán lógicamente una composición isomérica predominante de la serie III. Este patrón se cumple para las porfirinas de 6 y 7 grupos COOH, que son un 90% del de isómero III.

Sin embargo, la mayor proporción de porfirina de 5COOH de isómero I podría explicarse por el consumo del porfirinógeno de 5COOH isómero III, via dehidroisocoprogen.

La composición isomérica de la CP es determinada por otros factores, tanto la CP I como la CP III son productos finales de la decarboxilación de su serie isomérica.



(Elder, 1977)

SINTOMATOLOGIA

El síndrome cutáneo, ampliamente descrito por Bolgert, Canivet y Lescourd (1953) está caracterizado por cinco signos importantes:

- 1) Fragilidad cutánea
- 2) Bullosis
- 3) Pigmentación
- 4) Hipertrichosis
- 5) Inducción de estados esclerodermiformes de la piel

1) Fragilidad cutánea

Los pacientes refieren que el más mínimo golpe en dedos, dorso de mano, frente, en torno a la boca, dorso de nariz, es decir en regiones descubiertas, les provoca la aparición de una erosión, que cicatriza rápidamente, pero que se repite de forma constante ante el más mínimo traumatismo.

La fragilidad cutánea fué descrita inicialmente como síntoma de porfiria por Holti y col. (1958) y por Eales (1960). Lamont y col. (1961) describen erosiones y ulceraciones ocasionadas por traumatismo mínimo, en 11 de sus 100 pacientes. Hernández y col. (1978) describen este síntoma como el primero en aparecer y el último en desaparecer después del tratamiento.

2) Bullosis actínica y traumática

Es el síntoma más típico y constante. En la serie de Lamont (1961) se describe este síntoma en 75% de los casos. Consiste en una erupción ampollosa que asienta sobre piel sana de partes expuestas, tras traumatismos mecánicos, lumínicos o térmicos o espontáneamente y que evoluciona en forma de brotes.

Las ampollas son pequeñas (de unos milímetros), rodeadas de un fino halo eritematoso, son frágiles, de contenido amarillento, seroso y menos veces hemorrágico, efímeras, transformándose rápidamente en erosiones que se secan y se recubren de una costra hemorrágica o serohemática, que cicatriza en 8-10 días, dejando una superficie de color rosado que más tarde se pigmenta. Las ampollas pueden secarse sin romperse, transformándose en una costra. En un mismo enfermo se ven lesiones distintas y en diferente estadio de evolución.

En general son más acusadas en las zonas en que la piel descansa sobre planos óseos o cartilaginosos, especialmente a nivel de articulaciones metocarpofalángicas. Son realmente excepcionales en antebrazos o en palma de manos (Bøelgert y col. 1953, Lang y Walker, 1953) y en extremidades inferiores, tórax y hombros. En la nuca se forman gruesas costras de aspecto impetigoide y aspectos parecidos puede mostrar la piel del dorso de nariz, orejas, mejillas, mentón, cuello en sus caras laterales, escote y cuero cabelludo. En general el cuadro más tí

pico es el del dorso de las manos, recubierto por lesiones polimorfas en las que se entremezclan ampollas serosas, máculas amarronadas y superficies erosivas y zonas atróficas.

Es frecuente el hallazgo de microquistes de *mili*um entremezclados con las pigmentaciones y erosiones.

En una de las pacientes de Piñol Aguadé (comunicación personal) se presentó como primer síntoma una erupción que recordó a la enfermedad de Dühring. Es excepcional que se presenten ampollas en los pies. Solo se observa en los casos en que la facilidad de producción de ampollas por traumas mínimos es tan acusada que constituye una verdadera epidermolisis adquirida. En estos casos se presentan erosiones por traumas mínimos (manejo de llaves, maquinilla eléctrica, etc.). En un caso de Piñol Aguadé se presentó una ampolla enorme tras un escayolado por fractura de pierna (comunicación personal).

La bullosis puede exacerbarse tras la ingesta de alcohol en grandes cantidades y no es excepcional que las ampollas aparezcan en cara o espalda después de un paseo por el sol o un baño en la playa.

Muy pocos pacientes se quejan de eritema intenso después de irradiación solar, pero aunque pueden existir episodios de fotosensibilidad aguda, la urticaria solar, tan corriente en la EEP, es excepcional en la PCT.

3) Pigmentación de la piel

Al cabo de un tiempo de evolución de la enfermedad los pacientes presentan un segundo signo típico, la hiperpigmentación de la piel, posterior en general a la presentación de ampollas, pero que a veces precede en meses o años, o a veces falta durante todo el proceso evolutivo.

Se localiza en partes descubiertas, primordialmente en regiones temporomales, pero puede afectar también las partes cubiertas por los vestidos, adoptando el aspecto de una melanodermia. A veces la pigmentación es difusa coloreando toda la zona afectada, o bien se dispone en forma irregular.

La transformación del color es paulatina y lentamente la piel va adoptando un tinte que puede ser gris sucio, azulado, moreno o de hoja seca, y a veces con tonalidades rojizo-cobrizas, o bronceadas o purpúricas, o con reflejos violáceos.

En ocasiones es abigarrada, disponiéndose en "eclaboussures". Las pigmentaciones se localizan a veces alrededor de los ojos, dando al enfermo un aspecto sorprendente. Otras veces se entremezclan las pigmentaciones con manchas vitiligoideas.

En la serie de Lamont (1961) este signo se presenta en el 100% de los casos y constituye para los autores el signo primordial para la sospecha de porfiria.

Otro trastorno pigmentario lo constituye la aparición brusca de efélides de diámetros considerables en espalda, consecutivas a un baño de sol. Esto puede dar en ocasiones el primer síntoma de porfiria, incluso en casos en que la erupción ampollosa de partes descubiertas es muy discreta (observación de Piñol Aguadé, comunicación personal).

4) Hipertrichosis

Es menos constante que en la porfiria congénita, pero en algunos casos evidentísima y muy precoz.

Predomina en la cara (frente, cejas, pómulos) y antebrazos, pero en ocasiones puede abarcar todas las zonas descubiertas. Lo más corriente es que interese primordialmente las zonas temporomales, afectando la parte externa de las cejas, regiones suborbitarias y pabellones auriculares. En pirámide nasal y frente adopta el aspecto de vello fetal.

En algunas ocasiones el cabello anteriormente rubio puede oscurecerse, es decir, el pelo no solo se ve reforzado, sino ennegrecido y crece más rápidamente.

La relación de este signo con la porfiria viene corroborado por la observación de Vilanova y Piñol Aguadé (1956) de que la inyección local de hemato porfirina puede ocasionar hipertrichosis reactivas localizadas en la zona de inyección.

5) Estado esclerodermiforme de la piel.

Ya señalado por Gunther, aparece generalmente en fases tardías de la enfermedad, pero en ocasiones es de aparición muy precoz.

Se presenta primordialmente en cara, cuello, escote, tórax, en particular en región suclavicular, nuca y cuero cabelludo, regiones malares, zonas de apoyo de los lentes, y menos veces en extremidades.

En determinados casos puede extenderse a toda la extremidad cefálica, cuello, mejillas, escote, parte del tórax, dorso de manos y antebrazos e incluso afectar a partes habitualmente cubiertas, tales como la región dorsolumbar, interescapular, cintura pelviana y hueso proplíteo. Son excepcionales las esclerodermias generalizadas, edematosas e hipertróficas con acentuación de los pliegues de la frente, edema de párpados, etc. Más frecuentemente que en la esclerodermia difusa es la aparición de un cuadro esclerodérmico abigarrado, con lesiones en forma de placa o banda, con aspecto parecido al liquen escleroso, con tinte blanco o amarillento, a veces pseudovitiligoideo al entremezclarse con zonas de pigmentación, dispuestas en mosaico. En ocasiones es muy parecida a la morfea, incluso con "lilac ring". En la cara puede producir empequeñecimiento de la boca y aspecto inmóvil de la facies. En las manos puede ocasionar una verdadera esclerodactilia, aunque muchas veces es secundaria a cicatrices.

A veces la induración ocasiona imposibilidad de cerrar los párpados y se presentan entonces queratitis y ulceraciones corneales que pueden ocasionar la pérdida del ojo (Piñol Aguadé y col., 1969).

Las porfirias que cursan con estado esclerodermiforme de la piel presentan a veces una complicación de difícil solución: las úlceraciones, que pueden alcanzar gran tamaño, sobre todo en cuero cabelludo y regiones preauriculares. En esta situación persisten a veces años enteros obligando en ocasiones a practicar injertos. En ocasiones el tejido escleroso se calcifica llegando a fistulizar.

También, sobre todo en las PCT con estado esclerodermiforme de la piel, es frecuente la alopecia difusa del cabello. El borde de implantación del cabello se retira y por otra parte se presenta alopecia difusa.

6) Otros síntomas

a) Dermitis solar crónica

Pueden observarse todas las gradaciones de la llamada dermitis solar crónica.

Los cambios producidos por la luz en la piel de estos pacientes pueden estar favorecidos por la acción fotosensibilizante de las porfirinas depositadas en la piel. Pierini y Borda (1950) fueron

los primeros en sospechar la posible naturaleza porfírica de esta alteración mesenquimatosa (Vilanova y Piñol Aguadé, 1957).

Estos cambios elastósicos de la piel no se diferenciarían de los que ocurren en otros pacientes no afectados de porfiria y que han estado expuestos al sol durante muchas horas y prolongadamente:

- 1) Cutis romboidal de la nuca de Jadassohn: la piel de esta zona está engrosada y dividida por unos pliegues bien definidos dando el aspecto de una red romboidal.
- 2) Elastoma de Dubreuilh, que consiste en placas más o menos bien delimitadas de piel engrosada y de tinte amarillento, que se sitúan en cara o cuello y suelen ser simétricas.
- 3) Elastoidosis nodular a quistes y comedones de Favre-Racouchot. Que se localiza en región periorbitaria, especialmente en regiones malares y se caracteriza porque la piel de la zona de tinte amarillento, está engrosada y claveteada por numerosos quistes foliculares y comedones.
- 4) Piel cetrina de Millian es la menos característica de estas lesiones y quizá representa la respuesta más común a la exposición prolongada. Consiste en la piel engrosada, arrugada y amarillenta.
- 5) Miliium coloide: pequeñas pápulas amarillentas o traslúcidas, desarrolladas simétricamente en zonas expuestas a la luz.

b) Alopecia porfírica

La alopecia porfírica, descrita por Piñol Aguadé y Mascaró y col. (1971) había sido un signo poco remarcado hasta el momento, pero los autores destacan su importancia, características y el hecho de que en la mayor parte de los casos, la alopecia se halla asociada a manifestaciones esclerodermiformes, pero que en algunos casos la alopecia puede preceder en varios años a la induración esclerosa del tegumento. Clínicamente se caracteriza por: 1) su comienzo brusco, 2) su afectación inicial en regiones frontoparietales y occipital, 3) la rarefacción de la población pilosa en el borde de implantación del cabello, con retroceso de dicha línea, 4) tardíamente, induración esclerodermiforme que conduce a la alopecia total y a posibles complicaciones (ulceraciones tórpidas, calcinosis cutis).

Histológicamente las lesiones se caracterizan por: 1) iniciación profunda de las alteraciones con engrosamiento y homogeneización de las vainas conjuntivas del folículo, 2) conservación durante cierto tiempo de una banda conjuntiva subepitelial no alterada (es decir, las lesiones parecen progresar de abajo hacia arriba), 3) alteraciones esclerodermiformes, con dermis desértica y gruesos haces de colágeno entrecruzados y homogéneos.

Desde el punto de vista patogenético el hecho ya indicado de la progresión de lesiones, desde la profundidad (antes de que exista induración del tegumento y precisamente en torno al folículo, para afectar el resto de la dermis ulteriormente siendo la zona superficial la última afectada) hace suponer que la luz no desempeña un papel en la aparición de esta "alopecia porfírica".

c) Linfangiectasias papulosas centofaciales

Otra de las características clínicas descrita por Piñol Aguadé, Mascaró y col. (1969) son las linfangiectasias papulosas centro faciales", que son lesiones papulosas, sensibles o pediculadas de uno o varios mm. de diámetro, rosadas, lisas y elásticas al tacto, de localización centofacial. El estudio histológico de estas lesiones demostró que se trataban de capilares linfáticos dilatados con un manguito de colágeno perilinfático. El mecanismo de producción de estas lesiones parece muy semejante al de la alopecia porfírica.

d) Afectación ungueal

La afectación ungueal de los porfíricos es rara. Cañizares (1951) ha señalado la caída de las uñas a consecuencia de ampollas periungueales. Nazzaro y colaboradores, en su revisión sobre PCT

(1956) destacan la formación de ampollas subungueales. En las porfirias con estado esclerodermiforme pueden producirse mutilaciones de las uñas (onicolisis). Lamont (1961) describe ampollas subungueales con posterior caída de la uña (oniquia), en uñas de manos y pies, en 91 de sus 100 pacientes con un discreto predominio (65%) en mujeres.

e) Afectación ocular

Los mismos autores hacen una revisión de la afectación ocular por la porfiria, destacando la afectación de los párpados por ampollas, con cicatrices residuales, o alteraciones funcionales de los ojos por la esclerodermia de las cejas, que son escasas por cicatrices o muy pobladas por la hipertrichosis, pestañas mal dispuestas (triquiasis) o ausentes (madarosis), conjuntivitis crónica con o sin queratitis.

De todos estos datos es de destacar la lesión esclerótica "escleromalacia perforans de Van der Hoeve", que consiste en un adelgazamiento localizado, que deja transparentar el color marrón de la coroides, de situación yuxtalímbica, indolora y que no se acompaña de hernia coroidiana, datos que la diferencian de la escleritis necrótica, que aparece en el curso de algunos reumatismos.

Asociación con otras enfermedades

La presentación simultánea de lupus eritematoso y porfiria no es infrecuente. En 1973 Cram y col. hacen una revisión de la literatura aportan siete nuevos casos, con los que hasta el momento se han descrito 24 casos de esta asociación.

Es de destacar la asociación de PCT con otras enfermedades autoinmunes. Steiner y col. (1966) describen un caso de esclerodermia, leucopenia y anemia hemolítica combinada con PCT. Taylor (1970) describe un nuevo caso de asociación de esclerodermia y PCT y Bariety y col. (1962) la asociación de PCT y timoma. Estimulado por estas observaciones, Tio y col. (1971) estudian a pacientes afectos de PCT con el objeto de demostrar la presencia de anticuerpos, no encontrando datos que sugieran que la enfermedad es de origen autoinmune.

Se ha descrito también la asociación de PCT y reticulosis o enfermedades hematológicas.

Gajdos (1969) ha descrito la asociación con varias formas de anemia. Donald y col. (1966) con policetemia. Falkson y col. (1971) con enfermedad de Hodgkin. Amblard y col. (1977) con gammapatía monoclonal y nefropatía. Rimbaud y col. (1975) con eritrodermia recidivante y presencia de células de Sezary.

La asociación de porfiria cutánea tarda con diabetes fue señalada por primera vez por Sterling y col. (1949) y confirmado posteriormente por otros autores. En 1956, Berman hace una revisión de la literatura y encuentra 17 casos de diabetes en 98 pacientes afectos de PCT, frecuencia ésta signifi

cativamente superior al resto de la población. Por otro lado la PCT es excepcionalmente rara en los diabéticos: 7 casos sobre 672 en la estadística de Berman (1956) y 3 sobre 450 en la de Latotzki (1959).

La relación de la diabetes con la hemocromatosis en estos pacientes, indicada por algunos autores (Langhof y Milschal, 1954), no ha sido confirmada por otros. Tuffanelli (1960) describe una PCT asociada a hemocromatosis sin diabetes, y Burnham y Fosnaugh (1961) un caso de PCT con diabetes y sin trastornos del metabolismo del hierro.

En general, la diabetes es una enfermedad relativamente común entre los porfíricos, que afecta a un 25% de los pacientes afectos de PCT (Eales y Dowle, 1968) y que es atribuible a cierto grado de pancreatitis (Eales y col. 1975).

Betancor y col. (1977) hacen un estudio de los antígenos HL-A 28 en la porfiria hepatocutánea alcohólica, encontrando que el antígeno HL-A 28 puede considerarse como "marcador" genético de esta enfermedad.

Thivolet y col. (1977) describen en enfermos sometidos a hemodiálisis un cuadro clínico de erupciones ampollosas desencadenadas por el sol, totalmente superponible con la PCT. La determinación de porfirinas es normal y creen que el cuadro es debido a alguna sustancia fotosensibilizante de alguno

de los tubos de plástico. Estas erupciones han sido descritas también por Gilchrest y col. (1975) Korting (1975), Griffon-Euvrard y col. (1977) y Keczkés y Farr en 1976.

Sin embargo Poth-Fitzpatrick y col. (1978) describen dos pacientes sometidos a tratamiento con hemodiálisis en los que se presenta un cuadro clínico semejante al anterior, pero que la determinación de porfirinas en plasma, orina, heces y líquido de una ampolla ofrece un patrón típico de PCT.

Griffon-Euvrad y Thivolet y col. (1977) hacen un estudio de las lesiones cutáneas en 100 enfermos sometidos a tratamiento continuado con hemodiálisis, encontrando en 16 de ellos lesiones cutáneas semejantes a las observadas en pacientes afectados de PCT. Sin alteraciones en el metabolismo de las porfirinas, destacando que ocurre en pacientes que hace años que están sometidos a tratamiento con hemodiálisis.

Fotobiología de la porfiria cutánea tarda

El estudio de la acción espectro para las lesiones cutáneas de la PCT, utilizando el monocromator demuestra reacciones anormales de la piel a longitudes de onda que comprenden al espectro de absorción de las porfirinas, es decir, alrededor de los 400 nm. y en ocasiones a 500-600 nm. (Magnus, 1976).

En la mayoría de los casos el tipo de reacción cutánea que se desencadena es un eritema, sin embargo no es infrecuente la presentación de urticaria (Rimington y col. 1967).

HEPATOPATIA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

Las alteraciones bioquímicas del funcionalismo hepático, en mayor o menor grado, son prácticamente constantes en los pacientes afectados de PCT. La mayoría de autores coinciden en encontrar disminución de la albúmina plasmática, aumento de beta y gamma -globulinas, aumento de retención de bromo-sulftaleina y elevaciones moderadas de las cifras de transaminasas oxalacética y pirúvica (Eales, 1975).

La punción biopsia del hígado revela, en prácticamente todos los casos, anomalías morfológicas, aunque muy variables en su aspecto y gravedad. Berman y col. (1959) estudian 20 casos en los que encuentran una discreta reacción fibrosa de las regiones periportales en 30% de los casos, la misma reacción pero más intensa, con penetración en el parénquima en 25% de los casos, una separación completa de los lóbulos por una capa fibrosa fina en 10% de los casos y una cirrosis plenamente establecida en el 35% de los casos restantes. Eales (1960) coincide con estas observaciones. Lamont y col. (1961) revisan las biopsias hepáticas de 28 pacientes afectados de PCT, encontrando como dato constante la presencia de fibrosis. Es de destacar en esta serie la alta incidencia de cirrosis hepática (43%). Estos autores encuentran en 8 casos hiperplasia de conductos biliares. Los autores comentan que la incidencia de esteatosis (57%) no es lo elevada que sería de preveer teniendo en cuenta el alto porcentaje de ingesta de alcohol.

Una estadística importante es la de Uys y Eales (1963) en la que presentan el estudio histológico del hígado de 42 casos de PCT. Las lesiones hepáticas, en mayor o menor gravedad, están presentes en todos los casos estudiados. La cirrosis se observa con una frecuencia del 25% y el resto corresponden a estados precirróticos (necrosis celulares y fibrosis). Las manifestaciones halladas (necrosis hepatocelular, fibrosis portal, cirrosis) son similares a la secuencia de acontecimientos que siguen a necrosis hepatocelulares ocurridas por una variedad de causas, en un periodo de tiempo, por lo que los autores creen que estos cuadros representan diversas fases del mismo proceso patogenético, en el cual el resultado final es la cirrosis hepática. El alcoholismo está presente en una alta proporción de sus casos (63%) y los autores apuntan un posible papel patogenético del alcohol. Los autores insisten particularmente en la siderosis hepática, que es constante, se observa en el 100% de los casos. La siderosis es en general moderada y localizada sobre todo en las células del sistema reticuloendotelial (células de Kupffer y macrófagos). Los autores creen que las lesiones del parénquima hepático y la siderosis son dos procesos independientes, aunque sí determinados por factores etiológicos comunes.

De la estadística de Mascaró y col. (1973), que incluye biopsias hepáticas de 34 pacientes afectos de PCT se extraen las siguientes conclusiones:

1) Los hallazgos microscópicos de la hepatopatía de la PCT se caracterizan por su:

- a) polimorfismo
- b) frecuencia de siderosis
- c) relativa rareza de esteatosis
- d) tendencia cirrógica moderada

2) La evolución de las lesiones microscópicas es relativamente lenta.

3) Los autores no encuentran relación entre la intensidad del síndrome cutáneo y la afectación hepática.

4) La gravedad de la hepatopatía incide igual en los bebedores de alcohol que en los no bebedores. Se encuentra esteatosis marcada solo en los bebedores.

5) Necesidad de practicar biopsia hepática para conocer la gravedad de la hepatopatía, pues ésta no la traducen las pruebas de funcionalismo hepático.

Los datos señalados en otras estadísticas, que son más o menos coincidentes se resumen en el cuadro siguiente:

TABLA Nº I

	Lamont(1961)	Uys y Eales (1963)	Waldo y Tobias (1973)	Mascaró (1973)	Oliva Moreno (1978)
Biopsias examinadas.....	28	42	16	34	26
Fluorescencia	no comenta	42(100%)	16(100%)	no comen.	no comenta
Inclusiones citoplasmáticas	no comenta	no comenta	16(100%)	no comen.	26(100%)
Infiltraciones grasa.....	16 (57%)	42(100%)	13(81%)	16 (100%)	20(76%)
Necrosis hepatocelular.....	no comenta	40(95%)	16(100%)	22 (64%)	no comenta
Siderosis.....	24 (85%)	42(100%)	10(62%)	30 (88%)	15(57%)
Fibrosis.....	28 (100%)	20(47%)	13(81%)	24 (70%)	26(100%)
Cirrosis.....	12 (43%)	11(26%)	1(6%)	4 (11%)	6(23%)
Infil. inflamatoria	no comenta	no comenta	no comenta	28 (82%)	26(100%)

En cuanto a la microscopía óptica es de destacar el hallazgo constante de inclusiones aciculares pardo amarillentas intracitoplasmáticas, por Waldo y Tobias (1973) y Oliva y col. (1978). Dado el carácter birrefringente que poseen estas inclusiones, las biopsias deben exponerse sistemáticamente a la luz polarizada, porque este método presta gran facilidad para visualizarlas (Oliva y col. 1978): Estas estructuras fueron observadas en primer lugar por microscopio electrónico por Timme (1971), Sternlieb (1971) y posteriormente por Biempica y col (1974). Waldo y Tobias (1973) fueron los primeros en observarlas a microscopía óptica.

En el estudio por microscopía electrónica, ya Campbell y col. (1963) destacan las modificaciones morfológicas de las mitocondrias: rarefacción de las crestas, membrana mitocondrial reducida a una hoja y discontinua en algunos puntos.

En 1974 Biempica y col. insisten en estos hallazgos y destacan los cambios en las mitocondrias de los hepatocitos, consistentes en cambios de forma con desorganización y desplazamiento lateral de las crestas y presencia de unos gránulos electrondensos de $200\mu\text{m}$ de diámetro, localizados en la matriz mitocondrial. Algunas mitocondrias severamente dañadas solo tienen el aspecto de "fantasmas" o "espectros" de las mismas, con disolución de la matriz, pero todavía presentan la membrana interna y externa y fragmentos de las crestas. En el citoplasma se observan vacuolas autofágicas mucho más numerosas que en el hígado humano normal y figuras semejantes a los cuerpos de mielina, que probablemente corresponden a residuos de las membranas de las organelas.

Timme y col. (1974) comparan los hallazgos a microscopio óptico y microscopio electrónico en los pacientes alcohólicos y no alcohólicos, mostrando que ambos presentan alteraciones ultraestructurales incuestionables, aunque no específicas. Esto sugiere a los autores que la porfiria por sí misma puede iniciar la lesión hepatocelular.

Solís Herruzo y col. (1978) hacen un estudio de la imagen laparoscópica del hígado porfírico en 70 pacientes diagnosticados de porfiria hepática crónica. El parenquima del 74'2% de ellos presentaba una coloración gris, en algunos casos uniforme y en otros en forma de manchas. El estudio del contenido en porfirinas y hierro de la zona pigmentada y la no pigmentada, muestra un aumento de 2 -9 veces de porfirinas en el tejido correspondiente a la zona pigmentada, sin embargo el grado de siderosis era igual en ambas zonas, por lo que los autores consideran que la pigmentación hepática está ocasionada por su contenido en porfirinas.

Doss y col. (1971) describen un grupo de porfirias hepáticas sin síntomas clínicos, pero con afectación hepática de tipo crónico. Por el estudio de las porfirinas urinarias en varios pacientes afectados de hepatopatía crónica, diferencian tres tipos de porfiria hepática crónica, A, B y C, según la excreción total de porfirinas y su distribución relativa. Los autores consideran a estas mínimas alteraciones del metabolismo de las porfirinas como formas intermedias entre la coproporfirinuria secundaria y la PCT.

Por el estudio de la porfirinuria y de las porfirinas acumuladas en el hígado de 21 pacientes afectados de cirrosis hepática, pero sin sintomatología clínica de PCT, Doss y col. (1972) demuestran en estos pacientes grados progresivos de acúmulo de porfirinas en el hígado (tipos A, B y C según su previa descripción), por lo que consideran que la cirrosis hepática por sí misma proporcionaría condiciones que conducen al desarrollo de la porfiria hepática, sin dilucidar el por qué en la mayoría de los casos la alteración porfírica solo consiste en una coproporfirinuria y en otros (minoría) el acúmulo de porfirinas en el hígado y su eliminación urinaria corresponde al de la PCT. Los autores consideran al consumo de alcohol o a defectos en la regulación de la conjugación de los esteroides o los fármacos por el hígado enfermo, como los factores responsables del desarrollo de la porfiria.

El hecho de que no todos los pacientes afectados de PCT posean también una cirrosis hepática y que la afectación hepática de estos pacientes oscila entre diversos grados (desde hemosiderosis aislada hasta cirrosis hepática) (Mascaró, 1973) cuestiona de alguna manera esta teoría de que la alteración del metabolismo de las porfirinas sería un proceso secundario a la cirrosis hepática.

Porfiria y hepatoma

La literatura nos muestra una mayor incidencia de hepatomas sobre cirrosis hepática asociada a PCT.

Herman y Braun (1959) encuentran 8 hepatocarcinomas en 15 pacientes afectados de PCT, en los que se practica autopsia y todos ellos se hallaban también afectados de cirrosis hepática.

Kordac (1972) sigue 342 casos de PCT durante 17 años y puede realizar 36 autopsias, de ellas en el 63'9% de los casos encuentra cirrosis hepática y en 47'2% carcinoma hepatocelular, todos ellos sobre cirrosis. Esto representa un 4'9% del total de pacientes afectados de PCT. El autor especula sobre la importancia del alcohol y del hierro en la aparición del tumor hepático. Es de destacar que en la hemocromatosis la aparición de carcinoma hepatocelular es extremadamente alta, fluctuando en las diversas estadísticas entre el 7 y el 20%. Sin embargo Kordac no pudo demostrar abuso de alcohol o siderosis en todos los pacientes afectados de hepatoma.

Betancor y col. (1978) describen seis casos de hepatocarcinoma en un total de 127 casos de porfiria hepática crónica, todos ellos sobre cirrosis hepática, que representan un 4'72% del total de porfíricos. Los autores comparan estos datos con

la incidencia de hepatocarcinoma en una amplia serie de cirróticos, y encuentran una incidencia aumentada en la cirrosis asociada a porfiria hepática crónica.

Más interesante es la presentación de porfiria asociada a un tumor hepático. Hasta el momento conocemos ocho casos de esta asociación. La demostración de fluorescencia en el tejido tumoral al ser iluminado con luz de Wood (Tio y col. 1957, Berman 1959, Denk y Holzman, 1969, Thompson, 1970, Keczekes y Berber 1975) y la remisión de la porfiria al ser extirpado el tumor (Tio y col. 1957) sugieren que las células tumorales podrían ser las responsables del exceso de formación de porfirinas.

El estudio de la eliminación de porfirinas en estos casos, ha mostrado uroporfirinuria en algunos casos (Tio y col. 1957, Thompson, 1970, Rimbaud, 1978), pero el caso descrito por Keczekes y Berber (1975) presentaba una excreción urinaria de porfirina normal y un exceso de eliminación de PP y CP por las heces.

Los autores justifican esta diferencia por el hecho de que en su caso el funcionalismo hepático está conservado y por este motivo el exceso de porfirinas se excreta con normalidad por vía biliar. Por este motivo los autores están de acuerdo con Waldenström (1957) al considerar que estos casos de porfiria asociados a tumores hepáticos deberían separarse de las verdaderas PCT.

Resumimos en la tabla nº II estos casos descritos de porfiria asociada a tumor hepático.

De este grupo debe separarse el caso descrito por Waddington y col. en 1972, en el cual el hepatoma se desarrolló diez años después de que el paciente hubiera sido diagnosticado de porfiria. En este caso el estudio anatomopatológico del hígado mostró la presencia de un hepatocarcinoma pero no de cirrosis hepática. La excreción de porfirinas, en el momento del desarrollo del tumor, no estaba elevada.

Este sería el único caso recogido en el que un tumor hepático primitivo se presenta en un paciente afecto de porfiria pero no de cirrosis hepática y en el que evidentemente la porfiria no es secundaria al tumor.

Por este motivo, en relación entre hepatoma y porfiria deberíamos separar tres aspectos:

1) Hepatoma que se presenta en pacientes afectados de cirrosis hepática y porfiria cutánea tarda.

2) Hepatoma asociado a porfiria, en el cual el tumor podría ser el responsable de la sobreproducción de porfirinas.

3) Hepatoma que se presenta en pacientes afectados de PCT pero sin cirrosis hepática.

TABLA N° II

AUTOR	Edad/sexo	Cirrosis h.	Fluorescencia tumor	Fluorescencia tejido hepático	Orina	Porfirinas Heces
Hamminga (1951)	78 ♀	?	?	?	↑	?
Tio y col. (1957)	80 ♀	NO	SI	NO	↑	↑
Berman y col. (1959)	? ♂	SI	SI	NO	↑	?
Von Koltz y col. (1968)	61 ♂	?	?	?	↑	?
Denk y Holzman (1969)	81 ♀	NO	?	SI	↑	?
Thompson y col. (1970)	77 ♀	NO	SI	NO	↑	↑
Rimbaud y col. (1973)	88 ♂	NO	?	?	↑	?
Keczkes y Barber (1976)	60 ♀	NO	SI	?	Normal	↑

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

I. PCT manifiesta

La PCT se caracteriza por un típico comportamiento de las porfirinas, caracterizado por el patrón de eliminación urinaria y fecal, patrón isomérico y acúmulo de porfirinas en el hígado.

1) Tipo de porfirinas eliminadas

Los pacientes afectados de PCT eliminan por orina grandes cantidades de porfirinas con cadenas laterales acético y propiónicos, de 8 a 4 grupos carboxilos, derivadas de sus porfirinógenos por oxidación no enzimática. Según Doss (1971), Dowle (1970) Nacht (1970), Chu y Chu (1967), Sweenwy (1963), Elder (1977) las porfirinas de 8 (Up) y 7 grupos carboxilos constituyen más de la mitad del total de porfirinas urinarias. El aumento de excreción de las porfirinas de 7 grupos carboxilos es de gran valor para diferenciar la PCT de otros tipos de porfiria con eliminación urinaria de UP (PAI, PEC, PV), siendo considerado este dato como patognomónico de la PCT (Doss, 1971).

Hasta 1971 se habían realizado pocos estudios sobre las porfirinas fecales, y los que se habían hecho indicaban una importante excreción de CP. En 1971 Elder realiza un gran avance en el conocimiento de las porfirinas fecales en la PCT al indivi-

dualizar de la CP una porfirina tetracarboxílica (isocoproporfirina) en las heces de los pacientes afectos de PCT. En varios trabajos Elder ha demostrado que la isocoproporfirina es el principal componente en las heces de estos pacientes. La porfirina de 7 grupos COOH se excreta en mayores concentraciones que la UP.

Por técnicas corrientes de separación de porfirinas se demuestra en las heces una elevación de la fracción CP, que constituye más del 50% de las porfirinas solubles en éter, y un marcado aumento de la fracción de porfirinas insolubles en éter (Up y 7COOH P)(Grosser, 1973, Moore, 1972, Taddei-ni, 1968). La fracción CP está compuesta por iso-CP y porfirinas de 5 y 4 grupos COOH. La fracción PP se encuentra dentro de los límites de la normalidad.

Según Elder (1975) las porfirinas de la serie isocopro (isocoproporfirina, deetilisocoproporfirina, dehidroisocoproporfirina e hidroxisocoproporfirina) se han identificado en las heces de todos los pacientes afectos de PCT en que ha sido estudiada, pudiéndose utilizar el hallazgo de este tipo de porfirinas en las heces como diagnóstico diferencial entre la PCT y la porfiria variegata, así como para confirmar el diagnóstico de PCT en aquellos casos en que las anomalías bioquímicas sean mínimas (PCT latente).

2) Patrón isomérico

Las porfirinas urinarias en la PCT son una mezcla de isómeros I y III, en las proporciones que describimos a continuación:

	<u>I</u>	<u>III</u>
Up	70%	30%
7COOH-P	10%	90%
6COOH-P	10%	90%
5COOH-P	40-50%	50-60%
CP	40-50%	50-60%

En la porfiria turca y en los casos debidos a intoxicación por hexaclorobenceno la proporción de Up III es mayor (40-50%) que en los casos esporádicos (Chu, 1967).

La composición isomérica de las porfirinas fecales es igual que la encontrada en la orina en los pocos pacientes en que ha sido estudiada (Chu, 1967).

La estructura de la porfirina de 7 COOH de la orina de los pacientes es idéntica a la encontrada en los ratones intoxicados por hexaclorobenceno, y no es una mezcla de los posibles isómeros de la serie III, sino que es un único isómero (Jackson, 1976).

3) Acúmulo de porfirinas en el hígado

Otras de las características de la enfermedad es el acúmulo de grandes cantidades de porfirinas en el hígado, lo que le confiere fluorescencia roja cuando es examinado con la luz de Wood.

Según Doss (1971) la concentración de porfirinas en el hígado es de 0,22-2,0 μ mol/gr peso seco. Más del 95% del total de porfirinas lo forman las porfirinas de 8 y 7 grupos COOH, en proporción semejante a las descritas en la orina. Las porfirinas del hígado se encuentran ya oxidadas "in vivo". El predominio de porfirinas de 7 y 8 grupos COOH en el hígado se explica porque son las más hidrofílicas y con mayor facilidad quedan retenidas en el hígado.

Se cree que las porfirinas se acumulan en el hígado a razón de 6 μ mol./día, con lo que al cabo de varios meses pueden encontrarse cantidades totales del orden de 1,2 x 1500 μ mol., en un hígado de peso aproximado 1500 gr., siendo éstas las concentraciones de saturación. En ratones intoxicados por hexaclorobenceno la cantidad de porfirinas que se acumula en el hígado aumenta rápidamente en las primeras fases pero los niveles posteriores se estabilizan, probablemente por saturación de los lugares en los que la porfirina se une en el interior de la célula. Durante el desarrollo de la PCT puede ocurrir un proceso similar, y cuando el hígado ya está saturado, la cantidad de porfirinas eliminadas se corresponde a las de sobreproducción (Doss, 1971). Durante la fase presintomática en

orina se encuentran menores cantidades de porfirinas hidrofílicas, porque el tejido hepático todavía es capaz de retenerlas, por lo que no pasan al plasma y por tanto no hay sintomatología clínica.

II. PCT en remisión

La excreción total de porfirinas disminuye progresivamente durante las remisiones clínicas, y los síntomas clínicos son raros en pacientes que excretan menos de 1 mol/día ($830 \mu\text{gr}/24\text{h.}$) de porfirinas en orina. Estudios realizados en pacientes tratados con venesecciones repetidas muestran que las porfirinas descienden paralelamente en orina y heces. Después de una remisión prolongada la excreción de porfirinas éter-insolubles y éter-solubles puede retornar a la normalidad, así como la UP urinaria. En las heces puede permanecer aumentada la proporción isoCP/CP aunque la cantidad total sea normal (Elder, 1975).

La concentración de porfirinas en el hígado desciende igualmente. Sin embargo la cantidad total de porfirinas en el hígado permanece elevada aunque en orina y en heces haya retornado a la normalidad (Lundvall, 1969) así como la cantidad de porfirinas medidas individualmente.

III. Porfiria latente y porfiria hepática crónica tipo A, B y C.

Doss y col. (1971, 1972) estudiaron el metabolismo de las porfirinas en varios tipos de hepatopatías crónicas y mostraron que algunos pacientes tienen aumentos de UP y γ COOH en sus hígados en cantidades suficientes para producir fluorescencia, y aumento de excreción de porfirinas de 8 a 4 COOH. Estos pacientes, que no tenían síntomas clínicos, se clasificaron bajo el nombre de "porfiria hepática crónica" de cuatro tipos: A, B, C y D. El tipo D es aquel en que el patrón urinario es exactamente igual al de la PCT pero sin síntomas clínicos.

Veamos las características de la porfiria hepática crónica en sus diversos tipos.

Tipo A y B: Excreción total por orina no muy aumentada.

Predominio de CP (18-55%)

Tipo A: menos cantidad en hígado con mayor proporción de CP de Up

Tipo B: mayor cantidad de UP que de CP en hígado.

Tipo C: Patrón urinario exactamente igual que en PCT pero la cantidad total eliminada y la almacenada en el hígado es menor que en la PCT manifiesta.

Tipo C y D: Iguales a la porfiria latente descrita por otros autores.

Doss considera que los tipos A y B corresponden a estadios precoces de la enfermedad. Doss (1976) ha demostrado que en ratones intoxicados por hexaclorobenceno la excreción de porfirinas progresa como en la porfiria de los tipos A a D. Estos hallazgos sugieren que las anomalías metabólicas de la PCT son más frecuentes que los síntomas clínicos

TRATAMIENTO DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

Se han propuesto diversos tratamientos para esta enfermedad, con resultados variables:

1) Agentes quelantes

Schrumpf en 1953 fue el primero en indicar el efecto terapéutico favorable de los agentes quelantes en un caso de porfiria. Donald y col. (1965) tratan 12 pacientes con EDTA⁴⁻, demostrando gran mejoría en aquellos casos en que no había historia de alcoholismo, y sobre todo en los que presentaban lesiones esclerodermiformes de la piel, sin efectos colaterales.

2) Acido adenosín monofosfórico

Gajdos y col. (1968) proponen en la terapéutica de las porfirias el empleo de ácido adenosín-5-monofosfórico (AMP), basándose en la demostración de que un exceso de formación de porfirinas lleva consigo un déficit en la génesis de los derivados fosforados de la adenina (adenosín mono-, di- y trifosfórico). Habría así una caréncia de estos elementos como fuente de energía en un sinnúmero de procesos metabólicos. Estos autores adoptan la hipótesis de que las manifestaciones clínicas de las porfirias pueden estar en relación con un déficit de aquellos compuestos fosforados de la adenina. El

tratamiento propuesto fué el de 250 mg de AMP diarios por vía intramuscular. Dieciseis casos tratados por los autores obtuvieron resultados muy satisfactorios. El efecto obtenido fue la moderación de la producción metabólica de las porfirinas. Esta terapéutica se aplicó inicialmente en varios tipos de porfiria, sobre todo en la aguda intermitente. En 1968 Gajdos publica los resultados obtenidos en la PCT. De 17 casos obtiene éxito terapéutico en 11, tanto en la disminución de la fotosensibilidad y de la pigmentación, como en la disminución de la uroporfirinuria. En 6 casos no obtiene mejoría.

3) Alcalinización metabólica de la orina

Bourke y col. (1966) demuestran que la excreción urinaria de coproporfirina se incrementa cuando la orina es más alcalina que la sangre. La coproporfirina es un ácido orgánico débil. A pH ácido es soluble en lípidos y atraviesa fácilmente las membranas lipídicas. A pH superior a 7,2 la coproporfirina se encuentra ionizada en más de un 50%, es soluble en agua y no está sujeta a difusión pasiva a nivel del túbulo distal. Por lo cual, con la alcalinización de la orina a pH 7-8 se consigue que la coproporfirina filtrada o secretada y ya en el interior de túbulo, no se reabsorba y se elimine en su totalidad. Si la coproporfirina se excreta en

cantidades superiores a su formación, el organismo se deplecciona de ella. A consecuencia de ello también se depleccionan los depósitos de uroporfirina ya que el porfirinógeno formado se dirigirá hacia la formación de coproporfirinógeno, cuando no exista coproporfirina (Wiegand y col. 1969). Se ha demostrado que después de varias semanas de alcalinización urinaria no solo descienden los valores de coproporfirina, sino también de uroporfirina. La alcalinización metabólica, probablemente no afecta la síntesis de porfirinas en el hígado. El efecto se consigue tras la administración de dos tabletas de bicarbonato de 0,65 mg. tres veces al día. El paciente se controla el pH urinario con un papel indicador. Esta terapéutica es simple, no suele acompañarse de efectos secundarios y puede seguirse indefinidamente. Unicamente si el paciente tiene historia de litiasis renal o los niveles séricos de calcio elevados, deben limitarse las dosis de bicarbonato sódico diarias para prevenir un posible "milk-alkali syndrome". De todas maneras es recomendable un control periódico de los niveles séricos de calcio. También Wiegand y col. (1969), Perry y col. (1970), describen buenos resultados del tratamiento de la PCT por alcalinización metabólica.

4) Sangrías

La introducción por Ippen en 1961 de las venesecciones repetidas como terapéutica de la PCT hizo cambiar el futuro de estos pacientes. Innumera-

bles publicaciones testifican la eficacia de las venesecciones en conseguir remisiones clínicas y bioquímicas de la enfermedad (Epstein y Redeker, 1968, Kalivas y col. 1969, Walsh y col. 1970, Ludwall, 1971, Ramsay y col. 1974). Ippen introdujo esta terapéutica por la similitud entre la PCT y la hemocromatosis idiopática. La terapéutica consiste en la extracción de 500 cc. de sangre semanales hasta un total de 4-6 litros.

La bullosis espontánea es el síntoma que primero regresa, y esta remisión coincide con uroporfirinurias de 250-500 mg/24h según Ramsay y col. (1974) y con uroporfirinurias de menos de 1000 mg/24h según Lundwall y Epstein y Redeker, aunque como señala Ramsay y col. algunos pacientes persisten con la fragilidad de la piel aun cuando los niveles de porfirinuria se han normalizado, incluso después de dos años.

El mismo Ippen en 1976 refiere su experiencia de 17 años en 351 pacientes tratados con este método. La observación de estos casos le ha permitido establecer tres grupos de enfermos:

1º) Un tercio de ellos no han tenido recidivas de la enfermedad después de seis años de haber sido tratados con venesección.

2º) Un tercio de pacientes que no han tenido remisiones superiores a cuatro años ni inferiores a dos años.

3º) Otro tercio de pacientes que han abandonado la terapéutica al conseguir la remisión clínica de la enfermedad.

Los estudios de Ludwall (1971) ofrecen cierta luz sobre el modo de acción de las venesecciones. El autor observó que uno de sus trece pacientes recidivó después de una reacumulación espontánea de los depósitos de hierro, que la administración de hierro durante las flebotomías retrasaba la mejoría, y que la administración de hierro al finalizar las venesecciones provocaba una recidiva de la enfermedad, lo que le llevó a sugerir, que la deplección de hierro de los tejidos jugaba un papel importante en el efecto terapéutico de las venesecciones. Moore y col. (1972) demostraron un aumento de la actividad del ALA sintetasa hepática del hígado en todos los pacientes afectados de PCT en que fue estudiada. La actividad de ALA sintetasa no estaba tan aumentada después de las venesecciones, pero seguía siendo anormal. No se conoce si el hierro juega un papel en la inducción del ALA sintetasa, pero sí que la deplección de hierro puede reducir su síntesis ya que el hierro participa catalíticamente con el piridoxal fosfato en la formación de dos de sus precursores (Metzler y col. 1954).

También es interesante la teoría de Kushner y col. (1972) de que el hierro puede actuar inhibiendo la acción del enzima Urogen III cosintetasa, con lo que podría tener un papel en el desarrollo de la PCT.

Otra posible explicación podría ser la diversión de la síntesis de porfirinas hacia la médula ósea para compensar la deplección de Hem ocasionada por las venesecciones.

En lo que sí están de acuerdo todos los autores que han utilizado esta terapéutica es en que las venesecciones constituyen el tratamiento de elección en la PCT.

5) Cloroquina

Teodorescu (1959), Sweeney y col. (1965), Crips y Curtis (1962) entre otros autores describen casos de PCT tratados con cloroquina en los que se desencadena un cuadro de fiebre, mal estar, dolor abdominal, vómitos y aumento de la uroporfirinuria al tercer día del tratamiento. Sin embargo otros autores han descrito remisiones de la PCT con tratamiento con cloroquina (London, 1957, Colomb, 1959, Felsher y Redeker 1966).

Felsher y Redeker demostraron que la administración diaria de cloroquina a dosis de 0,5 a 1,0 mg. causaba un marcado aumento de excreción de porfirinas y la posterior remisión clínica. Sin embargo este resultado se obtenía después de una reacción aguda de mal estado general, anorexia y dolorimiento abdominal, que coincidía con un aumento de las transaminasas, de la uroporfirinuria y en ocasiones exacerbación de la sintomatología cutánea. Esta reacción parecía coincidente con una lesión hepatocelular, ya que por punción biopsia hepática se demostró necrosis centrolobulillar. Saltzer y col. (1968) intentaron conseguir el mismo efecto beneficioso, pero solventando las crisis agudas, por administración de pequeñas dosis de cloroquina (500 mg. dos veces a la semana) a un paciente, demostrando un aumento de uroporfirinuria durante

las seis primeras semanas de tratamiento con posterior remisión, pero sin aumento de las transaminasas ni alteración del estado general.

Estos resultados también fueron posteriormente obtenidos por Hunter y Donald, (1970), Taljaard y col. (1972), KordacySemradova (1974). Kowertz (1973) utilizó altas dosis durante poco tiempo (500 mg/día/5 días).

La cloroquina, utilizada a pequeñas dosis no ha desencadenado efectos secundarios ni alteraciones oculares..

Scholnick y col. (1973) para estudiar el efecto de la cloroquina en la PCT provocan la enfermedad en ratones y los tratan posteriormente con cloroquina. Los autores demuestran un aumento paralelo de porfirinas en suero u orina, al mismo tiempo que disminuye el contenido de porfirinas en el hígado (de mitocondrias y lisosomas del hepatocito). Esta uroporfirinuria no es un reflejo de un aumento de síntesis de porfirinas ya que en estos animales no demuestran un aumento de la actividad del ALA sintetasa a nivel del hígado. Por microscopio óptico y electrónico y por determinación de las transaminasas los autores no detectan acción tóxica hepática por la cloroquina, y en la orina aislan un complejo porfirina-cloroquina, todo lo cual les permite concluir que la acción de la cloroquina en la PCT es la formación de un complejo cloroquina-porfirina que se elimina fácilmente de la célula hepática sin causar lesión a la misma.

Taljaard y col. (1972) consideran que la cloroquina ejerce su acción influenciando el metabolismo del hierro a nivel del hepatocito.

A pesar de todos estos tratamientos que hemos indicado es de destacar que la terapéutica principal consiste en la abstención de alcohol, medida terapéutica y a la vez profiláctica. El evitar el alcohol como única medida terapéutica ha inducido a remisiones de la PCT según han descrito Brunsting (1954), Lundvall (1971) y Ramsay y col. (1974)

1774

IV. MATERIAL

En el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 1973 y diciembre de 1978, hemos visitado un total de 243 pacientes afectados de porfiria, cuyos diagnósticos se indican en la siguiente clasificación:

<u>Tipo de porfiria</u>	<u>Nº de pacientes</u>	
Porfiria cutánea tarda (PCT).....	210	(86,42%)
Porfiria variegata (PV).....	12	(4,94%)
Porfiria aguda intermi- tente (PAI).....	4	(1,65%)
Coproporfiria heredita- ria (CPH).....	2	(0,82%)
Protoporfiria eritropo- yética (PPE).....	10	(4,11%)
Porfiria eritropoyética congénita (PEC).....	1	(0,41%)
Porfirias no classifica- das.....	4	(1,64%)
	243	

Sin embargo, concretamos nuestro estudio a los pacientes afectos de Porfiria Cutánea Tarda, tipo de porfiria más frecuente en nuestro ambiente.

Criterios de diagnóstico

Teniendo en cuenta que los pacientes son recibidos en una clínica Dermatológica, el motivo de consulta de estos pacientes es su sintomatología cutánea.

Los siguientes síntomas y signos clínicos orientan hacia el diagnóstico clínico de la enfermedad:

- 1- Fragilidad cutánea.
- 2- Bullosis actínica, espontánea y traumática.
- 3- Fotosensibilidad.
- 4- Emisión de orinas oscuras.
- 5- Pigmentación cutánea en zonas expuestas al sol.
- 6- Hipertrichosis facial.

El diagnóstico definitivo de porfiria se establece por estudios bioquímicos, basados en la determinación cuantitativa de porfirinas en hematies, orina y heces, permitiendo los diversos patrones obtenidos, clasificar los diferentes tipos de porfiria. En el cuadro siguiente esquematizamos el contenido en porfirinas de estos medios biológicos en los diversos tipos de porfiria.

T I P O S	H E C E S				H E M A T I E S				O R I N A			
	CP	PP	UP	XP	CP	UP	PP	CP	UP	PBG	ALA	
P A I FASE AGUDA	○	○	○					○	○	○	○	
P A I. REMISION		○							○	○	○	
P C T	○	○	○					○	○			
P V LESIONES CUTANEAS	○	○	○					○	○			
P V LESIONES VISCERALES	○	○	○					○	○	○	○	
P V REMISION	○	○	○	○								
C P H FASE AGUDA	○							○	○	○	○	
C P H REMISION	○	○								○	○	
ENF. GUNTHER	○	○	○		○	○	○	○	○			
P P E		○			○							
C P E HEREDITARIA	○				○			○	○			

Pacientes afectados de Porfiria Cutánea Tarda

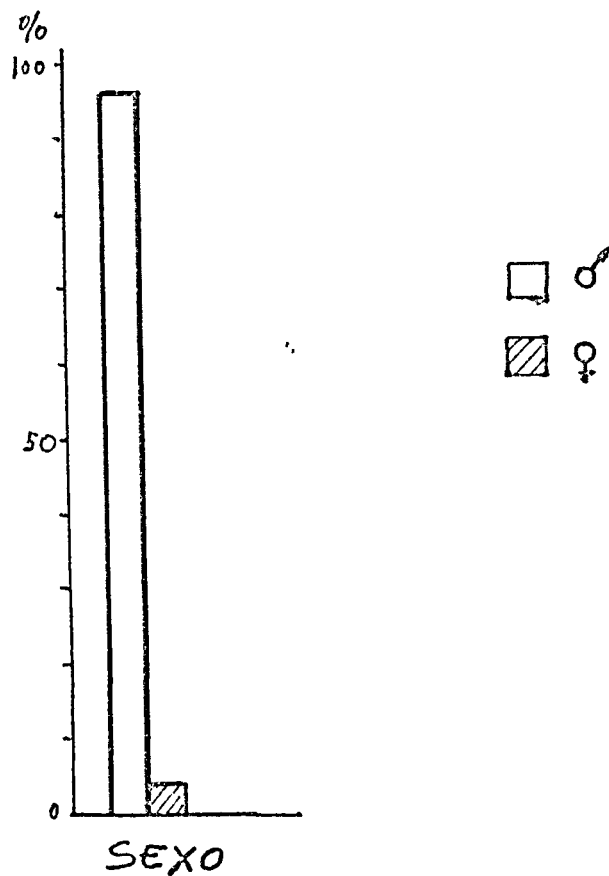
Nuestro estudio se centra en los 210 pacientes afectados de PCT, los cuales se distribuyen de la siguiente forma en cuanto a sexo, edad, tiempo de evolución de la sintomatología clínica y naturaleza.

Sexo

El sexo de las pacientes se refleja en el siguiente esquema:

	<u>Nº de pacientes</u>	
Sexo masculino	202	(96%)
Sexo femenino	8	(4%)
	210	

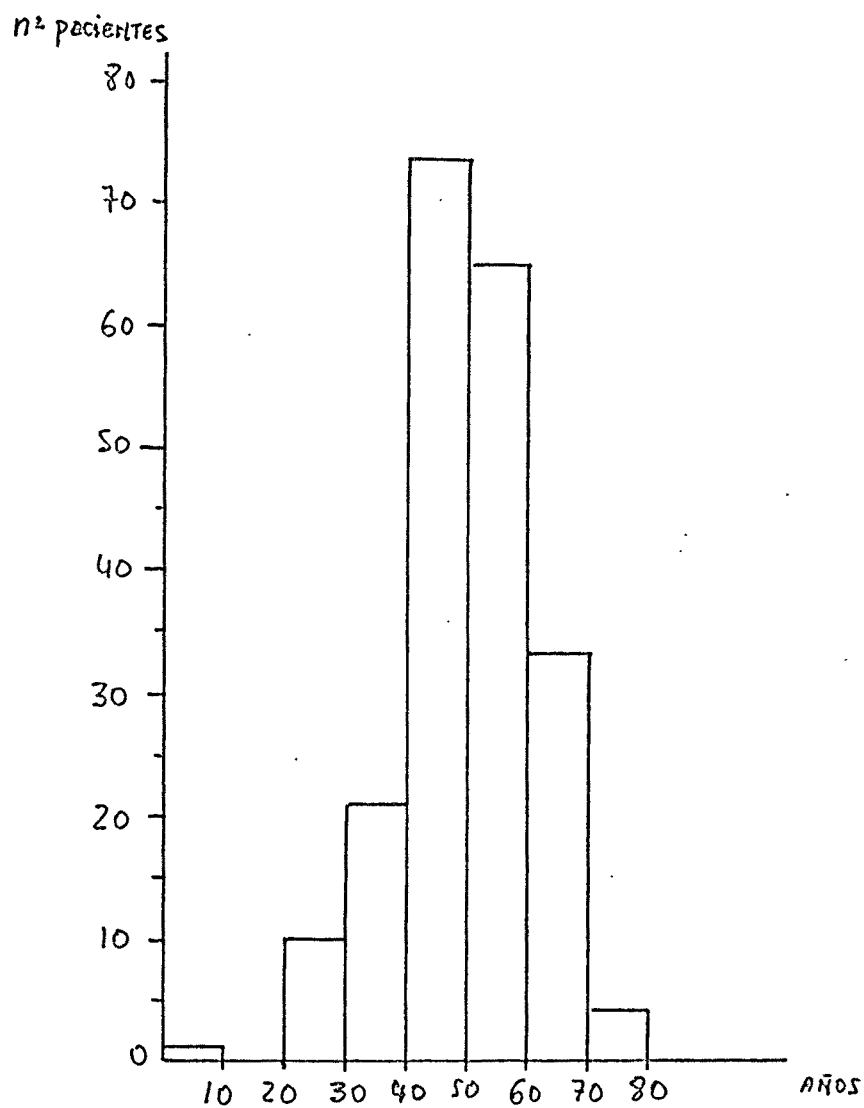
Veamos el gráfico representativo.



Edad de los pacientes en el momento de la primera visita

<u>Edad</u>	<u>Nº de pacientes</u>	
0- 10 años	2	(1%)
11-20 "	0	(-)
21-30 "	10	(5%)
31-40 "	23	(11%)
41-50 "	73	(35%)
51-60 "	65	(31%)
61-70 "	33	(15%)
71-80 "	4	(2%)
	<hr/>	
	210	

Reflejamos estos datos en el siguiente gráfico:

FIGURA N^o 1

EDAD DE LOS PACIENTES EN EL
MOMENTO DE LA 1^a VISITA.

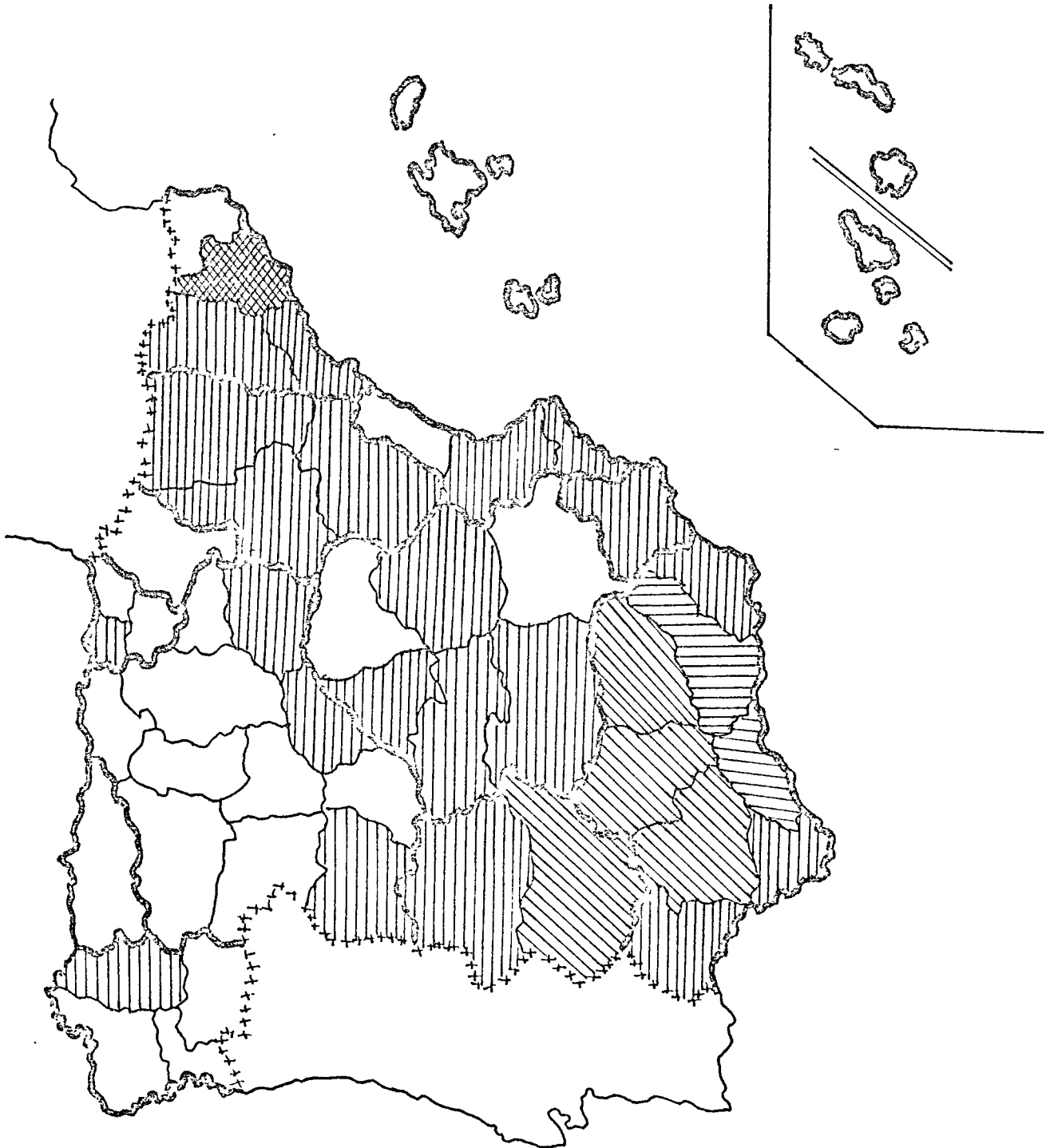
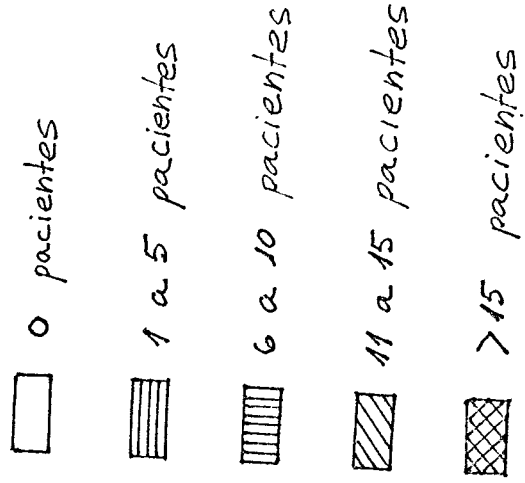
Tiempo de evolución de la sintomatología
clínica en el momento de la primera visita

	<u>Nº de pacientes</u>
Menos de 1 año	115 (55%)
De 1 a 3 años	51 (24%)
De 3 a 10 años	37 (18%)
Más de 10 años	7 (3%)
	<hr/>
	210

Naturaleza de los pacientes y distribución
regional

Excepto un paciente de origen italiano y una paciente de origen alemán, 208 pacientes son españoles.

El origen regional de estos pacientes se refleja en el mapa adjunto.



BIOQUIMICA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

En todos los 243 casos de porfiria estudiados en este periodo de tiempo de cinco años, se ha practicado un "screening" de porfirinas, según las técnicas ya indicadas, en hematies, orina y heces, con determinación cuantitativa en todos aquellos casos en que el "screening" ha resultado positivo, lo cual ha permitido establecer el diagnóstico de los diferentes tipos de porfiria.

Concretándonos a la porfiria cutánea tarda, de la que hemos estudiado 210 casos, los resultados han sido los siguientes:

I) "Screening" de porfirinas

1- "Screening" de porfirinas en hematies, ha sido practicado en todos los pacientes con resultados constantemente negativos, lo cual demuestra que las cantidades de porfirinas intraeritrocitarias se hallan dentro de los límites de la normalidad, por lo que no se ha requerido la dosificación cuantitativa de porfirinas en los hematies.

2- "Screening" de porfirinas urinarias, se ha realizado en todos los casos, siendo el resultado positivo en el 100% de los pacientes, por lo que se ha procedido en todos ellos a la determinación cuantitativa de porfirinas urinarias.

3- "Screening" de porfirinas en heces, se ha practicado en los 210 pacientes con los siguientes resultados.

- Screening negativo en 88 pacientes
- Screening débilmente positivo en 62 pacientes.
- Screening francamente positivo en 60 pacientes.

Resumimos a continuación estos resultados.

"Screening" de porfirinas en la PCT

	<u>Nº</u>	<u>(-)</u>	<u>(+)</u>	<u>(++)</u>
Hematies	210	210	0	0
Orina	210	0	0	210
Heces	210	88	62	60

II. Determinación cuantitativa de porfirinas

1) Orina

Se ha realizado la determinación cuantitativa de porfirinas en 210 casos de pacientes afectados de porfiria cutánea tarda. Los resultados obtenidos, que son precisamente los que nos han permitido establecer el diagnóstico de la enfermedad, han sido los siguientes: (fig. 2, 3 y 4)

	<u>nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>	<u>normal</u>
Coproporfirina	210	410,3	296,6	de 0 a 280
Uroporfirina	210	3083,0	2085,9	de 0 a 40

Los resultados se expresan en $\mu\text{g}/24$ horas.

La determinación cuantitativa de porfobilinógeno y ácido deltaaminolevulínico no se ha realizado sistemáticamente en todos los casos. Solo se han determinado en aquellos casos en que el "screening" de porfirinas fecales positivo podía sugerir un diagnóstico diferencial con la porfiria variegata. Por este motivo, el estudio cuantitativo de PBG y ALA se ha realizado en 120 casos, y los resultados han sido los siguientes:

	<u>nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>	<u>normal</u>
PBG	120	0,105	0,05	de 0 a 0,2
ALA	120	0,230	0,12	de 0 a 0,5

Los resultados se expresan en $\text{mg}\%$.

2) Heces

A pesar de que los resultados del "screening" de porfirinas fecales reflejan que en un número importante de casos la cantidad de porfirinas excretada por las heces no es muy diferente de la normalidad, se ha intentado hacer la determinación cuantitativa de las mismas de forma sistemática en todos los pacientes, al menos en la primera visita, con la finalidad de realizar el diagnóstico diferencial con otros tipos de porfiria con toda seguridad. Por este motivo se ha podido realizar la dosificación de porfirinas fecales en 162 de nuestros pacientes en el momento de la primera visita. Los resultados obtenidos son los siguientes: (Fig. 5).

	<u>nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>	<u>normal</u>
Coproporfirina	162	81,4	56,7	de 0 a 50
Protoporfirina	162	94,89	65,2	de 0 a 113

Los resultados se expresan en $\mu\text{g/g}$ de heces secas.

De hecho son estos datos los que nos han permitido realizar el diagnóstico de porfiria cutánea tarda en este grupo de pacientes que estudiamos, y si referimos aquí estos resultados es con la finalidad de demostrar que estos pacientes se hallan afectados de porfiria cutánea tarda y no de otro tipo de porfiria.

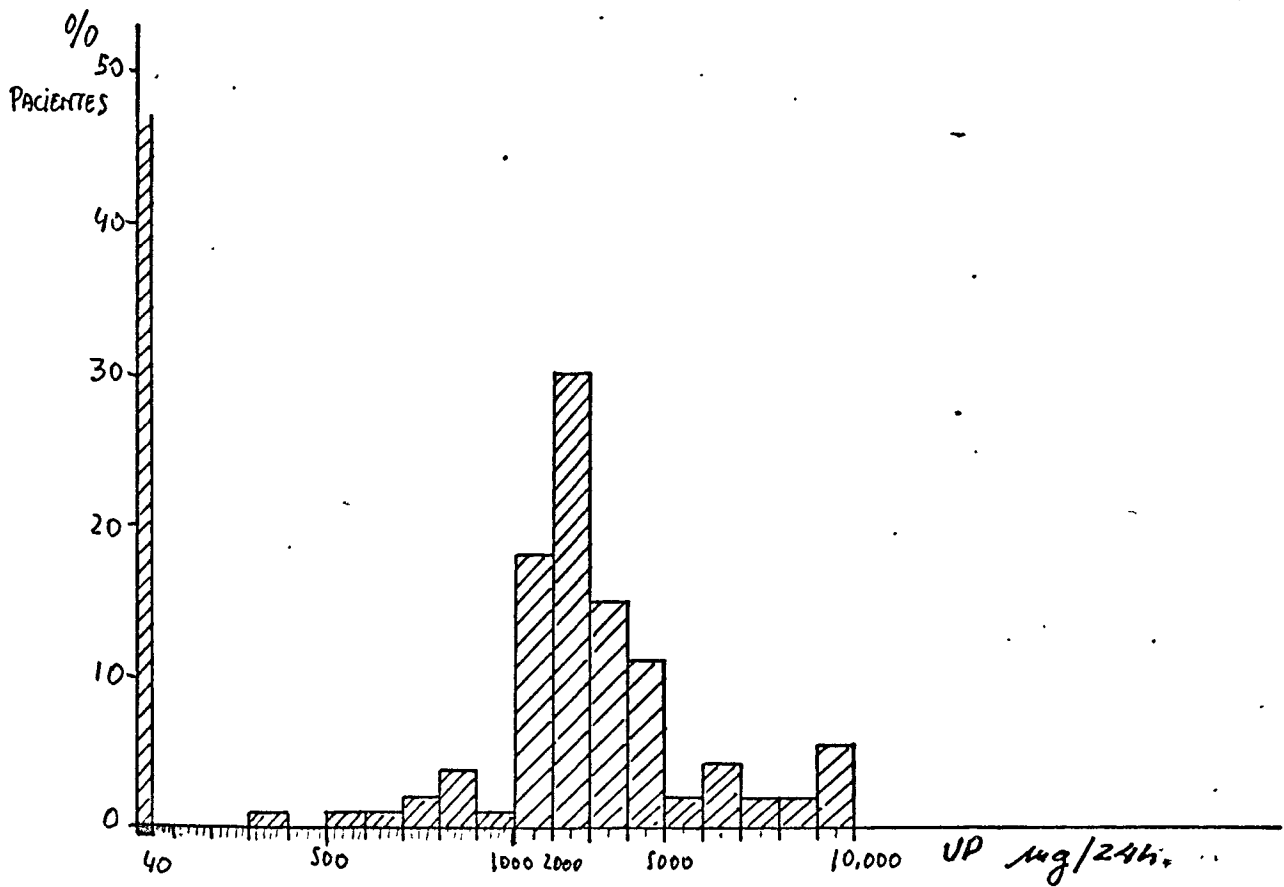
El diagnóstico de PCT desde el punto de vista bioquímico lo basamos:

- 1º -Elevada uroporfirinuria y moderada coproporfirinuria.
- 2º -Moderada excreción de porfirinas fecales, y de ellas predominio de la coproporfirina sobre la protoporfirina.
- 3º -Absoluta normalidad en la excreción de PBG y ALA por la orina.
- 4º -Absoluta normalidad en las porfirinas intraeritrocitarias.

Por lo que el grupo de pacientes por nosotros estudiado cumple todos y cada uno de estos cuatro requisitos bioquímicos que establecen el diagnóstico de porfiria cutánea tarda (PCT).

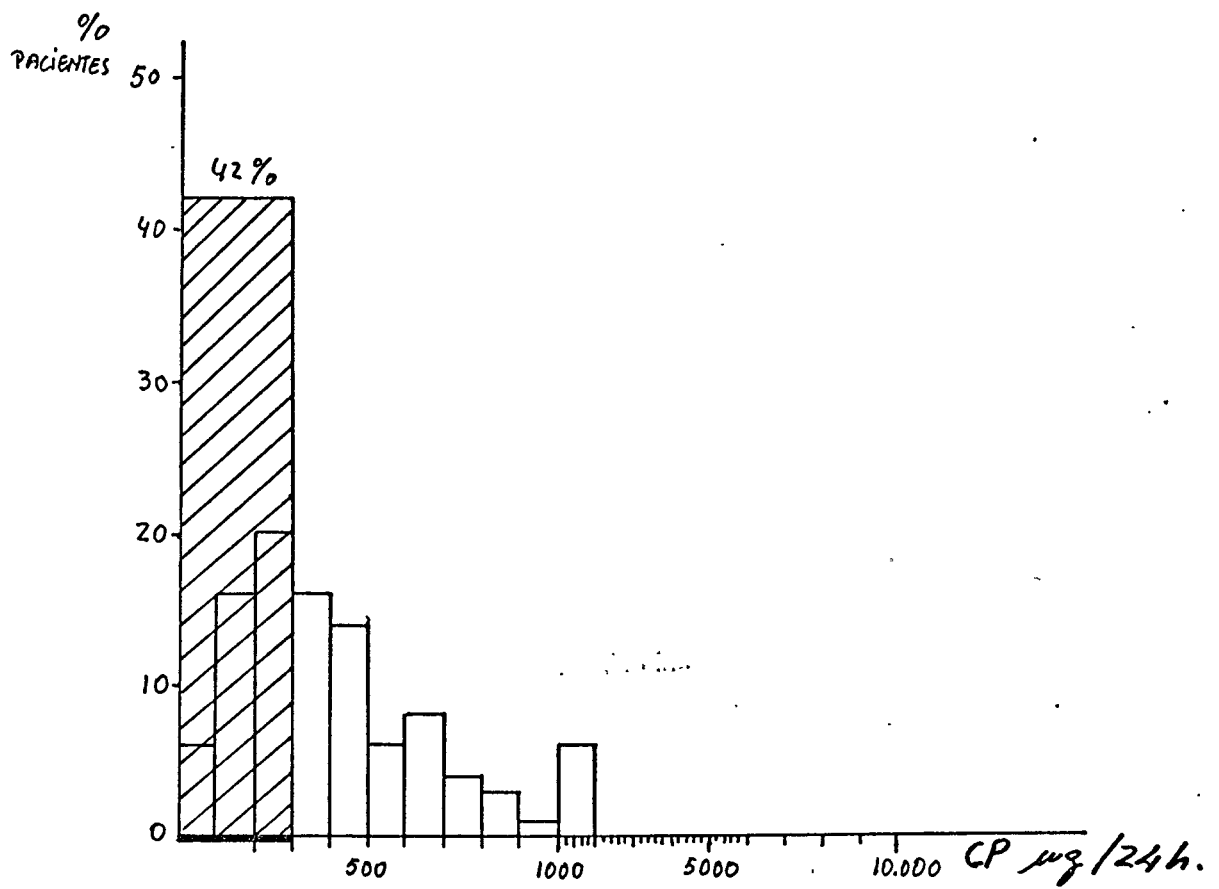
FIGURA N° 2

P.C.T.



ELIMINACION URINARIA DE PORFIRINAS
UROPORFIRINA.

FIGURA N° 3
P.C.T.



ELIMINACION URINARIA DE PORFIRINAS.
COPROPORFIRINA.

FIGURA N° 4

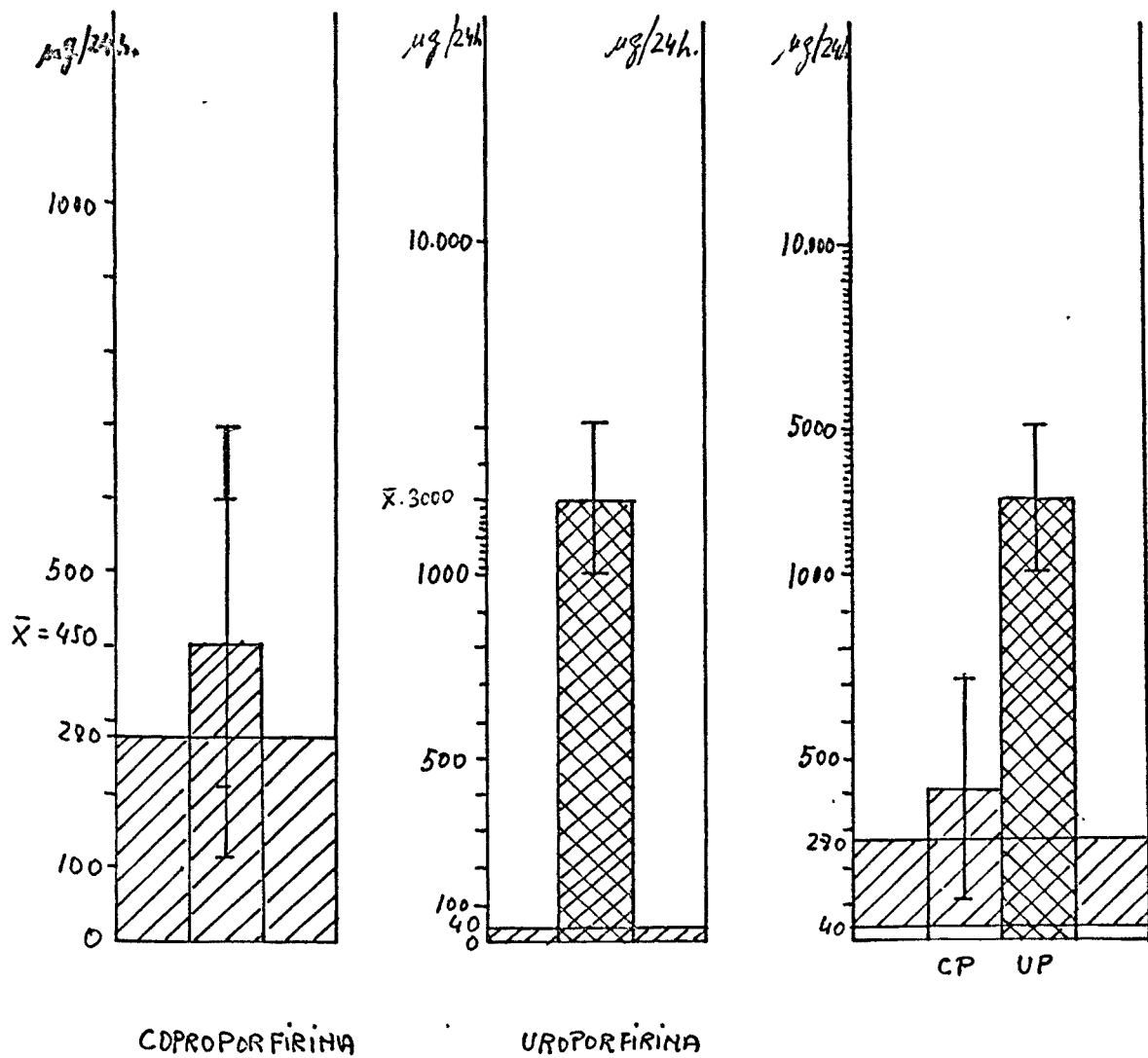
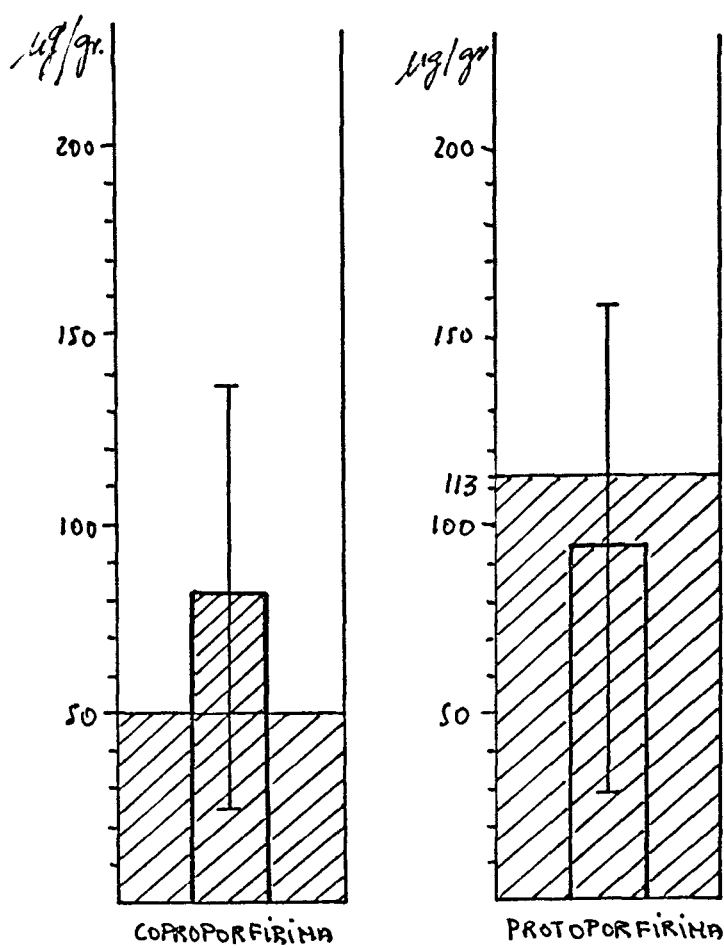
ELIMINACION URINARIA DE PORFIRINAS
P.C.T

FIGURA N° 5

ELIMINACION FECAL DE PORFIRINAS
P.C.T

V. MÉTODOS

I. HISTORIA CLINICA Y EXPLORACION GENERAL

a) Historia clínica

A todo paciente se le realiza una historia clínica según un protocolo, en la que se interroga con especial interés los siguientes puntos:

1) Grado de ingesta alcohólica, que se valora en gramos de etanol puro al día, y el cálculo se realiza según la siguiente fórmula:

$$\text{gr. etanol/día} = \frac{\text{cc bebida} \times (\%) \times 0'8}{100}$$

2) Tiempo de exposición solar y relación con la profesión. Se separan así dos grupos según que la exposición solar supere o no las 6 horas diarias.

3) Ingesta previa de medicamentos, con mención preferente a los considerados como porfirinógenos.

4) Antecedentes patológicos, interesando predominantemente la afectación hepática previa.

5) Antecedentes tóxicos, relacionados con la profesión.

b) Exploración física

Se presta especial atención a:

1) Exploración cutánea, basada especialmente en la búsqueda de:

- bullosis y fragilidad de zonas expuestas
- hipertrichosis
- hiperpigmentación
- elastosis solar crónica
- alopecia
- lesiones esclerodermiformes
- afectación ocular
- afectación ungueal

2) Exploración general, que destacará la presencia de hepato o esplenomegalia.

c) Analítica de rutina

Comprende hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, glucemia, pruebas de coagulación, nitrógeno uréico, colesterol, proteinograma, sideremia, índice de captación total y transferrina.

Se estudian específicamente las pruebas de funcionalismo hepático, que comprenden:

- transaminasa glutámico oxalacética (GOT)
- transaminasa gluámico pirúvica (GPT)
- gamma glutamil transpeptidasa (GGT)
- fosfatasa alcalina (FA)
- retención de bromosulfaleina (BSP)

Todos estos análisis han sido realizados en el Departamento de Bioquímica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

II. PUNCION - BIOPSIA HEPATICA

La biopsia hepática fue efectuada por punción percutánea transcostal, mediante una aguja Tru-cut (Laboratorio Travenol). Los especímenes obtenidos fueron fijados en formol neutro al 4%. Los cortes, de 4 micras de grosor, fueron teñidos con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, reticulina de Wilder y tinción para el hierro según el método de Perls, y examinados en un microscopio convencional.

En todos los casos se estableció una gradación semicuantitativa (de 0 a 3) de las siguientes lesiones: fibrosis, esteatosis, depósito de hemossiderina, inflamación portal y necrosis celular, y se estableció un diagnóstico global de la lesión histológica observada. Se aplicaron para ello los siguientes criterios:

Hepatitis crónica persistente: Cambios inflamatorios limitados a los espacios porta, sin alteración de la membrana limitante.

Hepatitis crónica activa: Fenómenos inflamatorios portales asociados a un grado variable de fibrosis periportal, y de necrosis celular de la membrana limitante. Según el grado de distorsión de la arquitectura hepática causada por la fibrosis se han clasificado en grados I y II.

(Estos criterios morfológicos están basados en la clasificación de las hepatitis crónicas discutida en la II Reunión de la Sociedad Europea para el estudio del Hígado; Groote y col., 1968).

Cirrosis hepática: Presencia de nódulos de regeneración rodeados por septos conectivos.

Lesiones no inflamatorias: Incluye aquellas biopsias que únicamente presentan fibrosis portal o hemosiderosis aislada.

III. TECNICAS DE ESTUDIO DE LAS PORFIRINAS

1) Técnicas cualitativas (o de screening)

Para detectar aumentos de porfirinas en los medios biológicos se han utilizado, como métodos cualitativos, las técnicas descritas por Rimington (1963), aplicadas en orina, sangre y heces:

a) Orina: Se mezclan en un tubo de ensayo 2 cc de orina, 5 gotas de ácido acético glacial y 0'5 cc de alcohol amílico. Después de agitar bien y de dejar reposar se separan dos capas. En la superior, que es la capa orgánica, se observa fluorescencia al ser iluminada por la luz de Wood si la cantidad de porfirinas supera los límites de la normalidad.

b) Sangre: Se mezclan con la ayuda de una varilla 4 gotas de sangre heparinizada con 2'5 cc. de una mezcla de acetato de etilo / ácido acético (3/1). Se centrifuga y se decanta el líquido sobre nadante a un tubo donde haya 0'5 cc. de ClH 3N. Agitar y centrifugar nuevamente. La fluorescencia en la capa inferior indica la existencia de porfirinas.

c) Heces: Se colocan 0'5 gr. de heces en un tubo, se añaden 0'5 cc. de ácido acético y se mezclan bien con una varilla. Se añaden 2 cc. de éter etílico y se completa la mezcla con la varilla. Centrifugar y decantar el líquido sobranadante en otro tubo, al que se añade 1 cc. de ClH al 5%. Se agita bien y se centrifuga de nuevo. La positividad del test se manifiesta por fluorescencia a la

luz de Wood en la fase inferior.

2) Técnicas de dosificación de porfirinas

a) Orina: El método de dosificación de las porfirinas urinarias está basado en el descrito por Holti y col. (1958).

Estos métodos de dosificación se basan en la extracción de las porfirinas por los solventes más específicos: la coproporfirina se extrae con éter etílico y la uroporfirina con acetato de etilo.

En un embudo de decantación se colocan 25 cc. de orina, 2'5 cc. de ácido acético glacial y 50 cc. de éter etílico. Después de una agitación intensa se deja reposar separándose dos fases. A la fase inferior, acuosa, se le realiza un nuevo lavado con éter etílico (50 cc.), y se reserva para una posterior extracción con acetato de etilo.

El éter etílico obtenido de las dos extracciones previas se lava dos veces con acetato sódico al 3%. Este acetato sódico se añade al resto de la orina guardado para la posterior extracción.

El éter se lava en primer lugar con 50 cc. de una solución de yodo al 0'005% (con la finalidad de oxidar todos los porfirinógenos) y posteriormente con 25 cc. de agua destilada.

Las coproporfirinas se extraen del éter con ClH al 5%, con sucesivas extracciones de 2 cc. cada una, hasta que no se observe fluorescencia en el ClH extraído.

La cantidad de ClH obtenida se dosifica (en cc.) y se reserva para su lectura con el espectofotómetro.

Del resto de orina, con acetato sódico al 3% se extraen las uroporfirinas por medio de acetato de etilo, con el que se realizan dos extracciones, después de acidificar la orina con ClH concentrado a pH 3'2.

Las porfirinas contenidas en el acetato de etilo se extraen también con ClH al 5%.

La concentración de coproporfirina y uroporfirina en las dos soluciones clorhídricas se calcula por la medida de la densidad óptica a longitudes de onda de 380, 420 y a la longitud correspondiente de la banda de Soret (402 nm para la CP y 405 nm para la UP) aplicando la siguiente fórmula:

$$2 D \text{ máx.} - (D_{430} + D_{380}) \times f \times \frac{V_1}{V_2} \times V_3 =$$

μg de porfirinas/orina 24 h.

V_1 = cc. de ClH fluorescente obtenido
 V_2 = cc. de orina tomada para realizar el análisis
 V_3 = cc. de orina de 24 horas
 $f = 0'837$ para las coproporfirinas
 $f = 0'832$ para las uroporfirinas
 $D_{m\acute{a}x.} = D_{402}$ para las coproporfirinas
 $D_{m\acute{a}x.} = D_{405}$ para las uroporfirinas

Para la lectura de la densidad óptica se ha utilizado un espectrofotómetro UVISPEC.

Determinación cuantitativa de PBG (porfobilinógeno) y ALA (ácido delta-aminolevulínico) en orina

Se realiza mediante cromatografía en columna según técnica de Laboratorios Bio-Rad.- Richmond (California).

El método se basa en el complejo coloreado, medible en el colorímetro, que forma el reactivo de Erlich (p-dimetilamino benzaldehido) con el grupo pirrólico de los precursores de las porfirinas.

b) Sangre: Las porfirinas en sangre se dosifican según la técnica descrita por Rimington y col. (1963) y se realiza de la forma siguiente:

Se extraen 10 cc. de sangre heparinizada, que se centrifugan a 3000 revoluciones durante media hora. Se desprecia el plasma y se añade suero fisiológico al paquete de células, sometiéndose a una nueva centrifugación.

Posteriormente el paquete celular se mezcla bien con 15 cc. de acetato de etilo/ ácido acético (3/1) con la ayuda de una varilla.

Esta mezcla se filtra y se lava dos veces con 10 cc. de acetato sódico saturado.

De esta mezcla de acetato de etilo - ácido acético se extraen completamente las porfirinas con ClH al 15%.

Por medio de acetato sódico anhidro se neutraliza la acidez de la solución clorhídrica y de ahí se extraen de nuevo las porfirinas con 50 cc. de éter etílico. Después de lavar el éter con agua destilada, se procede a la extracción de porfirinas con ClH al 0'1N, que recogerá la fracción correspondiente a la coproporfirina y posteriormente con ClH al 5% que extraerá la protoporfirina.

El cálculo de la concentración de porfirinas se realizará según la siguiente fórmula:

$$2D_{\max} - (D_{380} + D_{430}) \times f \times \frac{V_1}{V_2} \times 100 =$$

$$= \frac{\mu g \text{ porfirinas}}{100 \text{ cc. glóbulos rojos}}$$

f = 0'730 para las coproporfirinas

f = 1'226 para las protoporfirinas

D_{max} = D₄₀₂ para las coproporfirinas

D_{max} = D₄₀₉ para las protoporfirinas

c) Heces: La concentración de porfirinas en materias fecales se realiza según el método descrito por Rimington (1961):

Se mezclan de 150 a 300 mg de heces con 2 cc. de ácido acético glacial y se trituran con la ayuda de una varilla. Se añaden 20 cc. de éter etílico, se remueve bien y se centrifuga a 2000 revoluciones/minuto.

Se separa el líquido sobrenadante y se guarda en una probeta. La operación se repite hasta que el éter no sea fluorescente a la luz de Wood.

La cantidad de éter extraída se mida para el cálculo de la concentración de porfirinas.

Se lava el éter con yodo, con la finalidad de oxidar todos los porfirinógenos, añadiendo yodo en un volumen igual a la quinta parte del volumen de éter extraído. Posteriormente se lava con 25 cc. de agua destilada.

De este éter se extraerán las coproporfirinas con ClH 0'1N, y posteriormente las protoporfirinas con ClH al 5%.

A parte se toma una cantidad aproximada de heces de 500 mg. (heces húmedas), se pesan y se desecan a la estufa a 80° C, durante unas 2 horas hasta obtener un peso constante (heces secas).

La cantidad de porfirinas se determina por la fórmula:

$$2D_{\max} - (D_{430} + D_{380}) \times f \times \frac{V}{W_1} \times \frac{W_2}{W_3} \times 1000 =$$

$$= \mu\text{g porfirinas/gr. heces secas}$$

Siendo:

D_{\max} = D_{402} para las coproporfirinas

D_{\max} = D_{409} para las protoporfirinas

f = 0'730 para las coproporfirinas

f = 1'226 para las protoporfirinas

V = cc. de ClH fluorescente obtenidos en cada vaso

W_1 = mg. de heces de partida para realizar el análisis

W_2 = mg. de heces húmedas de las cuales se halla el extracto seco

W_3 = mg. de heces secas

3) Separación de porfirinas por cromatografía en capa fina

Se realizan según las técnicas de Smith (1975) por las que se consigue la separación y la subsiguiente cuantificación de los ésteres metílicos de las porfirinas.

A) Preparación de las porfirinas para la cromatografía

a) Porfirinas urinarias

Por cada litro de orina se añaden aproximadamente unos 25 gr. de talco, se agita bien y se deja en reposo durante una noche.



Luego se filtra en un Büchner apreciándose en el talco la fluorescencia de las porfirinas absorbidas, y se deja secar completamente.

Se eluyen las porfirinas del talco y se estirifican al mismo tiempo con 100 cc. de una mezcla de SO_4H_2 en metanol, al 5%, dejando reposar 24 horas. Se filtra en papel de filtro para separar el talco y se añaden 100 cc. de éter etílico y 100 cc. de agua destilada. Se añade al éter 50 cc. de acetato sódico al 3%, se agita, se deja reposar y se decanta el acetato. Posteriormente se extraen las porfirinas con ClH al 5%. Las extracciones con ClH se repiten hasta que ya no se observe fluorescencia en el mismo. Se añaden de 50 a 100 cc. de éter etílico, según la cantidad de ClH recogida.

Se despreja el ClH y se lava el éter dos veces con 50 cc. de agua destilada y después con 5 cc. de NH_3 0'2N. Se realizan nuevos lavados con 40 cc. de agua destilada y se va comprobando el pH de la misma, repitiendo la operación hasta que ésta alcance un pH de 6 a 7.

El éter que queda se evapora obteniéndose así un residuo seco de porfirinas totales.

b) Porfirinas fecales

Se toman aproximadamente 500 mg. de heces en un tubo extractor y se añaden 2 cc. de ácido acético glacial, triturando las heces con una varilla.

Se añaden unos 20 cc. de éter etílico, se agita durante un minuto se centrifuga al 2000 r.p.m. Se decanta el líquido sobrenadante observándose su fluorescencia, repitiendo la operación hasta que éter no sea fluorescente a la luz de Wood.

Las porfirinas se extraen del éter con ClH al 5%, mediante extracciones sucesivas hasta que no se aprecie fluorescencia en el ClH extraído.

El volumen total de ClH así obtenido se ajusta a pH 3,2 con acetato sódico saturado y se extraen las porfirinas con éter etílico.

Se evapora el éter etílico a sequedad y el residuo de porfirinas obtenido se esterifica con una mezcla de SO_4H_2 en metanol al 5%, procediéndose hasta el final del mismo modo a como se ha explicado para las porfirinas urinarias.

B) Cromatografía de porfirinas en capa fina silica-gel

Se disuelve el residuo antes obtenido en una pequeña cantidad de cloroformo y se aplica una banda sobre una placa de silica-gel 60 F₂₅₄ (merk) (20 x 20 cm. y de 0'2 mm. de grosor).

Se eluye en un tanque con la siguiente mezcla: Tolueno / acetato de etilo / alcohol etílico (80: 15: 3, V/V) (sistema A de Smith). La separación completa de porfirinas de 8, 7, 6, 5 y 4COOH se consigue aproximadamente en una hora y media.

C) Determinación cuantitativa del patrón de excreción de porfirinas

Una vez realizada la separación cromatográfica de porfirinas, se raspan las manchas fluorescentes, se eluyen con cloroformo y se determinan cuantitativamente por lectura de la densidad óptica en el espectrofotómetro.

IV. TRATAMIENTO

Hemos realizado el ensayo terapéutico de la PCT con cloroquina a dosis mínimas (200 mg/semanales).

El estudio se inició hace un año y en el momento actual 17 pacientes han sido tratados con cloroquina y seguidos por un periodo de 12 meses.

Para realizar un estudio comparativo escogemos al azar un grupo de 18 pacientes que habían sido tratados con ácido adenosín monofosfórico (AMP), entre los que siguieron el tratamiento continuamente durante un año y que por edad y sexo constituyen un grupo comparativo con los pacientes tratados con cloroquina.

Todos los pacientes, tanto los tratados con AMP como con cloroquina, ha sido escogidos dentro del grupo de los que ingerían más de 80 gr./etanol/día antes de iniciar el tratamiento. De estos pacientes, un determinado número de ellos, y siguiendo las indicaciones médicas, suspenden la ingesta de alcohol, mientras que otros persisten en ella, por lo que al expresar los resultados los subdividiremos en dos grupos según la ingesta de alcohol.

La pauta terapéutica ha sido la siguiente:

- 1) Acido adenosín monofosfórico 200 mg/día, via oral, administrado en forma de cápsulas de 50 ó 100 mg.

2) Cloroquina, en forma de sulfato, 130 mg., que corresponden a 100 mg de cloroquina base, administrados dos veces a la semana.

Las dos terapéuticas se han mantenido continuamente durante un año, siendo suspendida la terapéutica solo en aquellos casos en los que se alcanza previamente la remisión clínica y la normalización de la uroporfirinuria.

Se ha realizado un control bimensual, que incluye el aspecto clínico, la eliminación de porfirinas urinarias y los datos analíticos que reflejan el funcionalismo hepático. En 14 de los pacientes tratados con cloroquina se ha realizado un estudio cromatográfico de las porfirinas eliminadas por la orina antes y después del tratamiento.

Nueve de los pacientes tratados con cloroquina han sido sometidos a una revisión oftalmológica antes y después del tratamiento.

Expresamos los resultados obtenidos a los seis y a los doce meses de tratamiento, pues los consideramos suficientemente valorables e indicativos de los efectos terapéuticos de la cloroquina en la porfiria cutánea tarda.

VI. RESULTADOS

1. ESTUDIO CLINICO

1. ESTUDIO CLINICO1. Edad de inicio de la sintomatología clínica

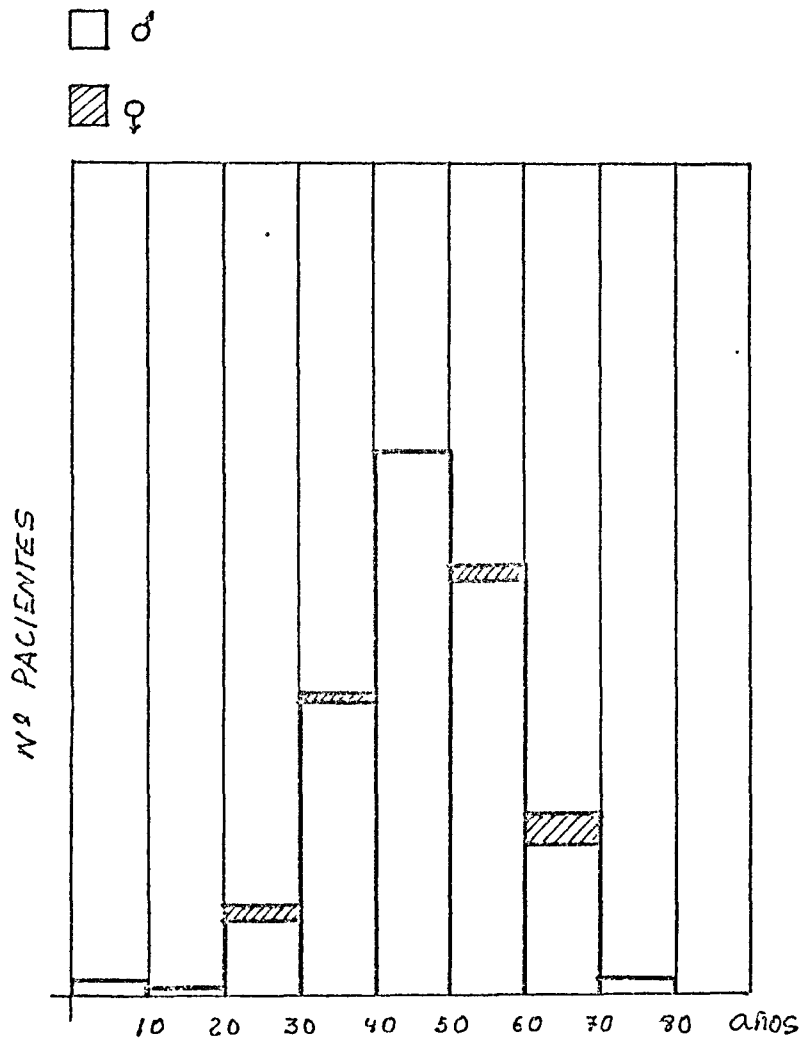
(Tabla nº 1)

<u>Años</u>	<u>Nº de pacientes</u>
0 -10	2 (0,95%)
11-20	1 (0,47%)
21-30	12 (5,71%)
31-40	40 (19,05%)
41-50	72 (34,28%)
51-60	57 (27,14%)
61-70	24 (11,43%)
71-80	<u>2</u> (0,95%)
	210

En la figura nº 6 reflejamos el inicio de la sintomatología clínica y su distribución por edades y sexo.

FIGURA N° 6

EDAD DE INICIO DE LA SINTOMATOLOGIA CLINICA



DISTRIBUCION POR EDADES Y SEXO

2. Antecedentes patológicos y asociación con otras enfermedades

A. Entre los antecedentes patológicos indicaremos solo aquellas enfermedades que destacan por su frecuencia.

(Tabla nº 2)

Hepatitis (ictericia).....	31	(15%)
Tuberculosis pulmonar.....	30	(14%)
Ulcus gastro-duodenal.....	21	(10%)
Diabetes melitus.....	18	(8%)
Paludismo.....	16	(7%)
Bronquitis crónica.....	18	(8%)
Litiasis renal.....	12	(5%)
Epilepsia.....	7	(3%)

B. Destacamos aquí aquellos casos en que la PCT se ha presentado simultáneamente con otras enfermedades. Aunque su asociación se considera casual y sin valor etiológico, lo indicamos aquí para caracterizar mejor nuestra serie de enfermos:

(Tabla nº 3)

PCT con espondiloartritis anquilopoyética	1 caso
PCT con esferocitosis hereditaria.....	1 caso
PCT con gammapatía monoclonal benigna....	2 casos
PCT con carcinoma de próstata.....	1 caso
PCT con carcinoma de laringe.....	4 casos
PCT con enfermedad de Hansen.....	1 caso

Es de resaltar que en nuestra serie no hay ningún paciente cuya enfermedad se asocie a lupus eritematoso ni a otras enfermedades autoinmunes.

3. Factores etiológicos

A. Antecedentes familiares de porfiria

Cinco de nuestros pacientes presentaban antecedentes familiares de un cuadro de bullosis en dorso de manos, muy sugestivo de porfiria, en alguno de sus parientes próximos. Los familiares de tres de ellos no han podido ser estudiados por nosotros, por lo cual el diagnóstico de porfiria no se ha podido confirmar.

El familiar del cuarto paciente (un hermano), pudo ser visitado por nosotros, y el diagnóstico de porfiria se confirmó por las determinaciones de porfirinas en orina y heces.

El familiar de la quinta paciente, también un hermano, había sido estudiado en nuestro servicio ocho años antes, siendo entonces diagnosticado de porfiria cutánea tarda.

Por lo que en nuestra serie el número de formas de PCT familiar es el siguiente:

(Tabla nº 4)

<u>Nº total enfermos</u>	<u>Nº formas familiares</u>	<u>%</u>
210	5	2,4

La edad de inicio de la sintomatología cutánea de la PCT en estas formas comprobadas:

(Tabla nº 5)

50-60 años	3 casos
61-70 "	1 caso
Sexo de las formas de PCT familiar:	
Masculino	3 casos
Femenino	1 caso

B. Relación de la porfiria cutánea tarda con la ingesta de alcohol.

El grado de ingesta de alcohol ha podido ser valorado en 208 de nuestros enfermos.

Hemos establecido tres grados según su cuantía:

- Grado 0: Ingesta de alcohol nula
 Grado 1: Ingesta de alcohol inferior a 80 gr/día de etanol puro (ingesta moderada)
 Grado 2: Ingesta superior a 80 gr/día de etanol puro (ingesta abusiva)

En nuestros pacientes el grado de ingesta de alcohol se distribuye de la forma siguiente:

(Tabla nº 6)

	<u>Nº de pacientes</u>	
Grado 0.....	12	(6%)
Grado 1.....	51	(24%)
Grado 2.....	<u>145</u>	(70%)
	208	

C. Ingesta de medicamentos.

Hemos valorado aquellos fármacos que por su carácter porfirinogénico o hepatotóxico podían jugar algún papel en el desarrollo de la enfermedad. Solo indicamos aquellos fármacos tomados continuamente durante un periodo superior a tres meses, y que estaban siendo ingeridos por los pacientes en el momento de la aparición de la sintomatología clínica de la porfiria cutánea tarda.

(Tabla 7)

Hidantoinas + barbitúricos.....	7 casos	
Antidiabéticos derivados de las sulfanilureas.....	8	"
Barbitúricos.....	5	"
Diacepinas.....	4	"
Anticonceptivos orales.....	4	"
Estrógenos.....	1	"
Terapéutica tuberculostática.....	2	"

La duración del tratamiento hasta el momento de aparición de la PCT es variable:

(Tabla 8)

Hidantoínas + barbitúricos...	30 a 2 años
Antidiabéticos sulfanilureas.	15 a 1 "
Barbitúricos.....	3 años
Anticonceptivos.....	2 "
Estrógenos.....	1 "
Tuberculostáticos.....	9 meses

4. Sintomatología dermatológica

Para facilitar el estudio de estos pacientes clasificamos la sintomatología cutánea en tres estadios:

Estadio I

- .Bullosis espontánea y traumática
- .Fragilidad de la piel

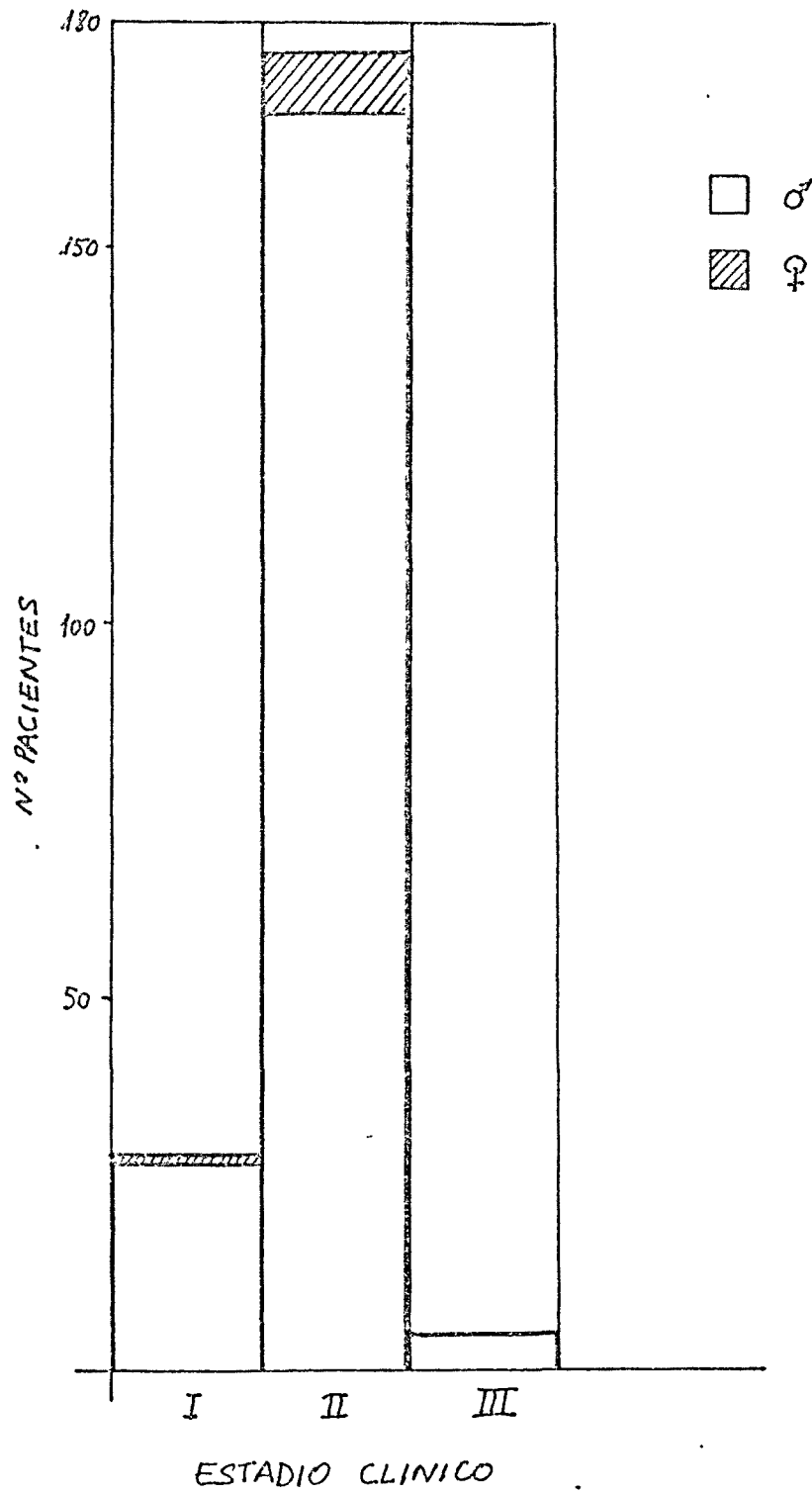
Estadio II

- .Bullosis espontánea y traumática
- .Fragilidad de la piel
- .Pigmentación cutánea
- .Hipertrichosis
- .Piel romboidal
- .Elastoidosis nodular a quistes y comedones

Estadio III

- .Bullosis espontánea y traumática
- .Fragilidad de la piel
- .Alopecia porfírica
- .Lesiones esclerodermiformes de la piel

FIGURA N° 7



La correspondencia de nuestros pacientes en cada uno de estos estadios (fig. nº 7) es la siguiente:

(Tabla nº 9)

	<u>Nº pacientes</u>	<u>%</u>
Estadio I	29	13,81%
Estadio II	176	83,81%
Estadio III	5	2,38%

5. Relación entre el tiempo de evolución de la sintomatología y el estadio clínico

(Tabla nº 10)

	<u>Nº</u>	<u>Estadio I</u>	<u>Estadio II</u>	<u>Estadio III</u>
< de 1 año	115	20 (17,39%)	93 (80,86%)	2 (1,73%)
1 a 3 años	51	5 (9,8%)	45 (88,23%)	1 (1,96%)
3 a 10 años	37	3 (8,11%)	33 (89,19%)	1 (2,70%)
> de 10 años	7	0	6 (85,71%)	1 (14,28%)

La diferenciación entre los grupos no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (método estadístico χ^2)

6. Relación entre la sintomatología dermatológica y la exposición solar

Si consideramos a aquellos pacientes que por su determinada profesión (agricultores, albañiles, marineros, pescadores, jardineros...) sufren exposiciones solares de duración superior a las 6 horas

diarias, observamos una determinada relación entre los signos cutáneos y la irradiación solar (fig. nº 8).

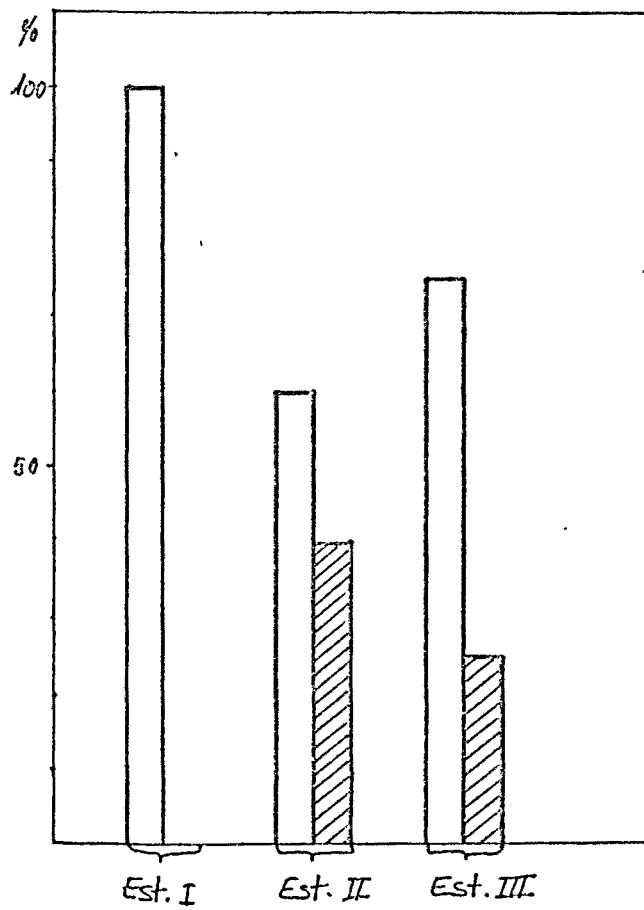
(Tabla nº 11)

	<u>Más de 6h/sol/día</u>		<u>Menos 6h/sol/día</u>	
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>
Estadio I (23)	0	0	23	100
Estadio II (165)	66	40,50	99	60
Estadio III (4)	1	25	3	75

La diferenciación entre los dos grupos (Estadio I y estadio II) es estadísticamente significativa ($\chi^2 = 13,9$ $p < 0,01$). El estadio III no tiene relación con la exposición solar.

FIGURA N° 8

□ -6 h.
▨ +6 h.



INFLUENCIA DE LA EXPOSICION SOLAR
SOBRE LAS LESIONES CUTANEAS

7. Afectación ocular

La mayoría de pacientes presentan una importante inyección conjuntival.

Destacamos el hallazgo de "escleromalacia perforans de Van der Hoeve" en tres pacientes, todos ellos con evolución esclerodermiforme de las lesiones cutáneas.

8. Presencia de contractura de Dupuytren

La contractura palmar de Dupuytren ha sido especialmente buscada en 154 pacientes afectados de porfiria cutánea tarda, detectándose su presencia en 39 de ellos. Todos los pacientes estudiados desde este

punto de vista son varones y la edad de todos ellos es superior a 30 años.

(Tabla nº 12)

<u>Nº pacientes</u>		<u>Presencia de contractura de D.</u>	
145		39 (26,9%)	
<u>Contractura de Dupuytren</u>			
<u>Unilateral</u>		<u>Bilateral</u>	
<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>
11	7,14	28	18,18

Relación entre la presencia de contractura de Dupuytren y el estadio clínico de la enfermedad cutánea:

(Tabla nº 13)

	<u>Contractura de Dupuytren</u>
Estadio I	1 caso
Estadio II	38 casos
Estadio III	0 casos

Relación entre la presencia de contractura de Dupuytren y el grado de ingesta de alcohol:

(Tabla nº 14)

	<u>Nº pac. afectados de c. de Dupuytren</u>
Grado 0	1 (2,6%)
Grado 1	10 (25,6%)
Grado 2	28 (71,8%)

La proporción observada es comparable al conjunto general de PCT, en relación con la ingesta de alcohol.

Datos analíticos en el momento de la 1ª visita

Referimos aquí datos analíticos generales, pero ponemos especial hincapié en aquellos datos que reflejan el funcionalismo hepático (GOT, GPT, GGT, FA, retención BSP, tiempo de protrombina) y el grado de siderosis (sideremia, índice de captación total y transferrina). (Figuras núms. 9 a 24):

(Tabla. nº 15 .)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>
GOT.....	100	73 mU/ml	33
GPT.....	100	94 mU/ml	48
GGT.....	100	119 mU/ml	94
F.A.....	100	90 mU/ml	34
Retención BSP 45m.	100	14 %	8
Tiempo protrombina	100	99,3 %	2,6
Sideremia.....	100	158 γ %	51
Indice de captación total.....	100	353 γ %	85
Transferrina.....	100	335 mg %	53
Glucemia basal....	100	108 mg %	33
Hematocrito.....	100	47 %	4
Hemoglobina	100	10 g/dl	2,3
		<u>16</u>	

FIGURA N° 9

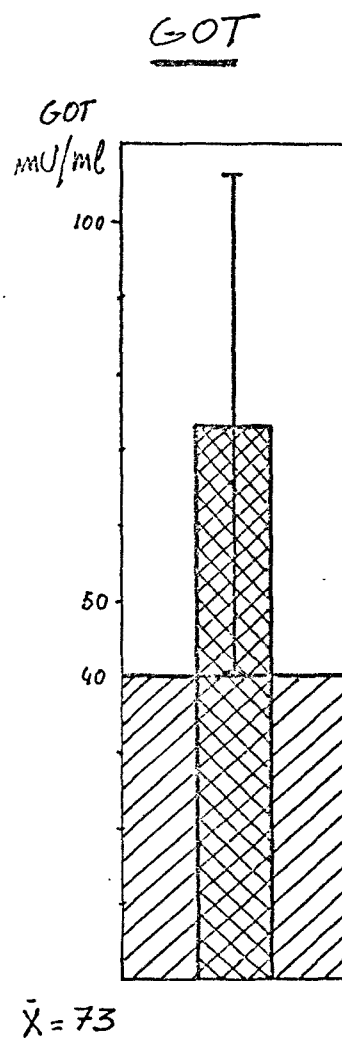


FIGURA Nº 10

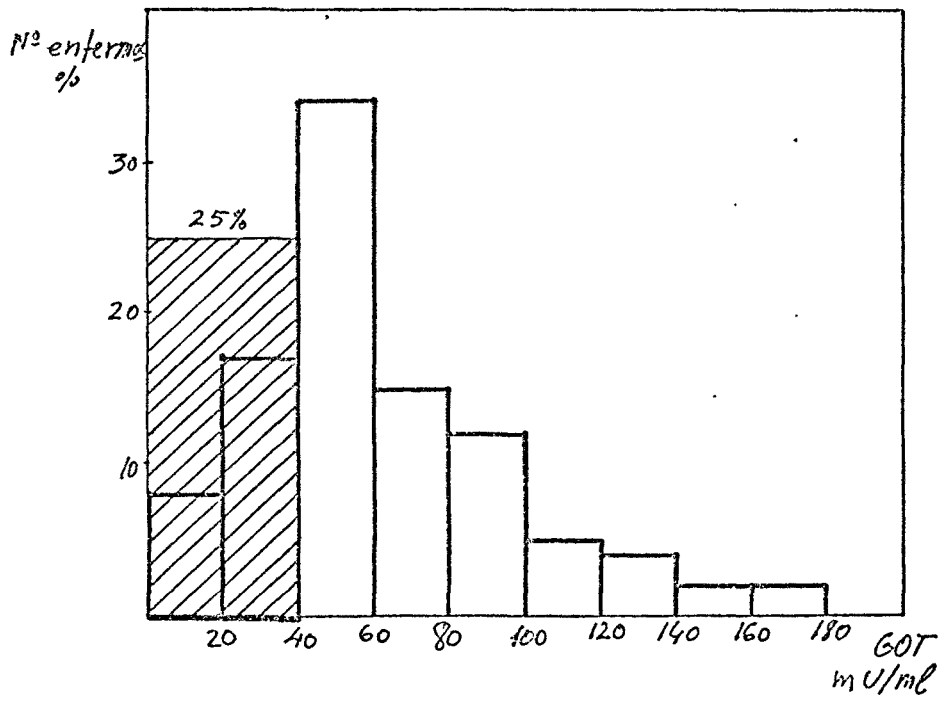
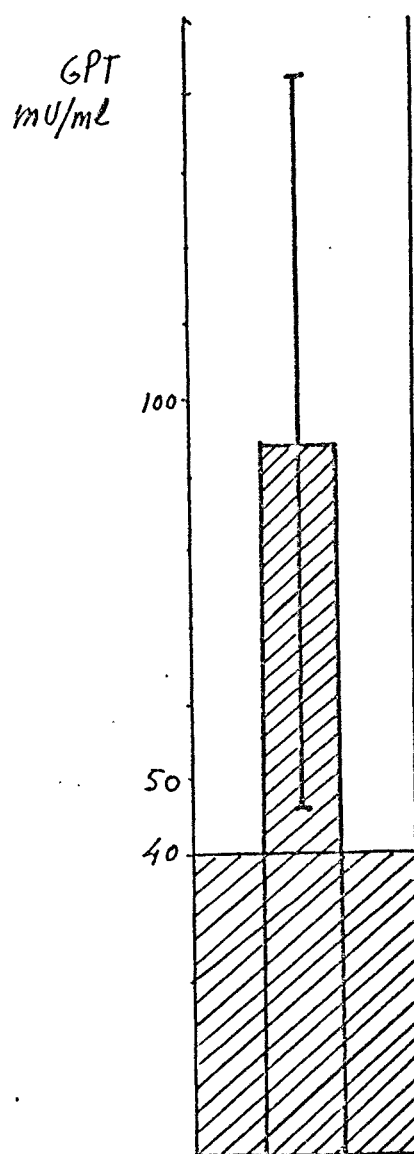


FIGURA N° AA



$$\bar{x} = 94$$
$$s =$$

FIGURA N° 12

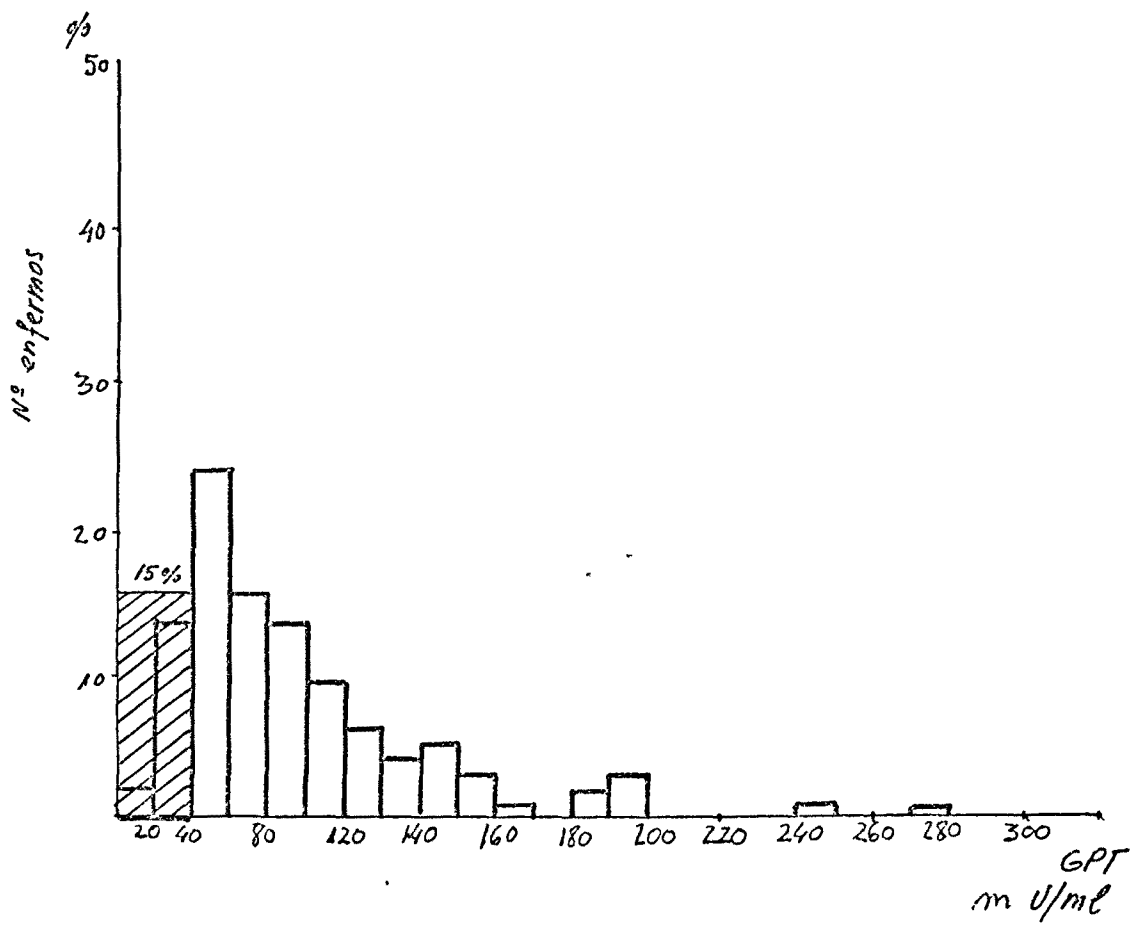
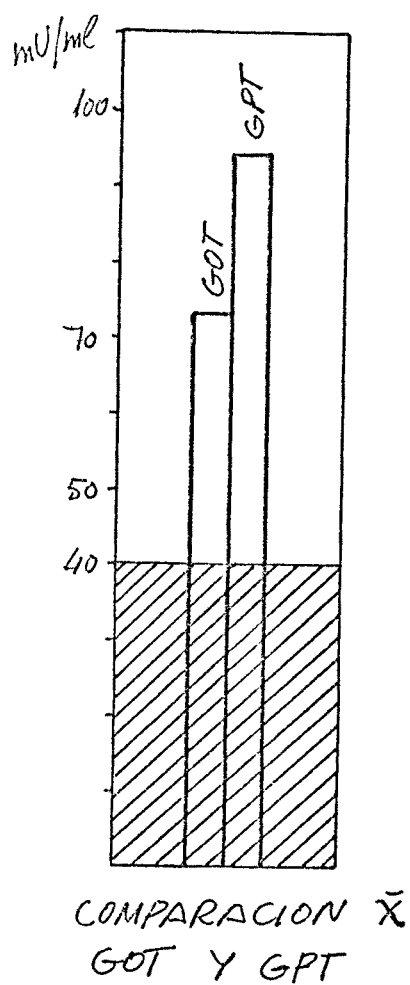
GPT

FIGURA N° 13



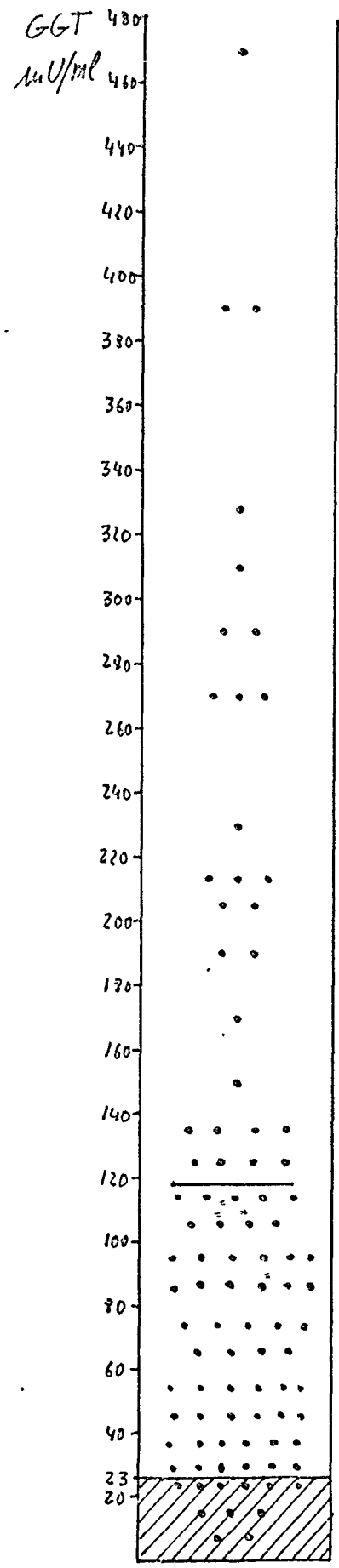


FIGURA N° 15

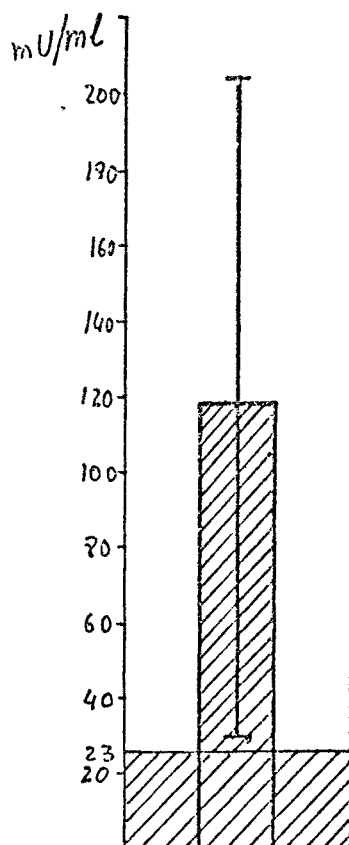
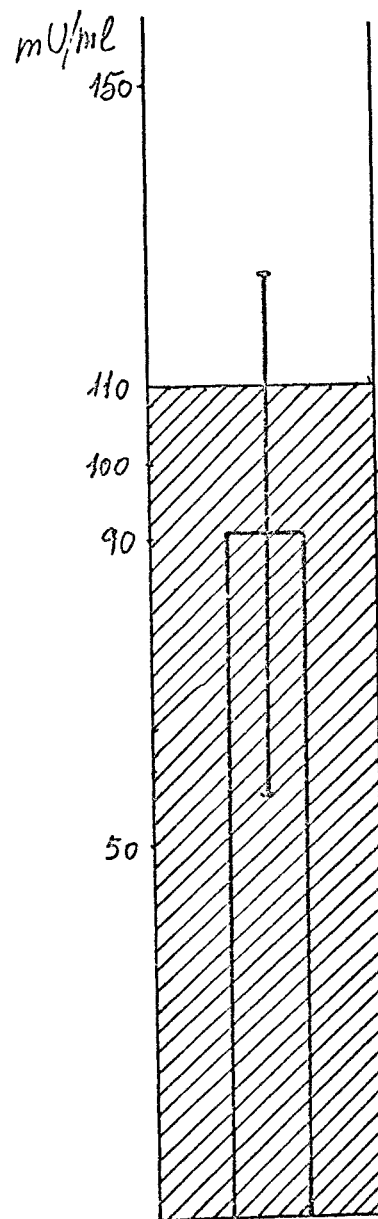
GGT. $\bar{X} = 119$
ds = 94

FIGURA N° 16

F.A.

$$\bar{X} = 90$$

$$s = 34$$

F. A.

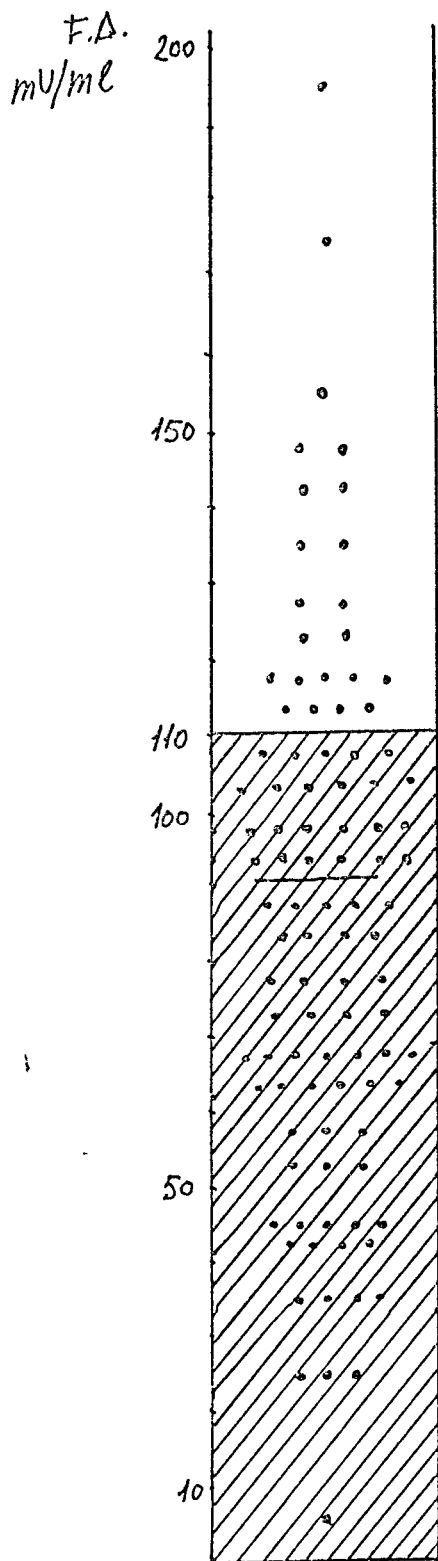


FIGURA N° 18

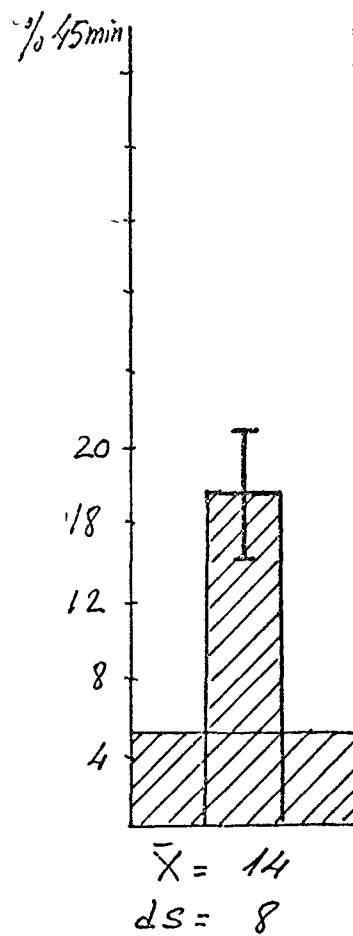
RETENCION
BSP

FIGURA N° 19

RETENCION BSP

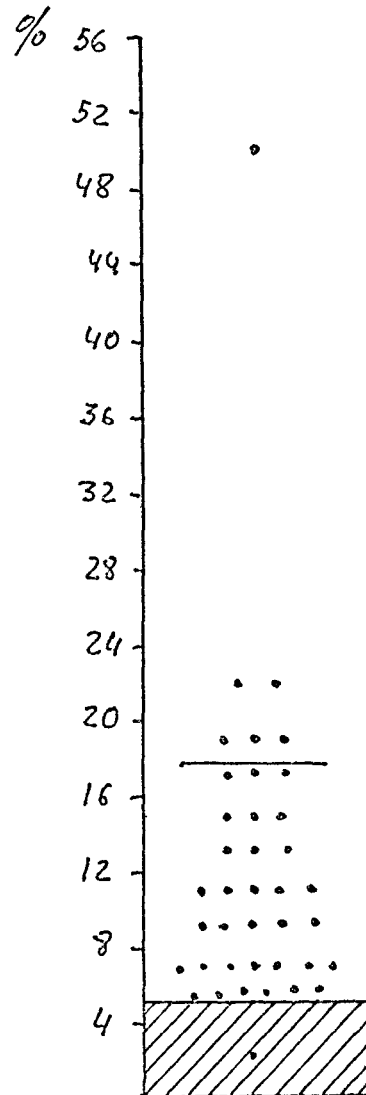
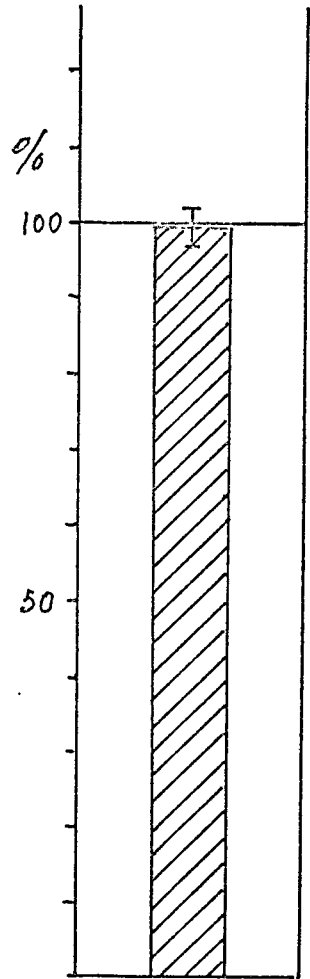


FIGURA N° 20

TIEMPO DE PROTROMBINA.

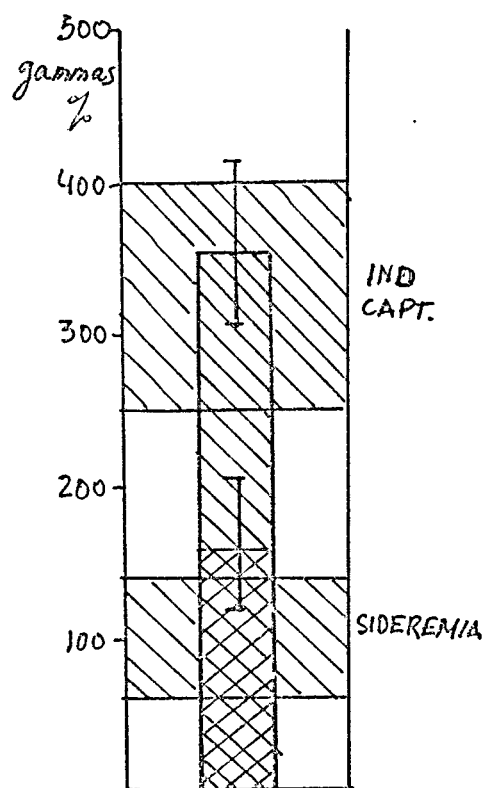


$\bar{X} = 99'3$
 $dS = 2'6$

FIGURA N° 21

SIDEREMIA E INDICE DE CAPTACION
DE HIERRO.

MEDIA (\bar{x}) ENCONTRADA EN NUESTROS PACIENTES



SIDEREMIA $\bar{x} = 158$

INDICE CAPTACION TOTAL

$\bar{x} = 353$

ds = 85

FIGURA Nº 22

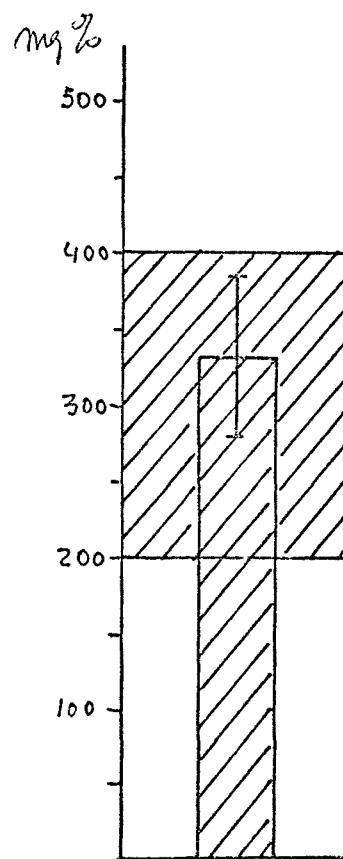
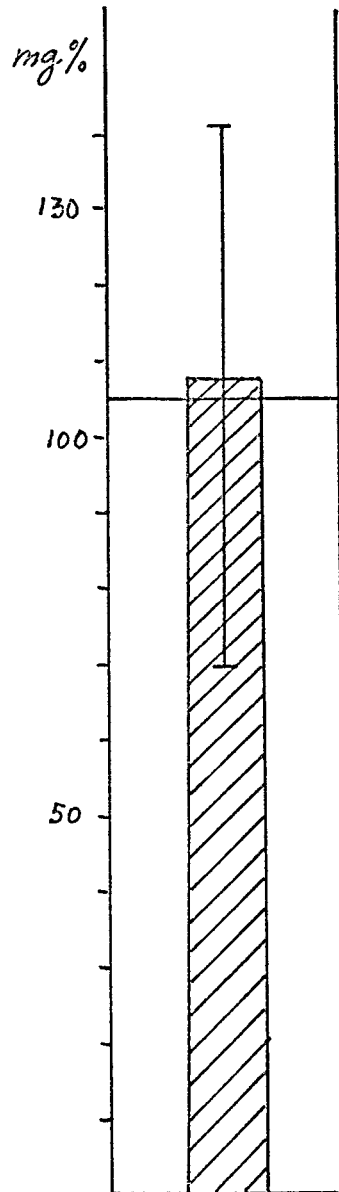
TRANSFERRINA $\bar{X} = 335$
 $ds = 53$

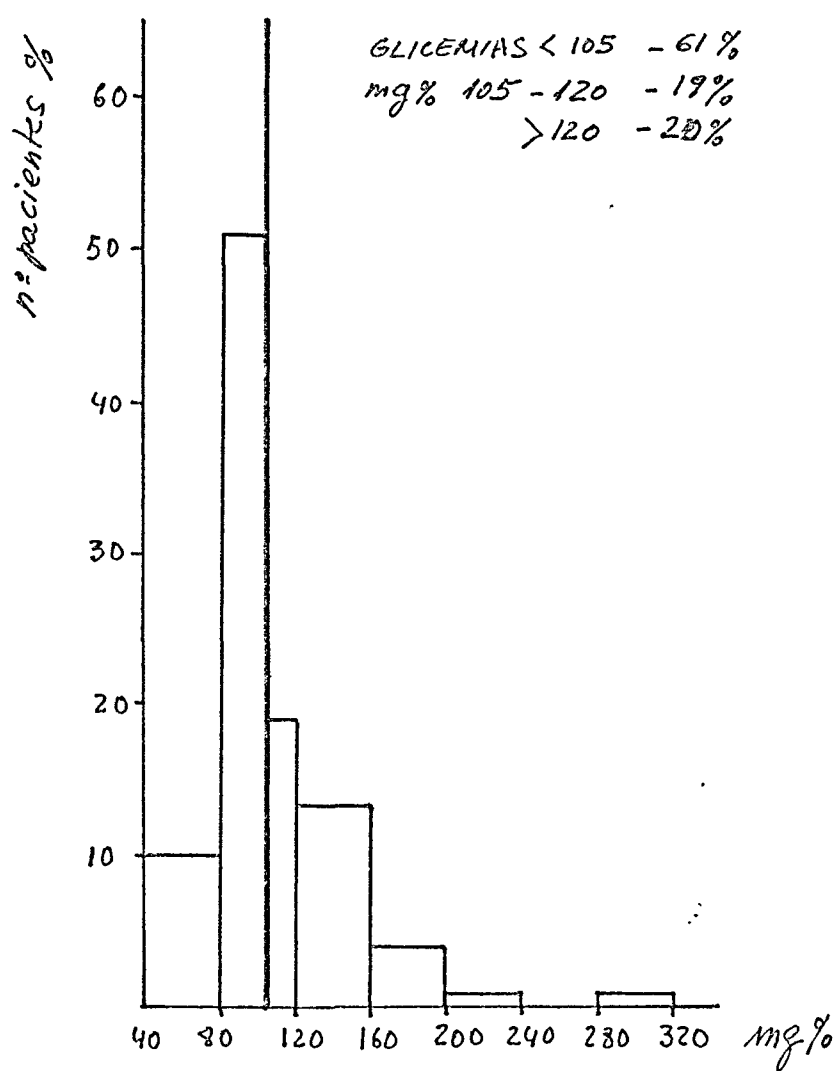
FIGURA N° 23
GLUCEMIA BASAL



$\bar{X} = 108$
 $s = 33$

FIGURA N° 24

GLUCEMIA BASAL



Análisis estadístico

1. En un intento de relacionar la intensidad de la alteración del metabolismo de las porfirinas (traducido por el grado de excreción urinaria de porfirinas) y la intensidad del daño hepático (GOT, GPT) o el grado de inducción enzimática que existe en los hepatocitos, se ha hecho una comprobación entre estos datos, por el método estadístico de regresión lineal según los mínimos cuadrados.

(Tabla nº 16)

Nº	GOT		UP orina		Signific. estad.	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	r	p
98	73	33	3088	2085'9	0'189	0'05(n,s)

Nº	GOT		CP orina		Signif. estad.	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	r	p
98	73	33	410'3	296'6	0'208	0'05 0'01

Nº	GPT		UP orina		Signif. estad.	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	r	p
98	94	48	3083	2085'9	0'116	0'05(n.s.)

Nº	GPT		CP orina		Signif. estad.	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	r	p
98	94	48	410'3	296'6	0'086	0'05(n.s.)

Nº	GGT		UP orina		Signif. estad.	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	r	p
89	119	94	3083	2085'9	0'075	0'05(n.s.)

Nº	GGT		CP orina		Signif. estadí.	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	r	p
89	119	94	410'3	296'6	0'076	0'05 (n.s.)

2. Relación entre estos datos analíticos y la ingesta de alcohol

Comparación entre las medias aritméticas (\bar{x}) y desviación standard (σ) de los diversos parámetros bioquímicos en los tres grados de ingesta de alcohol que hemos establecido.

(Tabla nº 17)

	Grado 0		Grado 1		Grado 2		signifi. estadís.
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	
GOT.....	66	40	65	30	78	40	p= n.s.
GPT.....	150	137	98	65	117	58	p= n.s.
GGT.....	76	47	112	114	139	60	p= n.s.
Sideremia	141	58	139	42	165	60	p= n.s.

El estudio comparativo se ha realizado por el método de la *ti* "student".

3. Relación entre el estadio clínico y la uroporfirina

Veamos la relación entre el estadio de las lesiones cutáneas y la eliminación de uroporfirinas por orina.

(Tabla nº 18)

	UROPORFIRINURIA			
	Nº	\bar{x}	σ	Signif. estadís.
Estadio I	28	2224'8	1234'9	p n.s.
Est. II	100	3271'6	233'3	p n.s.
Est. III	5	3930'0	3280'0	p n.s.

El estudio comparativo se ha realizado por el método de la *ti* "student".

2. HEPATOPATIA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

2. HEPATOPATIA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

En 79 de los 210 pacientes afectados de Porfiria Cutánea Tarda se ha practicado punción-biopsia hepática, con la finalidad de estudiar los cambios histológicos del hígado.

Biopsias practicadas:

-Sexo masculino	75
-Sexo femenino	<u>4</u>
Total	79 casos

Edad de los pacientes en el momento de realizar la biopsia:

(Tabla nº 19)

<	30 años.....	3
	31 - 40 "	7
	41 - 50 "	34
	51 - 60 "	23
>	60 "	12

Tiempo de evolución de la sintomatología cutánea de la enfermedad en el momento de realizar la biopsia:

(Tabla nº 20)

>	1 año.....	20
	De 1 a 3 años.....	54
<	3 "	5

Debe tenerse en cuenta que en 12 de estos pacientes la biopsia hepática no se realizó en el momento de la primera visita, sino después de 1-2 años de ser controlados.

Expresamos a continuación los resultados obtenidos.

1.- Cambios histológicos en el hígado de la PCT

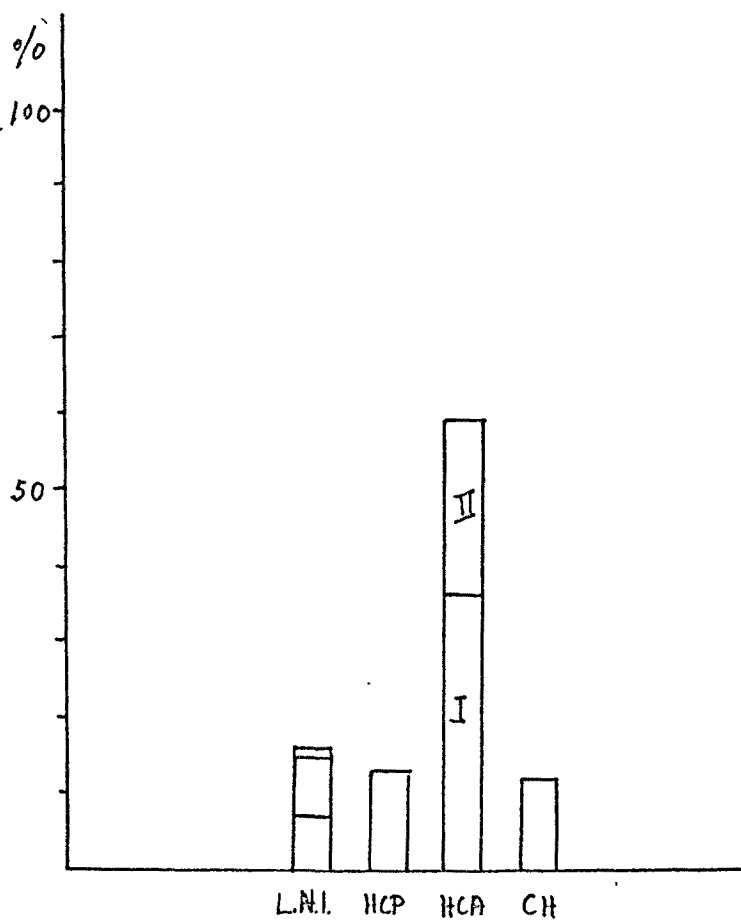
(Tabla nº 21)

A) <u>Diagnóstico anatomopatológico</u>	<u>nº pac.</u>	<u>%</u>
Hepatitis crónica persistente (HCP).....	10	13%
Hepatitis crónica activa (HCA) Tipo I.....	29	37%
Hepatitis crónica activa (HCA) Tipo II.....	18	23%
Cirrosis hepática (CH).....	9	12%
Cambios mínimos (+).....	1	1%
Fibrosis portal (+).....	6	7%
Hemosiderosis aislada (+).....	6	7%

(+) Por la naturaleza de las lesiones y el número reducido de pacientes afectados de ellas agruparemos estos tres diagnósticos bajo el nombre de "lesiones no inflamatorias (LNI)".

La frecuencia de cada uno de estos diagnósticos se refleja en la figura nº 25 .

FIGURA N° 25



DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS DEL HIGADO
DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

B) Hallazgos microscópicos en las piezas de biopsia

(Tabla nº 22)

Piezas examinadas	79
Fibrosis.....	66 (83%)
Inflamación.....	73 (92%)
Necrosis hepatocelular.....	74 (93%)
Esteatosis.....	45 (57%)
Siderosis.....	77 (98%)

C) Describiremos a continuación la intensidad de las lesiones anatomopatológicas en cada uno de los diagnósticos anatomopatológicos realizados (graduación de 0 a 3).

(Tabla nº 23)

Lesiones no inflamatorias. Nº de casos: 13

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Fibrosis	6 (46%)	5 (38%)	1 (8%)	1 (8%)
Inflamación	5 (38%)	8 (62%)	0 -	0 -
Necrosis	4 (31%)	7 (54%)	2 (15%)	0 -
Esteatosis	6 (46%)	5 (39%)	2 (15%)	0 -
Siderosis	1 (8%)	1 (8%)	3 (22%)	8 (62%)

(Tabla nº 24)

Hepatitis crónica persistente. Nº de casos: 10

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Fibrosis	6 (60%)	4 (40%)	0 -	0 -
Inflamación	0 -	4 (40%)	6 (60%)	0 -
Necrosis	0 -	9 (90%)	1 (10%)	0 -
Esteatosis	6 (60%)	4 (40%)	0 -	0 -
Siderosis	1 (10%)	2 (20%)	5 (50%)	2 (20%)

(Tabla nº 25)

Hepatitis crónica activa Tipo I. Nº de casos: 29

	<u>0</u>		<u>1</u>		<u>2</u>		<u>3</u>	
Fibrosis	0	-	22	(76%)	7	(24%)	0	-
Inflamación	0	-	7	(24%)	7	(65%)	3	(10%)
Necrosis	1	(3%)	15	(52%)	12	(42%)	1	(3%)
Esteatosis	12	(41%)	14	(48%)	2	(7%)	1	(4%)
Siderosis	0	-	5	(17%)	15	(52%)	9	(31%)

(Tabla nº 26)

Hepatitis crónica activa Tipo II. Nº de casos: 17

	<u>0</u>		<u>1</u>		<u>2</u>		<u>3</u>	
Fibrosis	0	-	1	(6%)	13	(72%)	4	(22%)
Inflamación	0	-	2	(11%)	12	(67%)	4	(22%)
Necrosis	0	-	8	(44%)	9	(50%)	1	(6%)
Esteatosis	6	(33%)	10	(56%)	1	(6%)	1	(6%)
Siderosis	1	(6%)	2	(11%)	12	(67%)	3	(16%)

(Tabla nº 27)

Cirrosis Hepática. Nº de casos: 9

	<u>0</u>		<u>1</u>		<u>2</u>		<u>3</u>	
Fibrosis	0	-	0	-	0	-	9	(100%)
Inflamación	0	-	1	(11%)	6	(67%)	2	(22%)
Necrosis	2	(22%)	3	(33%)	4	(45%)	0	-
Esteatosis	6	(67%)	2	(22%)	1	(11%)	0	-
Siderosis	0	-	5	(56%)	2	(22%)	2	(22%)

2.- Relación entre el grado de ingesta de alcohol y el tipo de lesión hepática

A) Tipo de enfermedad hepática según la ingesta de alcohol

En esta relación no se tienen en cuenta tres pacientes con antecedentes enólicos importantes, pero que en el momento de la biopsia hacía más de un año que no bebían alcohol.

(Tabla nº 28)

	Nº	LNI		HCP		HCA		C.H.	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Abstemios	4	0	0%	1	25%	2	50%	1	25%
Ingesta moderada (*)	21	6	28%	3	14%	9	44%	3	14%
Ingesta abusiva.....	51	6	12%	6	12%	35	68%	4	8%

(*) Menos de 80 gr/día de etanol puro.

La diferencia entre los grupos, mediante la prueba χ^2 de significación de muestras no es significativa. ($\chi^2 = 1.71$. $p > 0.4$).

B) Relación entre la ingesta de alcohol y el grado de siderosis hepática

(Tabla nº 29)

	0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Abstemios	0 -	1 (25%)	3 (75%)	0 -
Ingesta moderada	1 (5%)	7 (33%)	7 (33%)	6 (29%)
Ingesta abusiva	0 -	8 (17%)	24 (51%)	15 (32%)

La diferencia entre los grupos mediante la prueba de significación de muestras ($\chi^2 = 4'07$, $p = 0'35$) no es significativa.

3.- Relación con la edad y tiempo de evolución de la enfermedad

Relacionamos a continuación la lesión hepática desde el punto de vista anatomopatológico, con la edad del paciente y con el tiempo de evolución de los síntomas cutáneos de la PCT.

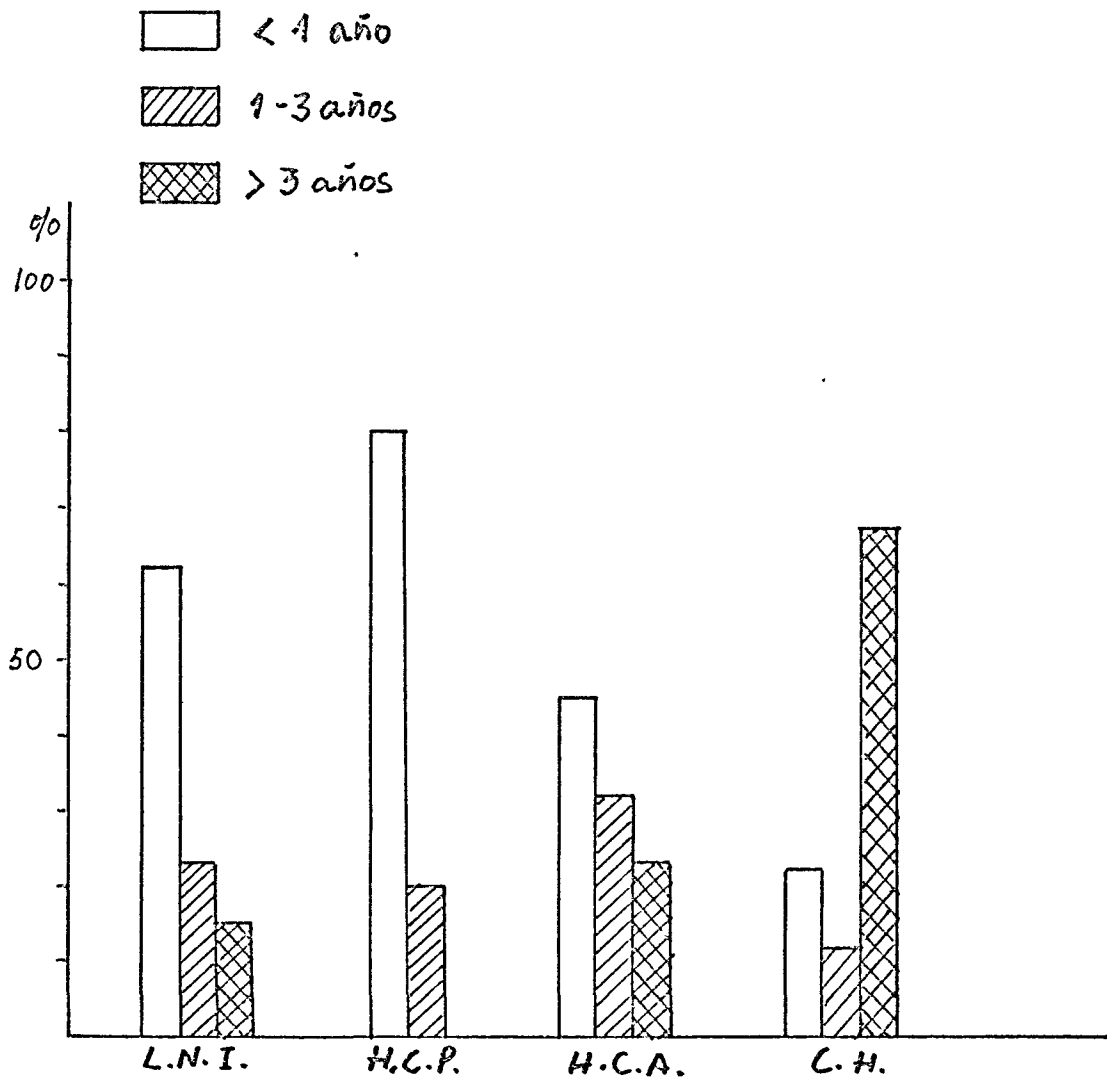
A) Influencia de la edad en el tipo de enfermedad hepática

(Tabla nº 30)

Edad en el momento de la biopsia (años)	Nº pac.	LNI	HCP	HCA	CH
> de 30	3	2 (67%)	1 (33%)	0 - 0	-
de 31 a 40	7	2 (67%)	0 -	5 (71%)	0 -
de 41 a 50	34	3 (9%)	6 (18%)	24 (70%)	3 (3%)
de 51 a 60	23	3 (13%)	2 (8%)	13 (57%)	5 (22%)
< de 60	12	3 (25%)	1 (8%)	5 (42%)	3 (25%)

La diferencia entre los grupos mediante la prueba χ^2 no es estadísticamente significativa, ($p > 0'05$).

FIGURA N° 25



RELACION DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA P.C.T.
CON LA ENFERMEDAD HEPATICA

B) Influencia del tiempo de evolución de la PCT en el tipo de enfermedad hepática

(Tabla nº 31)

	<u>Nº pac.</u>	<u>< de 1 año</u>	<u>1-3 años</u>	<u>> de 3 años</u>
LNI	13	8 (62%)	3 (23%)	2 (15%)
HCP	10	8 (80%)	2 (20%)	0 -
HCA	47	21 (45%)	15 (32%)	11 (23%)
CH	9	2 (22%)	1 (11%)	6 (67%)

La diferencia entre los grupos, mediante la prueba χ^2 de significación de muestras, es significativa. ($\chi^2 = 15'3$, $p < 0'05$) indicando que la gravedad de la hepatopatía se relaciona con la duración del trastorno del metabolismo de las porfirinas (fig. nº 25).

4.- Relación entre el estadio clínico cutáneo de la PCT y la naturaleza de la lesión hepática

(Tabla nº 32)

<u>Diagnóstico</u>	<u>Nº</u>	<u>Estadio I</u>	<u>Estadio II</u>	<u>Estadio III</u>
LNI	13	2 (15%)	11 (85%)	0 -
HCP	10	3 (30%)	7 (70%)	0 -
HCA	47	14 (30%)	31 (66%)	2 (4%)
CH	9	1 (11%)	5 (56%)	3 (33%)

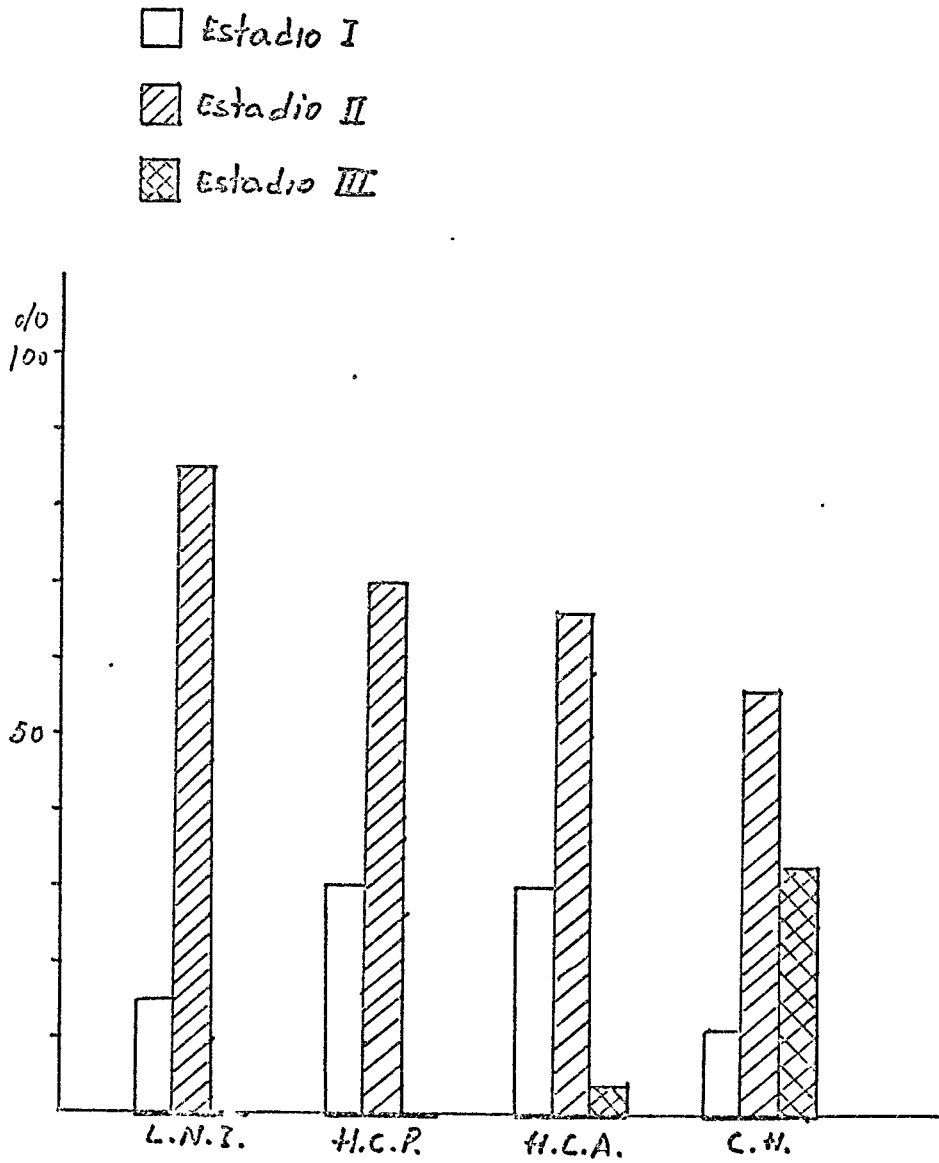
La diferencia entre los grupos de Estadio I y Estadio II no son significativas. En este cuadro solo destaca la relación entre el Estadio III (lesiones esclerodermiformes) y la gravedad de la lesión hepática (fig. nº 26).

La relación entre el estadio cutáneo III y la presencia de cirrosis hepática queda mejor reflejada en los siguientes cuadros, aunque el escaso número de pacientes pertenecientes a este estadio no nos permite extraer una conclusión definitiva, sí apuntamos estos hallazgos para una posterior comprobación con nuevos

casos (fig. nº 26).

(Tabla nº 33)

	<u>Nº</u>	<u>L.N.I</u>	<u>H.C.P.</u>	<u>H.C.A.</u>	<u>C.H.</u>
Estadio I	20	2(10%)	3 (15%)	14(70%)	1 (5%)
Estadio II	54	11(20%)	7 (13%)	31(57%)	5 (10%)
Estadio III	5	0 -	0 -	4(40%)	3 (60%)

FIGURA N^o 26

5.- Datos analíticos en el momento de la biopsia hepática

Indicamos la media (\bar{x}) y la desviación estándar (σ) de los diversos datos analíticos de cada paciente, según el tipo de lesión histológica hepática.

(Tabla nº 34)

a) Transaminasa gluámico-oxalacética (GOT) (mU/ml)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>
L.N.I.	13	48,6	<u>+21,2</u>
H.C.P.	10	60,4	<u>+23,3</u>
H.C.A.	47	80,4	<u>+43,9</u>
C.H.	8	51,8	<u>+29,9</u>

b) Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) (mU/ml)

(Tabla nº 35)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>
L.N.I.	13	69,8	<u>+49,1</u>
H.C.P.	10	80,7	<u>+49,8</u>
H.C.A.	47	116,3	<u>+84,6</u>
C.H.	8	57,9	<u>+34,6</u>

(Tabla nº 36)

c) Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT)(mU/ml)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>
L.N.I.	7	105,-	$\pm 158,-$
H.C.P.	7	116,2	$\pm 89,9$
H.C.A.	34	128,8	$\pm 124,6$
C.H.	6	80,1	$\pm 45,2$

(Tabla nº 37)

d) Retención de la bromosulfaleina (BSP)(% a los 45 minutos)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>
L.N.I.	9	6,4	$\pm 4,8$
H.C.P.	6	9,-	$\pm 4,8$
H.C.A.	35	11,6	$\pm 5,6$
C.H.	5	13,6	$\pm 6,7$

(Tabla nº 38)

e) Sideremia (γ)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>
L.N.I.	13	136,3	$\pm 39,6$
H.C.P.	10	152,8	$\pm 53,7$
H.C.A.	45	176,3	$\pm 60,-$
C.H.	7	112,1	$\pm 51,-$

(Tabla nº 39)

f) Coproporfirinuria ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>
L.N.I.	13	288,5	$\pm 229,-$
H.C.P.	10	340,-	$\pm 189,9$
H.C.A.	47	374,9	$\pm 282,3$
C.H.	9	317,7	$\pm 263,7$

(Tabla nº 40)

g) Uroporfirinuria ($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>σ</u>
L.N.I.	13	2719,9	$\pm 2674,-$
H.C.P.	10	3361,-	$\pm 1758,5$
H.C.A.	47	2689,4	$\pm 2145,9$
C.H.	9	1501,2	$\pm 990,-$

h) Antígeno Australia.

Se ha estudiado el antígeno Australia en 82 pacientes, con resultados positivos en 4 de ellos (5%).

De estos cuatro pacientes antígeno Australia positivos, se encuentra antecedente de hepatitis previa solo en uno de ellos.

i) Alfa-fetoproteína S.

Se ha estudiado en 50 casos, siendo en todos ellos negativa.

Debido a la gran variabilidad de las cifras dentro de cada tipo histológico las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas, sin embargo, observamos una cierta correlación entre el grado de lesión hepatocelular, supuesto por el tipo histológico, y las cifras de GOT y GPT, con un claro dominio de esta última. Las cifras de GGT se encuentran elevadas en todos los tipos histológicos, sin diferenciación estadística entre los cuatro grupos.

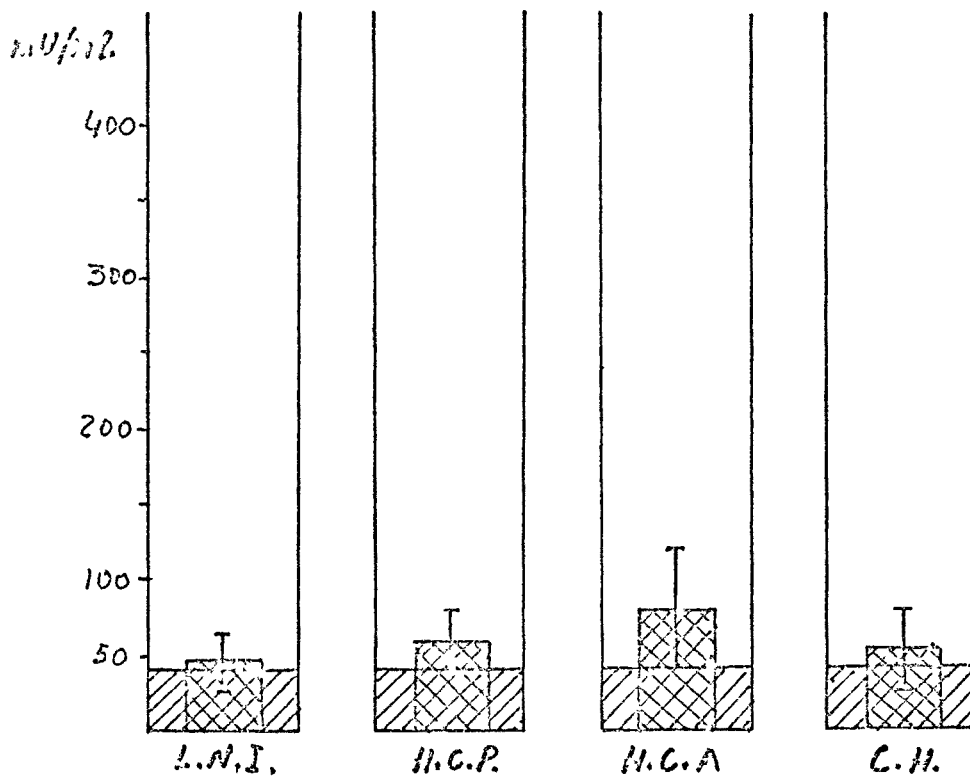
Las cifras de eliminación urinaria de coproporfirinas y uroporfirinas tampoco son estadísticamente diferenciables entre los cuatro grupos histológicos.

En los graficos nº 27 al nº 34 representamos estos datos.

G.O.T.

FIGURA N° 27

MEDIA Y DESVIACION STANDARD DE TRANSAMINASA
GLUTAMICO - OXALACETICA (GOT) EN CADA TIPO
HISTOLOGICO.



G.P.T

FIGURA N° 28
MEDIA Y DESVIACION STANDARD DE LA
TRANSAMINASA GLUTAMICO-PIRUVICA (G.P.T)
EN CADA TIPO HISTOLOGICO.

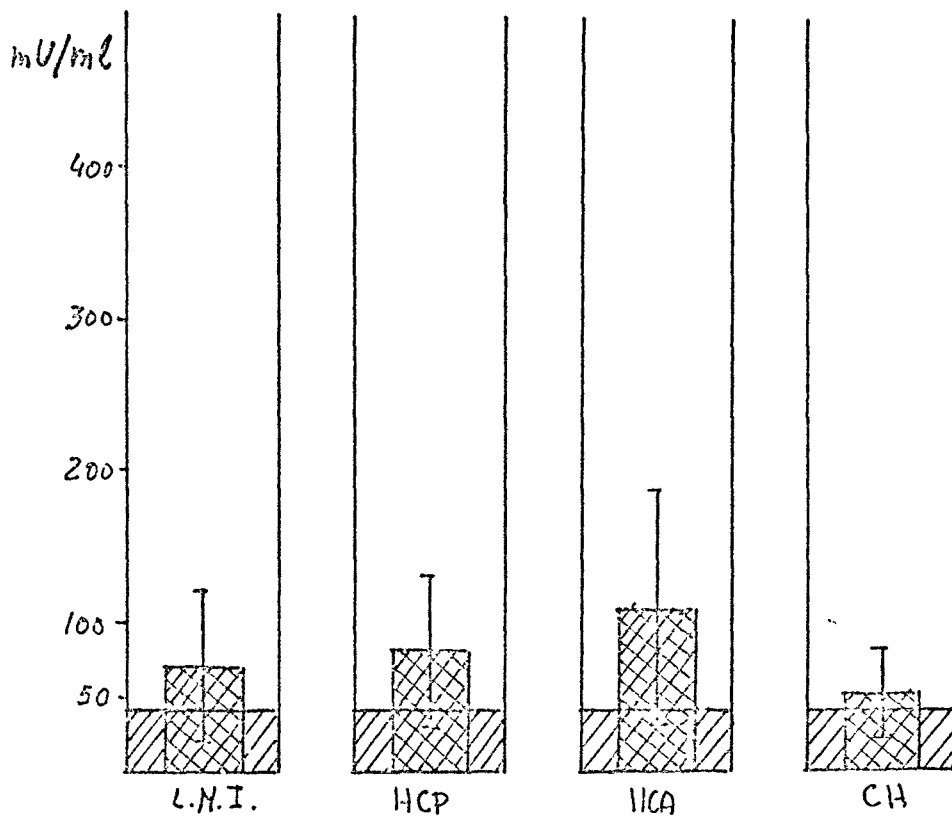
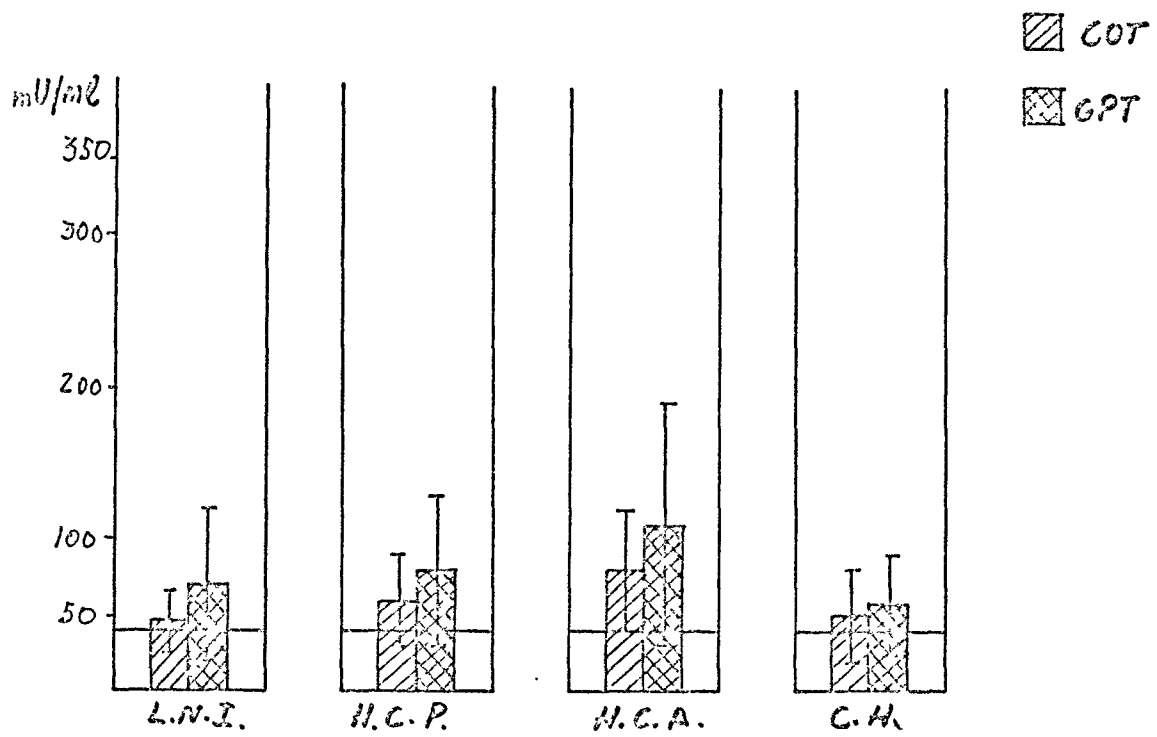


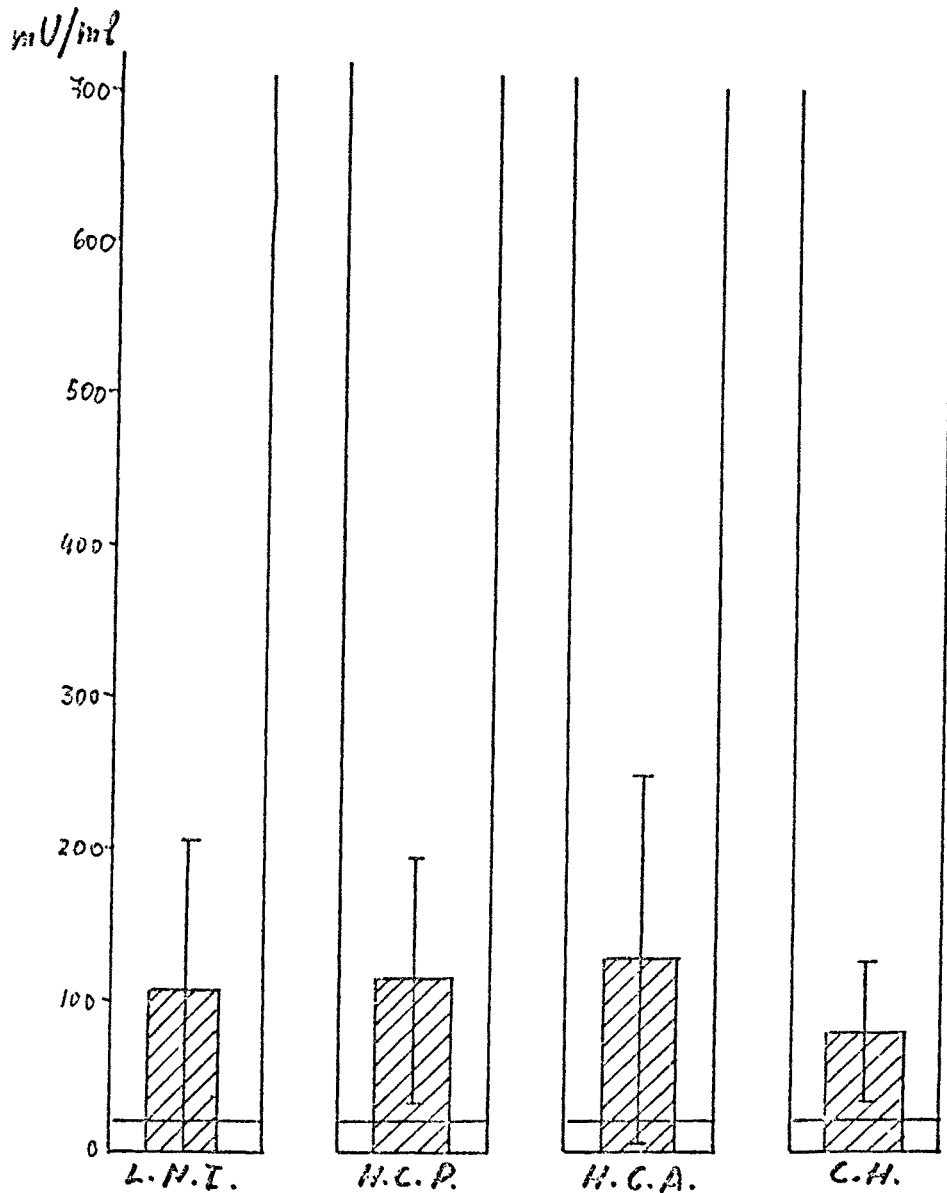
FIGURA N.º 29



COMPARACION ENTRE LA MEDIA DE GOT Y GPT

G. G. T.

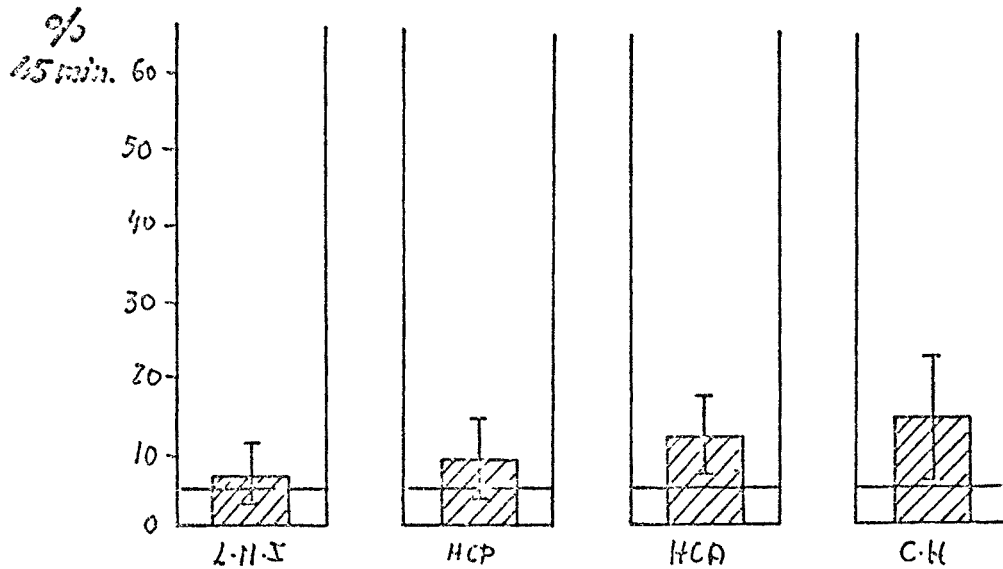
FIGURA N° 30



MEDIA Y DESVIACION STANDARD DE GAMMA-
GLUTAMIL-TRANSEPTIDASA (G.G.T.) EN CADA
TIPO HISTOLOGICO.

FIGURA Nº 39

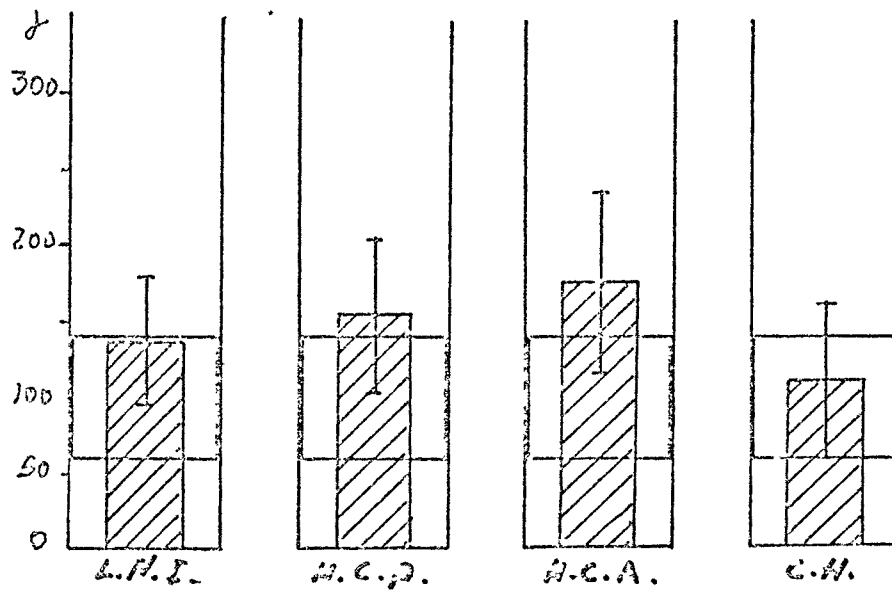
MEDIA Y DESVIACION STANDARD DE LA RETENCION DE LA BROMOSULFTELEINA A LOS 45 MIN. EN RELACION CON CADA GRUPO HISTOLOGICO.



RETENCION BSP (a los 45 minutos)

SIDEREMIA

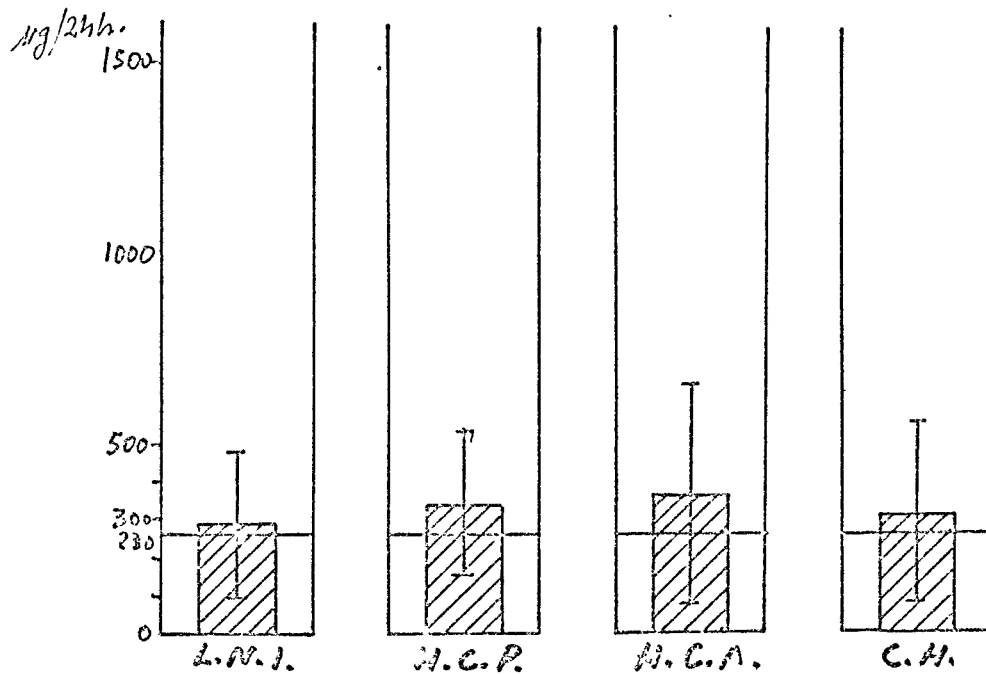
FIGURA N^o 32



MEDIA Y DESVIACION STANDARD DE LA SIDEREMIA EN CADA GRUPO HISTOLOGICO.

COPROPORFIRINURIA

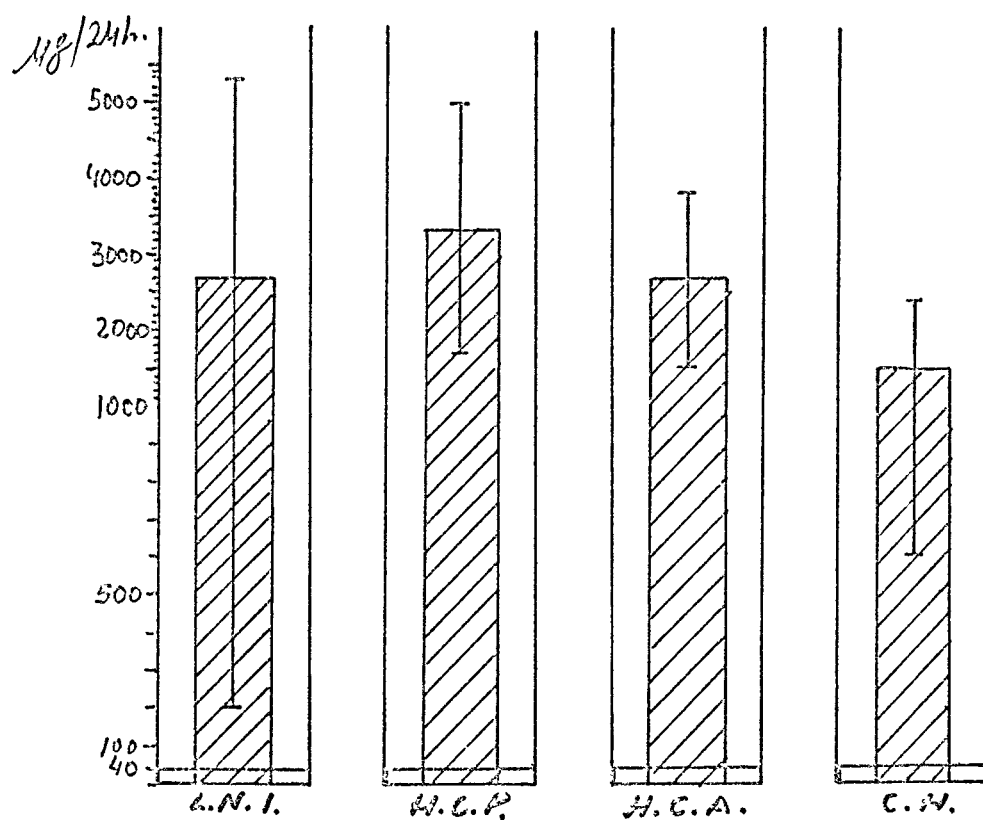
FIGURA N° 33



MEDIA Y DESVIACION STANDARD DE LA
COPROPORFIRINURIA EN CADA TIPO HISTOLOGICO

UROPORFIRINURIA

FIGURA N° 34



MEDIA Y DESVIACION STANDARD DE LA UROPORFIRINURIA
EN CADA TIPO HISTOLÓGICO

3. SEPARACION DE PORFIRINAS POR
CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

3. SEPARACION DE PORFIRINAS POR CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Las técnicas habituales de dosificación de porfirinas permiten separar en orina dos grupos, Up y Cp, y dos grupos más en heces, CP y PP. Sin embargo en cada uno de estos grupos, además de Up, Cp y PP se dosifican junto a ellas porfirinas intermedias de 7, 6 5 y 3 grupos carboxilos (D'Alessandro y Topi, 1970), que son inseparables entre sí por los medios de dosificación corrientes, que se fundamentan en la diferente solubilidad de las porfirinas en diversos medios. Así con la UP se dosifican las porfirinas de 7 y parte de 6 grupos carboxilos, con la CP se dosifican porfirinas de 5 y 6 grupos carboxilos, y con la PP se dosifican porfirinas de tres grupos carboxilos.

Por técnicas de separación cromatográfica, en capa fina, usando placas de sílica-gel, se ha obtenido la separación completa de las porfirinas, según el número de carboxilos que posee en su molécula. Por este método se ha podido determinar los patrones de eliminación de porfirinas en orina y heces en individuos normales, en pacientes afectados de porfiria cutánea tarda y en otros tipos de porfiria.

I. Patrón cromatográfico de las porfirinas eliminadas por la orina

1. Muestras control

Se ha estudiado el patrón urinario de eliminación de porfirinas en 10 muestras obtenidas en individuos que no estaban afectados de trastornos del metabolismo de las porfirinas, de hepatopatía, ni de lesiones cutáneas ocasionadas por fotosensibilidad.

Los resultados son los siguientes:

(Tabla nº41)	%	%	%	%	%
Control	UP	7COOH-P	6COOH-P	5COOH-P	CP
1	18,5	10,3	1,1	2,1	68,-
2	4,2	1,4	inap	1,1	93,3
3	18,4	5,6	inap	2,5	73,5
4	16,4	3,6	inap	2,6	77,4
5	1,7	inap	inap	1,1	97,2
6	1,-	inap	inap	inap	99,-
7	3,-	inap	inap	2,4	94,6
8	1,2	inap	inap	1,-	97,8
9	9,8	3,6	0,7	2,6	83,3
10	6,1	2,8	inap	3,3	87,8

No se ha detectado la presencia de Isocoproporfirina en ninguna de las muestras estudiadas.

Comparamos los resultados medios con los obtenidos por Smith (comunicación personal) en un muestreo de orinas obtenidas de individuos no porfíricos.

(Tabla nº 42)

	<u>Grupo control</u>	<u>Grupo de Smith</u>
Uroporfirina	8,03 ± 7,2	15,2%
7COOH-P	2,77 ± 3,2	3,4%
6COOH-P	0,26 ± 0,35	1,-%
5COOH-P	1,88 ± 0,9	1,6%
Coproporfirina	87,16 ± 11,1	78,8%

2. Porfiria Cutánea Tarda

Se ha determinado el patrón de eliminación urinaria de porfirinas en 79 pacientes afectados de Porfiria Cutánea Tarda.

Dado el elevado número de cromatografías realizadas no es posible exponer el resultado de cada una de ellas, por lo que referiremos las cifras medias y las desviaciones standard obtenidas en cada una de las porfirinas separadas.

(Tabla nº 43)

	<u>Nº</u>	<u>\bar{X}</u>	<u>σ</u>
Uroporfirina	79	48,8	12,63
7COOH-P	79	30,72	8,28
6COOH-P	79	5,45	4,42
5COOH-P	79	5,19	3,42
Iso-CP	41	0,84	1,2
Coproporfirina	79	10,04	8,8

Los resultados se expresan en % del total de porfirinas eliminadas por la orina.

La comparación entre los resultados obtenidos en la porfiria cutánea tarda y el grupo control es el siguiente:

(Tabla nº 44.)

	<u>PCT %</u>	<u>Control %</u>	<u>Sign. estadíst.</u>
Uroporfirina	48,8	8,03	$p < 0,0001$
7COOH-P	30,72	2,77	$p < 0,0001$
6COOH-P	5,45	0,26	$p < 0,0005$
5COOH-P	5,19	1,88	$p < 0,005$
Iso-CP	0,84	0	
Coproporfirina	10,04	87,16	$p < 0,0001$

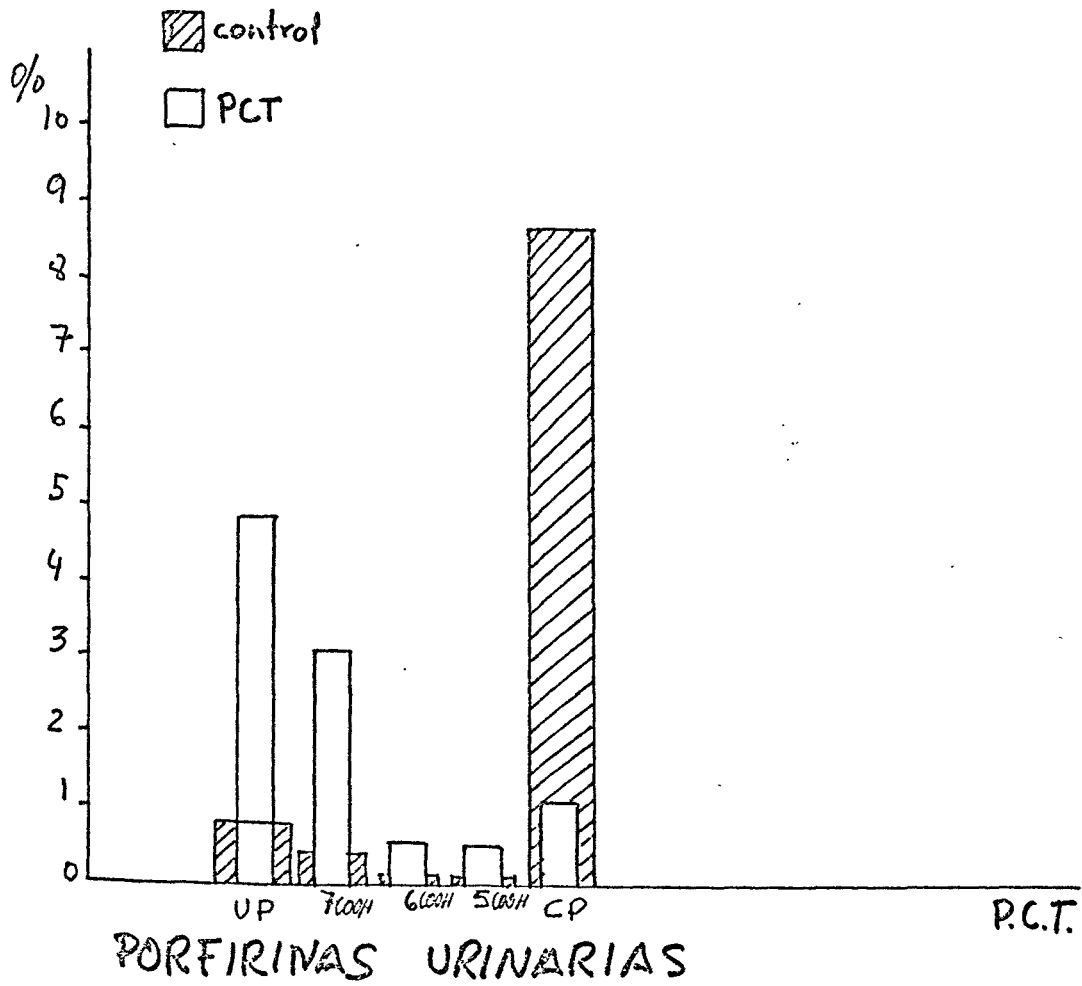
El cálculo estadístico se ha realizado por el método de la t_1 de "student".

Las diferencias en la eliminación de las diferentes porfirinas entre la PCT y el grupo control son estadísticamente significativas, observándose en la PCT un predominio en la eliminación de UP y porfirinas intermedias de 7, 6 y 5 COOH, con un claro predominio en la eliminación de porfirina de 7 grupos COOH.

La isocoproporfirina no se ha detectado en ninguna muestra control, y sí en 41 de las muestras urinarias de pacientes afectados de PCT, aunque en cantidad mínima ($\bar{x} = 0,84 \pm 1,2$).

Reflejamos estos datos en la figura nº 35.

FIGURA N° 35



Comparación entre los patrones cromatográficos de las porfirinas urinarias obtenidos por nosotros y los obtenidos por Smith (comunicación personal):

(Tabla nº 45)	PCT estudiada en <u>Barcelona</u>	PCT estudiada en <u>Cardif</u>
Uroporfirina	48,8 ± 12,63	63,0
7COOH-P	30,72 ± 8,28	27,7
6COOH-P	5,45 ± 4,42	3,1
5COOH-P	5,19 ± 3,42	3,5
Iso-CP	0,84	0,3
Coproporfirina	10,04 ± 8,8	2,4

3. Otros tipos de porfiria

Hemos podido estudiar el patrón cromatográfico de las porfirinas eliminadas por la orina en los siguientes pacientes:

Porfiria aguda intermitente.....	2 casos
Porfiria Variegata:.....	5 "
Coproporfiria hereditaria.....	1 "
Porfiria eritropoyética congénita	1 "
Porfirias no clasificadas.....	<u>4 "</u>
Total	13 casos

Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

1) Porfiria aguda intermitente (2 casos)(PAI)

(Tabla nº 46)	
	<u>%</u>
Uroporfirina	67,05 ± 31,4
7COOH-P	1,3 ± 1,6
6COOH-P	16,6 ± 21,6
5COOH-P	3,1 ± 1,8
Coproporfirina	12,1 ± 6,5

La figura nº 36 refleja el patrón cromatográfico de la PAI en relación con el grupo control.

2) Porfiria variegata (5 casos)

(Tabla nº 47)	
	<u>%</u>
Uroporfirina	7,52 ± 6,9
7COOH-P	2,5 ± 4,4
6COOH-P	1,2 ± 0,8
5COOH-P	5,9 ± 3,6
Iso-CP	0,3 (un caso)
Coproporfirina	82,7 ± 11,-

La figura nº 37 refleja el patrón cromatográfico de la porfiria variegata en relación al grupo control.

3) Coproporfiria hereditaria (CPH)(1 caso)

(Tabla nº 48)	
	<u>%</u>
Uroporfirina	4,2
7COOH-P	0,1
6COOH-P	0,7
5COOH-P	2,-
Coproporfirina	94,1

El patrón cromatográfico de la CPH en relación con el grupo control se expresa en la figura nº 38.

4) Porfiria eritropoyética congénita (PEC)
(1 caso).

(Tabla nº 49)	
	<u>%</u>
Uroporfirina	9,9
7COOH-P	1,7
6COOH-P	2,6
5COOH-P	26,7
Coproporfirina	59,-

La relación entre el patrón cromatográfico de porfirinas urinarias de la PEC en relación con el grupo control se expresa en la figura nº 39 .

FIGURA N° 36

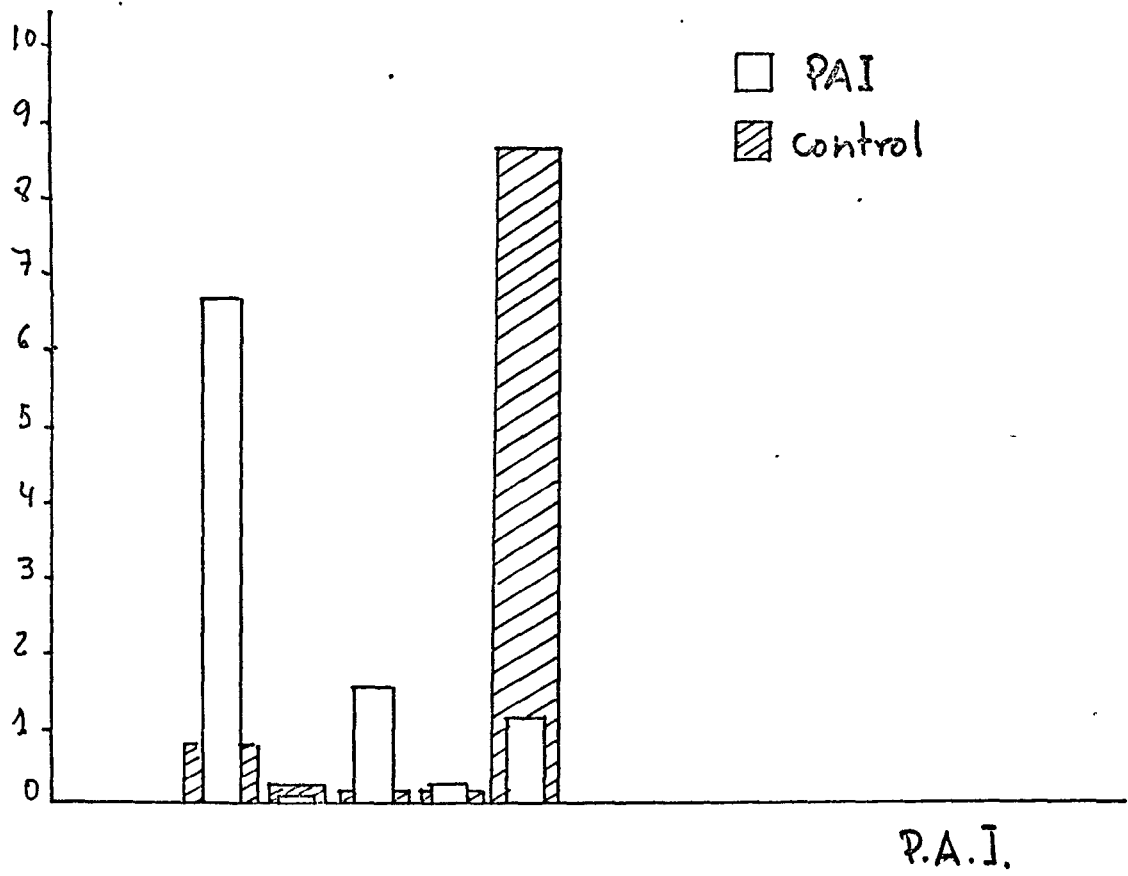
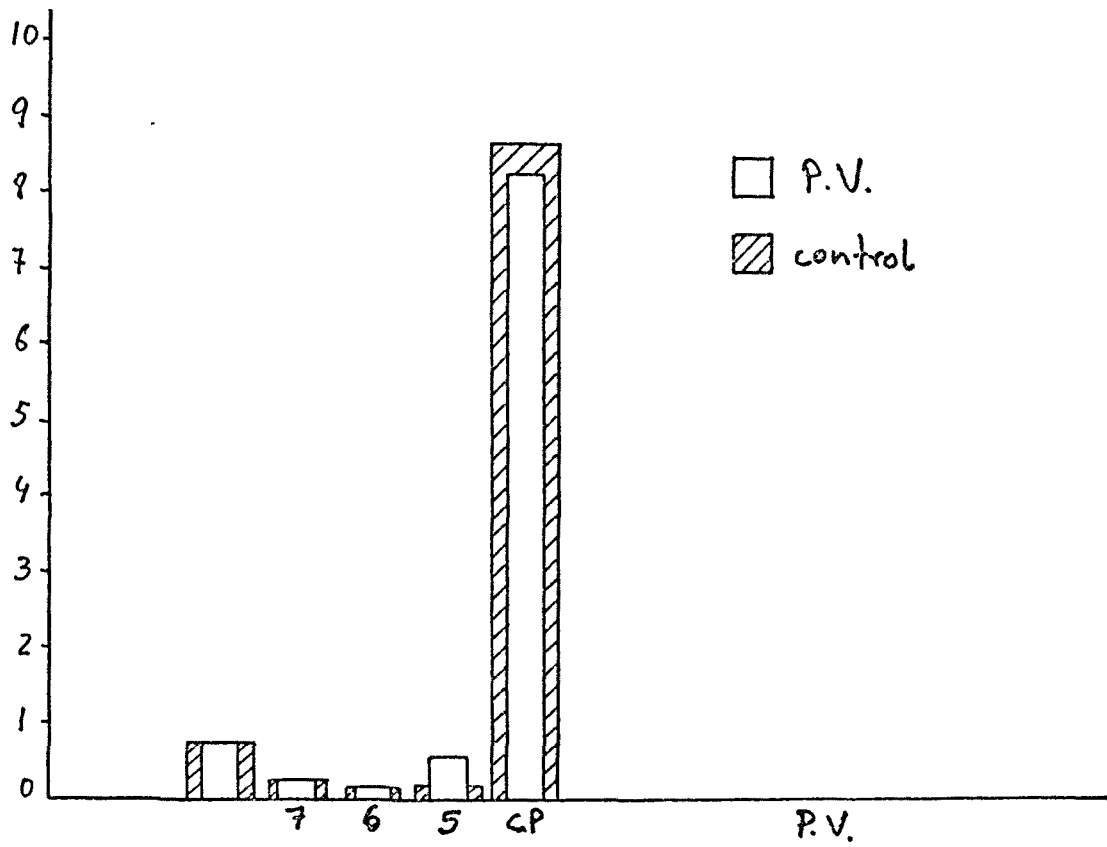
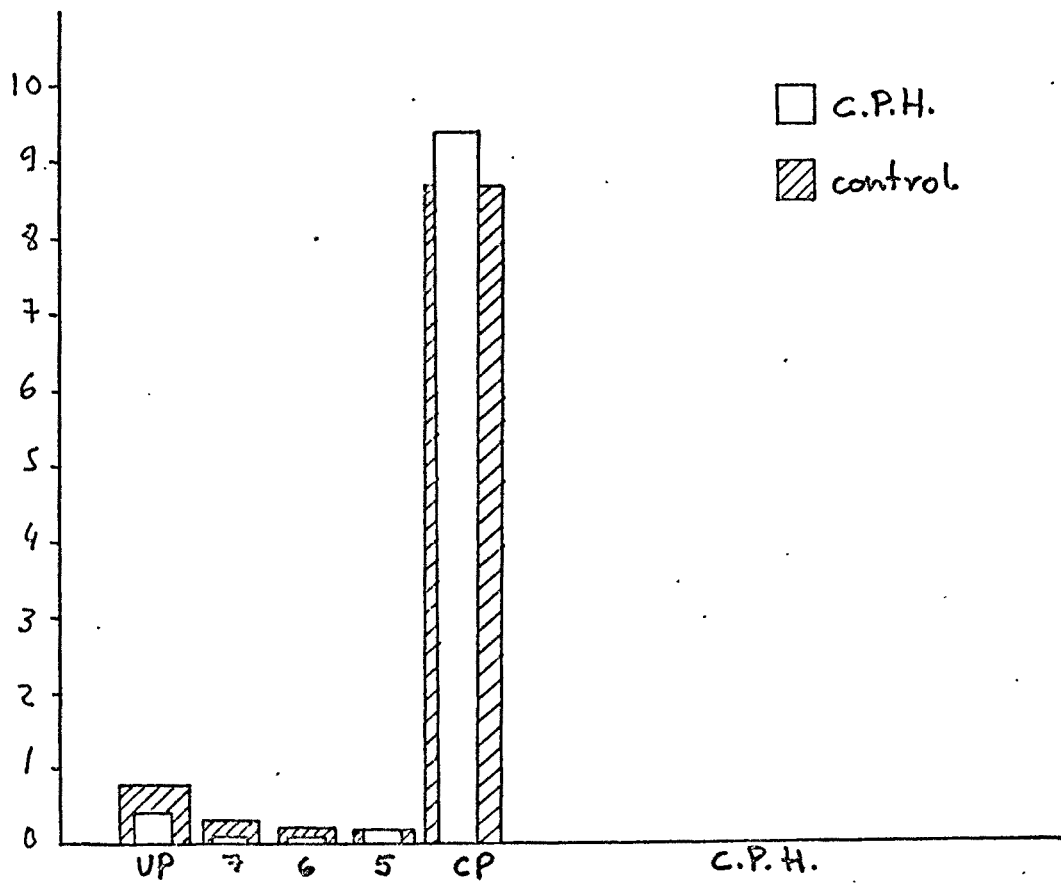


FIGURA N: 37



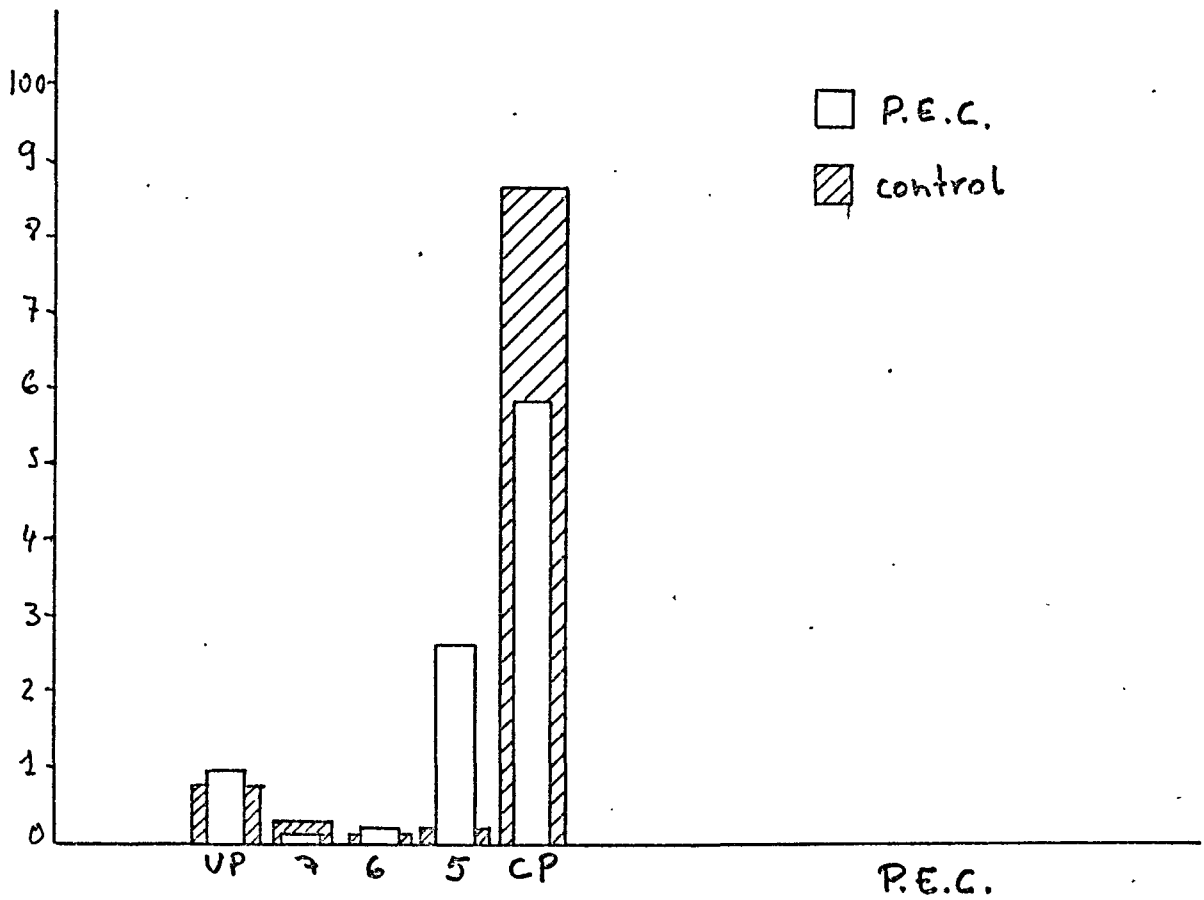
PORFIRINAS URINARIAS

FIGURA Nº 38



PORFIRINAS URINARIAS

FIGURA N° 39



PORFIRINAS URINARIAS

FIGURA N° 40

COMPARACION ENTRE LAS PORFIRINAS
URINARIAS DE P.C.T Y P.A.I.

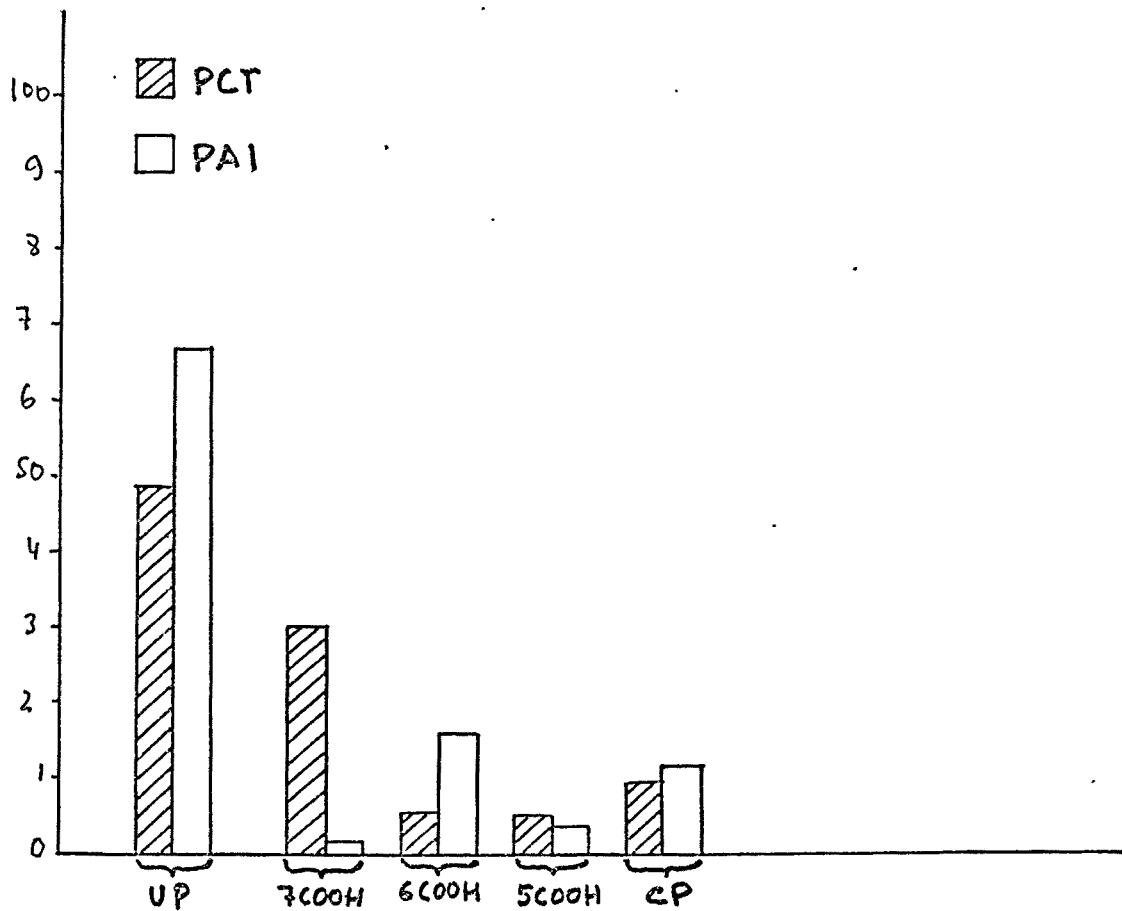
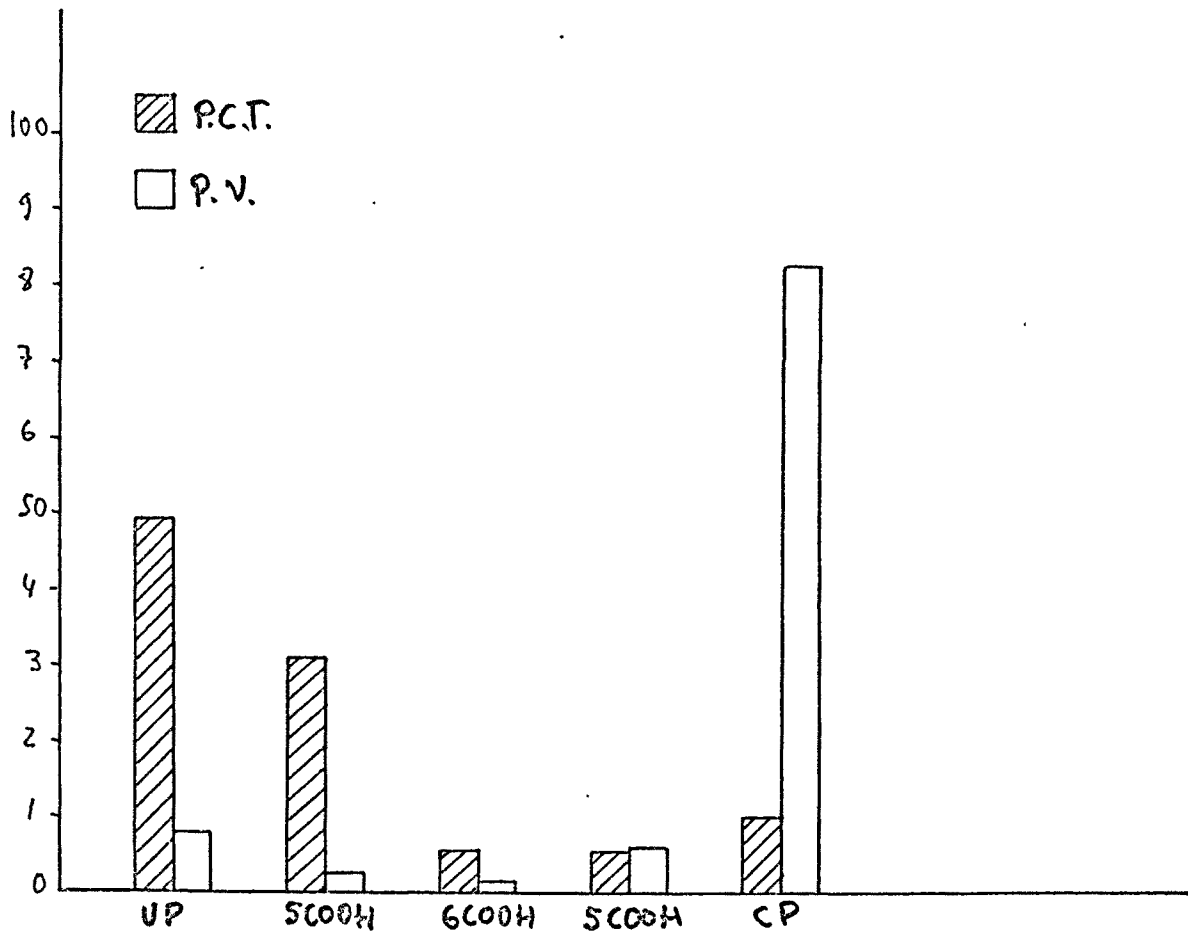


FIGURA N° 41



COMPARACION ENTRE LAS PORFIRINAS URINARIAS
DE P.C.T. Y P.V.

FIGURA N° 42

COMPARACION ENTRE LAS PORFIRINAS
URINARIAS DE P.C.T. Y C.P.H.

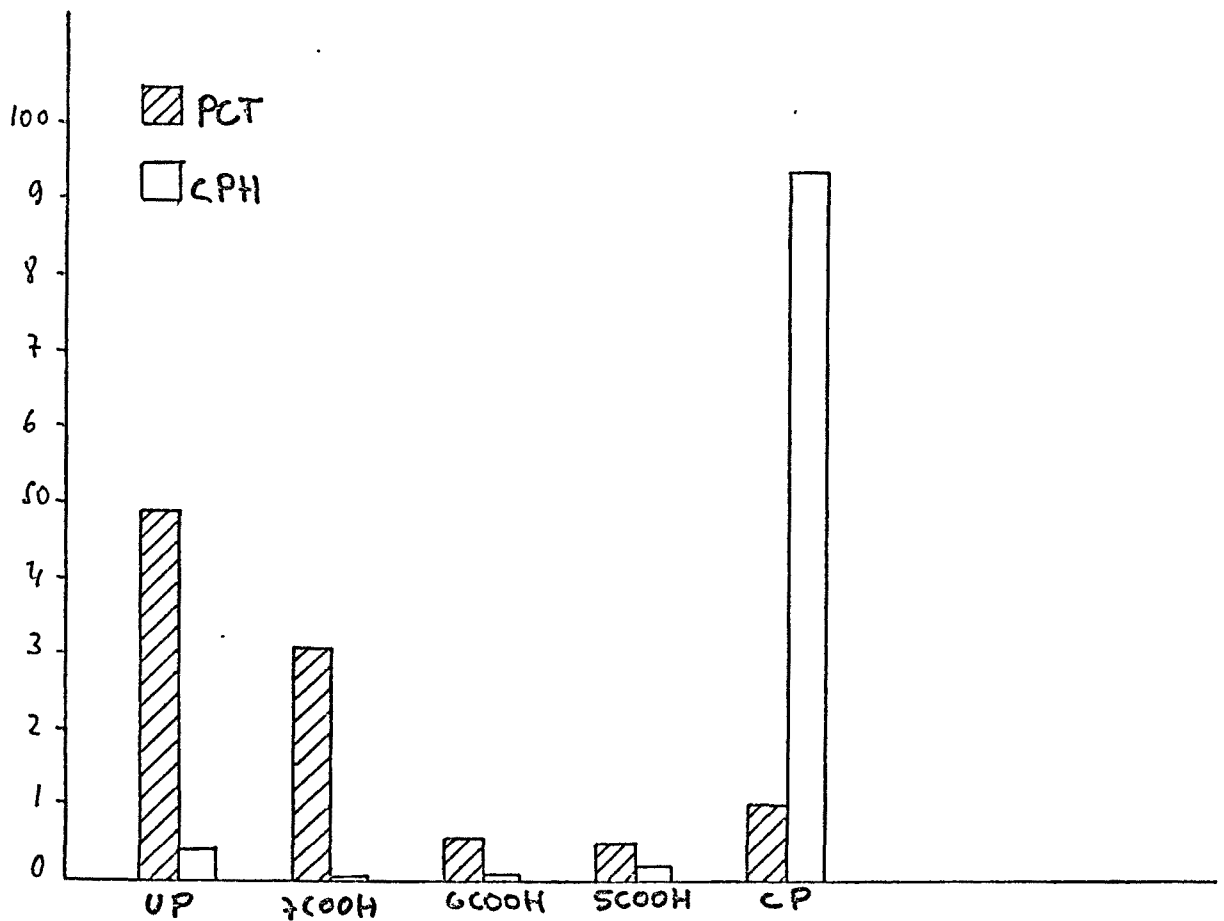
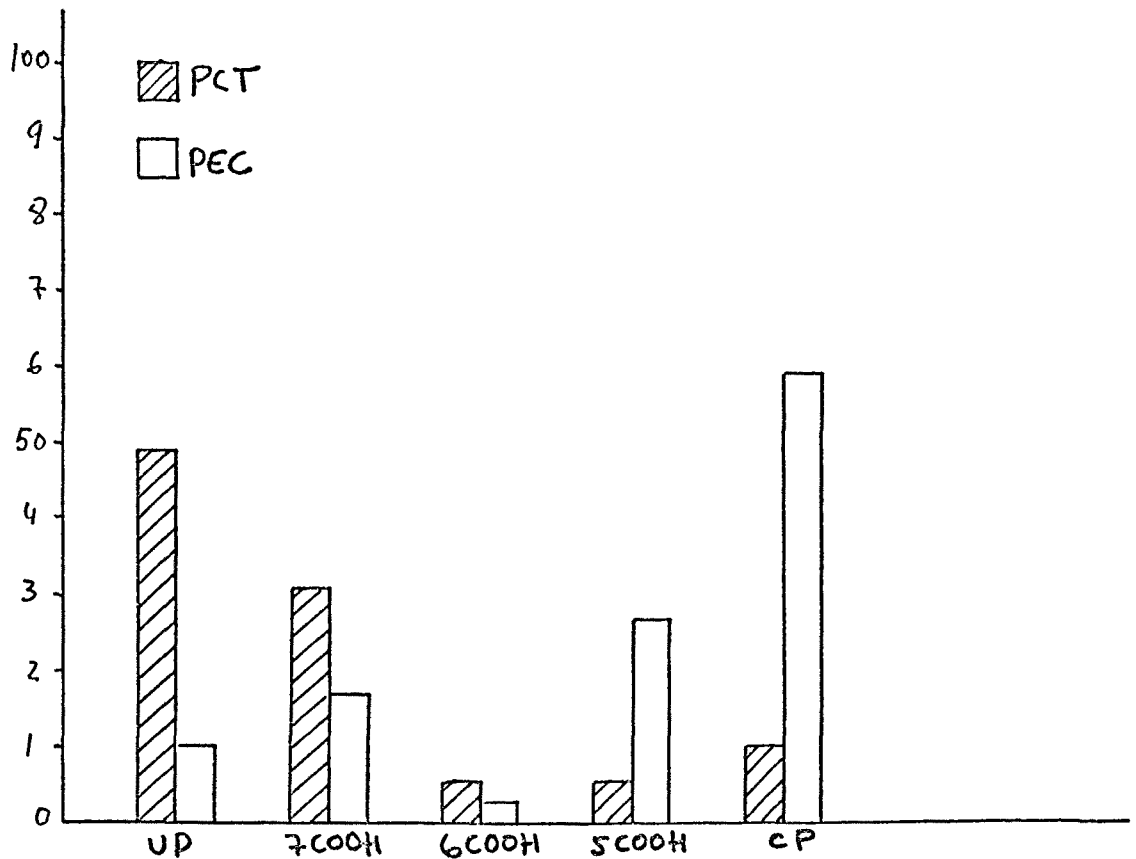


FIGURA N° 43

COMPARACION ENTRE LAS PORFIRINAS URINARIAS DE P.C.T. Y P.E.C.



II. Patrón cromatográfico de las porfirinas
eliminadas por las heces

Se ha estudiado el patrón cromatográfico de las porfirinas fecales en los siguientes pacientes:

Porfiria cutánea tarda.....	10 casos
Porfiria variegata.....	3 "
Porfirias no clasificadas.....	4 "
Controles normales.....	10 "

1. Muestras control

El estudio cromatográfico realizado sobre diez muestras de heces, nos han permitido observar que en individuos normales se eliminan por las heces casi exclusivamente coproporfirina y protoporfirina, ambas en cantidades semejantes (50% aproximadamente). Se han observado porfirinas de 8,7 y 6 grupos carboxilos pero en cantidades inapreciables que no han permitido su dosificación.

En ninguna de las muestras se ha observado la presencia de isocoproporfirina.

2. Porfiria Cutánea Tarda (10 casos)

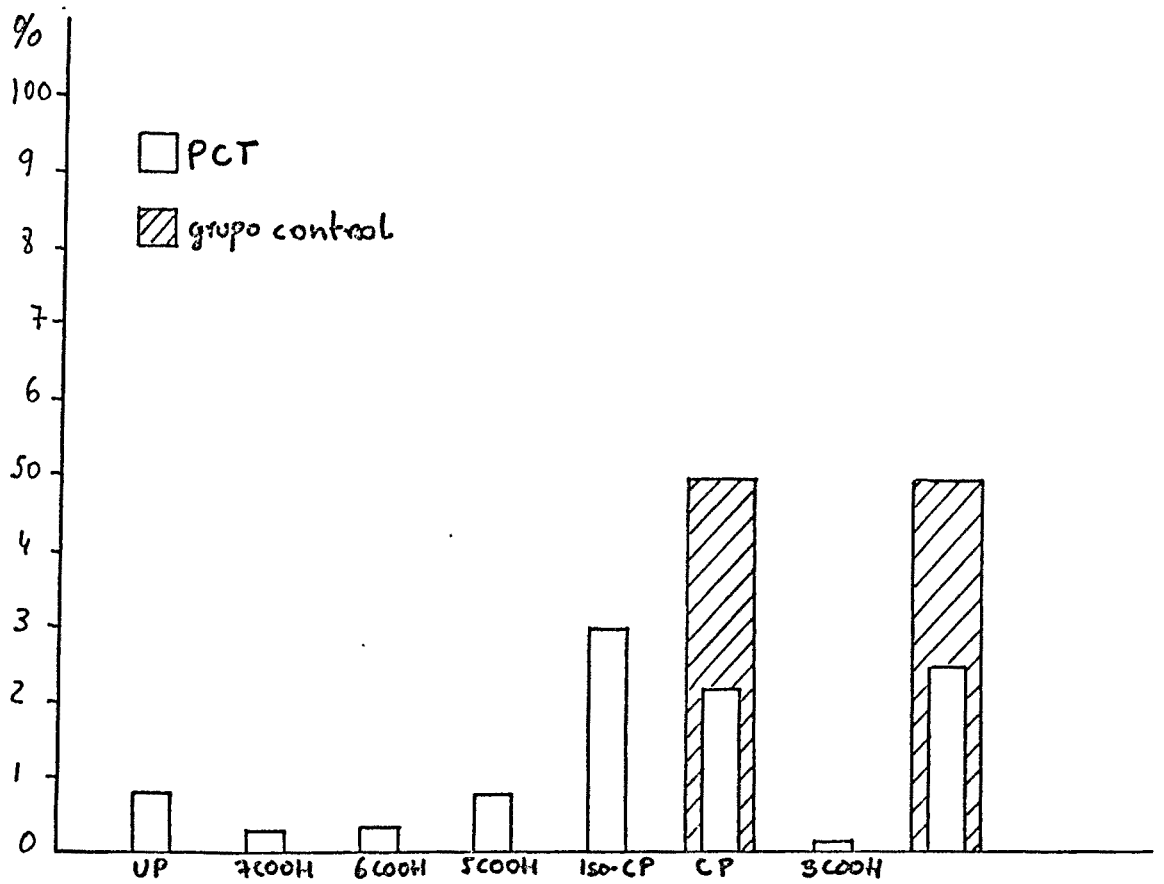
Hemos encontrado variaciones considerables en la proporción de porfirinas de 8, 7, 6 y 5 grupos carboxilos excretadas por las heces en la PCT. Es, sin embargo, constante el predominio de isocoproporfirina sobre las restantes, y se encuentra en la totalidad de pacientes estudiados.

Veamos estos resultados:

	<u>% del total</u>
(Tabla nº 50)	
Uroporfirina	7,75 ± 11,5
7COOH-P	2,43 ± 4,9
6COOH-P	3,16 ± 5,2
5COOH-P	8,03 ± 6,8
Iso-CP	29,77 ± 12,9
Coproporfirina	22,74 ± 8,2
3COOH-P	1,8 (un caso)
Protoporfirina	25,06 ± 17,3

Reflejamos en la figura nº 44 estos resultados.

FIGURA Nº 44



PORFIRINAS FECALES

3. Porfiria Variegata (3 casos)

En las porfirinas eliminadas por las heces en la porfiria variegata destaca el predominio de PP y CP sobre el resto de porfirinas y la ausencia constante de isocoprofirina en todos los casos estudiados.

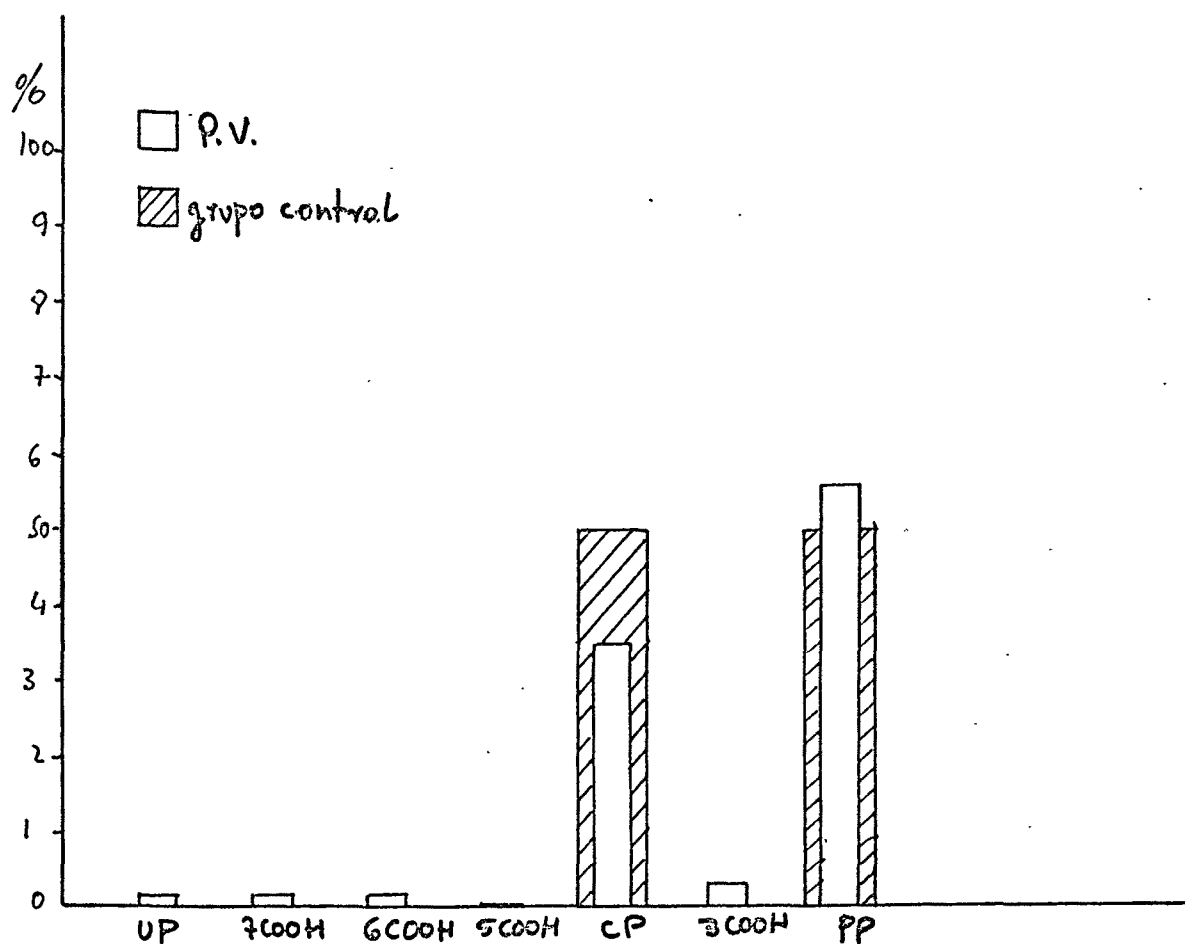
Veamos estos resultados:

(Tabla nº 51)	
	<u>% del total</u>
Uroporfirina	1,45 ± 1,1
7COOH-P	1,45 ± 1,1
6COOH-P	1,83 ± 3,-
5COOH-P	0
Coprofirina	35,1 ± 22,5
3COOH-P	2,8 (un caso)
Protoporfirina	56,4 ± 17,5

Reflejamos en la figura nº45 estos resultados.

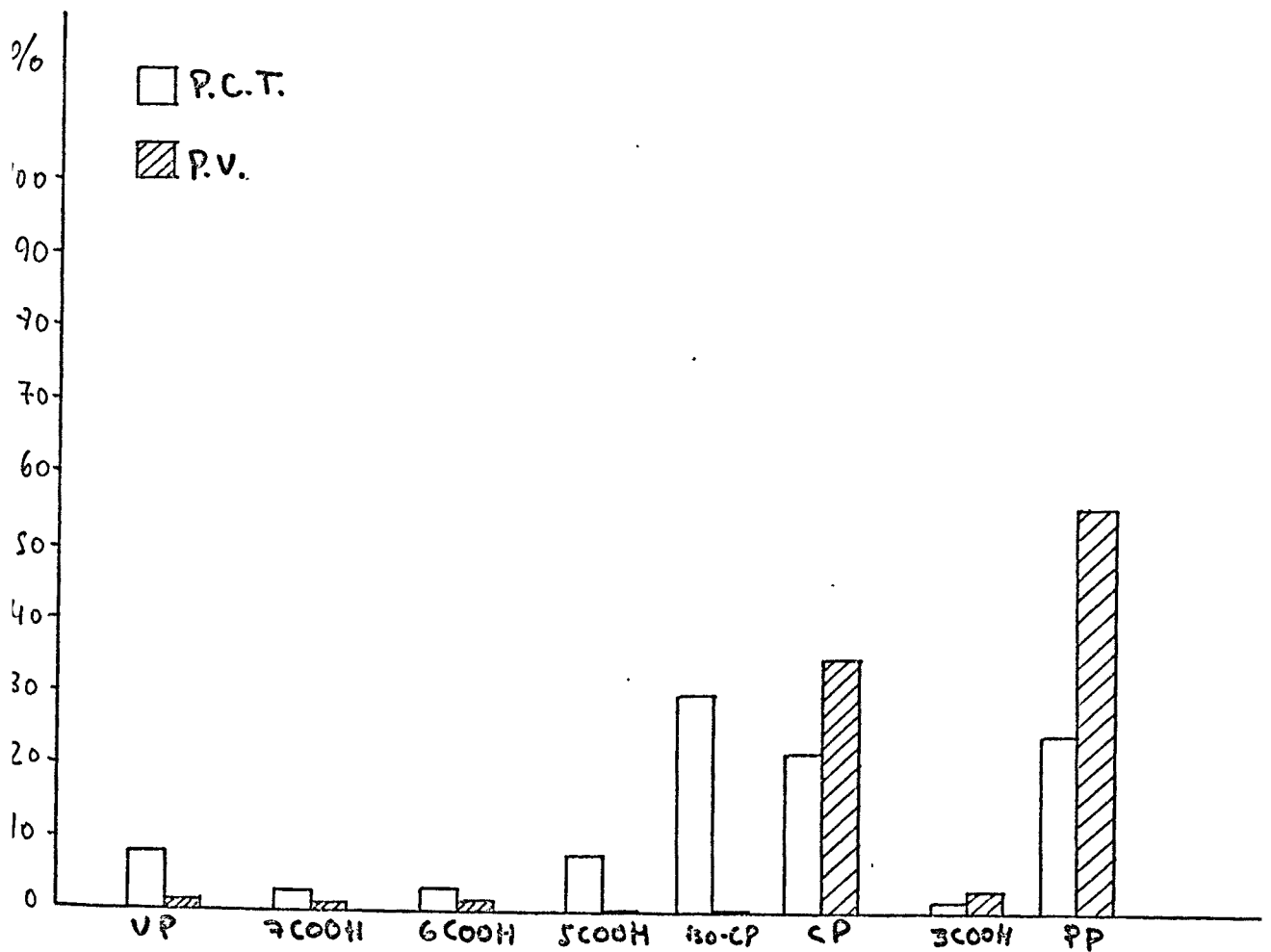
La comparación del patrón cromatográfico de porfirinas fecales entre porfiria cutánea tarda y porfiria variegata la expresamos en la figura nº 46.

FIGURA N° 45



PORFIRINAS FECALES

FIGURA N° 46
COMPARACION ENTRE P.C.T. Y P.V.



PORFIRINAS FECALES

Addendum: Porfirias no clasificadas

El estudio sistemático de los patrones cromatográficos de eliminación urinaria y fecal de porfirinas en todos los pacientes afectados de porfiria, nos ha permitido encontrar cuatro casos de porfiria cuyo cuadro clínico y bioquímico no es catalogable dentro de la clasificación de porfirias acordada en la Reunión Internacional de Porfirias del año 1963, y aceptada hasta la actualidad. Dos de estos pacientes hubieran sido diagnosticado de enfermedad de Gunther, especialmente por sus características clínicas, y los otros dos como porfiria cutánea tardía.

El estudio de estos casos no es objeto de esta Tesis, únicamente los citamos aquí para destacar la utilidad del estudio sistemático del patrón de eliminación de porfirinas en todos los pacientes afectados de porfiria.

Los dos primeros casos ya han sido descritos en la literatura (Piñol Aguadé y col. 1969, Piñol Aguadé y col., 1975) como Porfiria Hepato-eritrocitaria y las características principales son las siguientes:

a) Desde el punto de vista clínico

- 1) Inicio de la enfermedad desde el nacimiento. Las dos pacientes eran del sexo femenino.
- 2) Intensa fotosensibilidad con tendencia a la formación de cicatrices mutilantes en zonas expuestas al sol.
- 3) Marcada hipertrichosis.
- 4) Ausencia de anemia hemolítica, esplenomegalia y eritrodoncia.

b) Desde el punto de vista bioquímico

1) Aumento de protoporfirina en hematies.

2) Patrón cromatográfico de porfirinas urinarias con predominio de las porfirinas de 8, 7 y 5 grupos carboxilos, y presencia de isocoproporfirina. En esencia, el patrón cromatográfico de las porfirinas urinarias es semejante al de la PCT, solo destaca un mayor aumento de la porfirina de 5 grupos carboxilos.

Las porfirinas eliminadas por la orina en estas dos pacientes se distribuyen de la siguiente manera:

(Tabla nº 52)

	<u>Caso nº 1</u>	<u>Caso nº 2</u>	<u>Media</u>
Uroporfirina	40,3	36,2	41,25 \pm 7,14
7COOH-P	28,4	31,9	30,15 \pm 2,4
6COOH-P	11,7	12,5	11,2 \pm 0,2
5COOH-P	10,2	12,8	11,5 \pm 1,7
Iso-CP	2,1	4,5	3,3 \pm 1,6
Coproporfirina	1,1	2,5	1,8 \pm 0,9

En la figura nº 47 reflejamos la comparación entre este patrón y el de la PCT.

3) Patrón cromatográfico de porfirinas fecales semejante al de la PCT, con presencia de isocoproporfirina.

(Tabla nº 53)

	<u>Caso nº 1</u>	<u>Caso nº 2</u>	<u>Media</u>
Uroporfirina	24,9	22,6	23,7 ± 1,6
7COOH-P	11,8	4,-	7,7 ± 5,2
6COOH-P	4,9	3,4	4,1 ± 1,-
5COOH-P	6,9	26,6	16,7 ± 13,9
Iso-CP	16,7	31,-	23,8 ± 10,1
Coproporfirina	3,8	10,1	6,9 ± 4,4
3COOH-P	2,3	-	2,3
Protoporfirina	28,7	2,1	15,4 ± 18,8

La comparación entre estos resultados y los obtenidos en la PCT se refleja en la figura nº 48.

4) El patrón isomérico es también superponible al de la PCT.

Los casos 3 y 4 presentan un cuadro clínico superponible al de la PCT, sin embargo, en el patrón cromatográfico no encontramos aumento de la porfirina de 7 grupos carboxilos en orina, ni detectamos isocoproporfirina en heces. El estudio isomérico demuestra que las porfirinas eliminadas corresponden al isómero I en un 80-90% de la totalidad, por lo que, momentáneamente, la denominamos "porfiria tipo Gunther".

El patrón cromatográfico es el siguiente:

1) Porfirinas urinarias:

(Tabla nº 54)

	<u>caso nº 3</u>	<u>caso nº 4</u>	<u>Media</u>
Uroporfirina	43,8	46,3	45,05 ± 1,7
7COOH-P	2,4	3,3	2,85 ± 0,6
6COOH-P	0,1	1,9	1,- ± 1,2
5COOH-P	3,-	13,9	8,4 ± 7,7
Coproporfirina	50,6	52,3	51,4 ± 1,2

Esquematzamos estos resultados en la figura nº 49.

2) Porfirinas fecales:

(Tabla nº 55)

	<u>caso nº 3</u>	<u>caso nº 4</u>	<u>Media</u>
Uroporfirina	0,3	12,9	6,6 ± 8,9
7COOH-P	0	7,3	3,7 ± 5,-
6COOH-P	0	1,3	0,7 ± 0,8
5COOH-P	0,1	1,1	0,6 ± 0,7
Coproporfirina	92,-	74,9	83,45 ± 12,-
Protoporfirina	7,4	2,2	4,8 ± 3,6

En la figura nº 50 se expresan estos resultados y su comparación con el grupo control.

Destacamos la ausencia, tanto en orina como en heces, de isocoproporfirina.

FIGURA N° 47

COMPARACION ENTRE P.C.T. Y P.H.E.

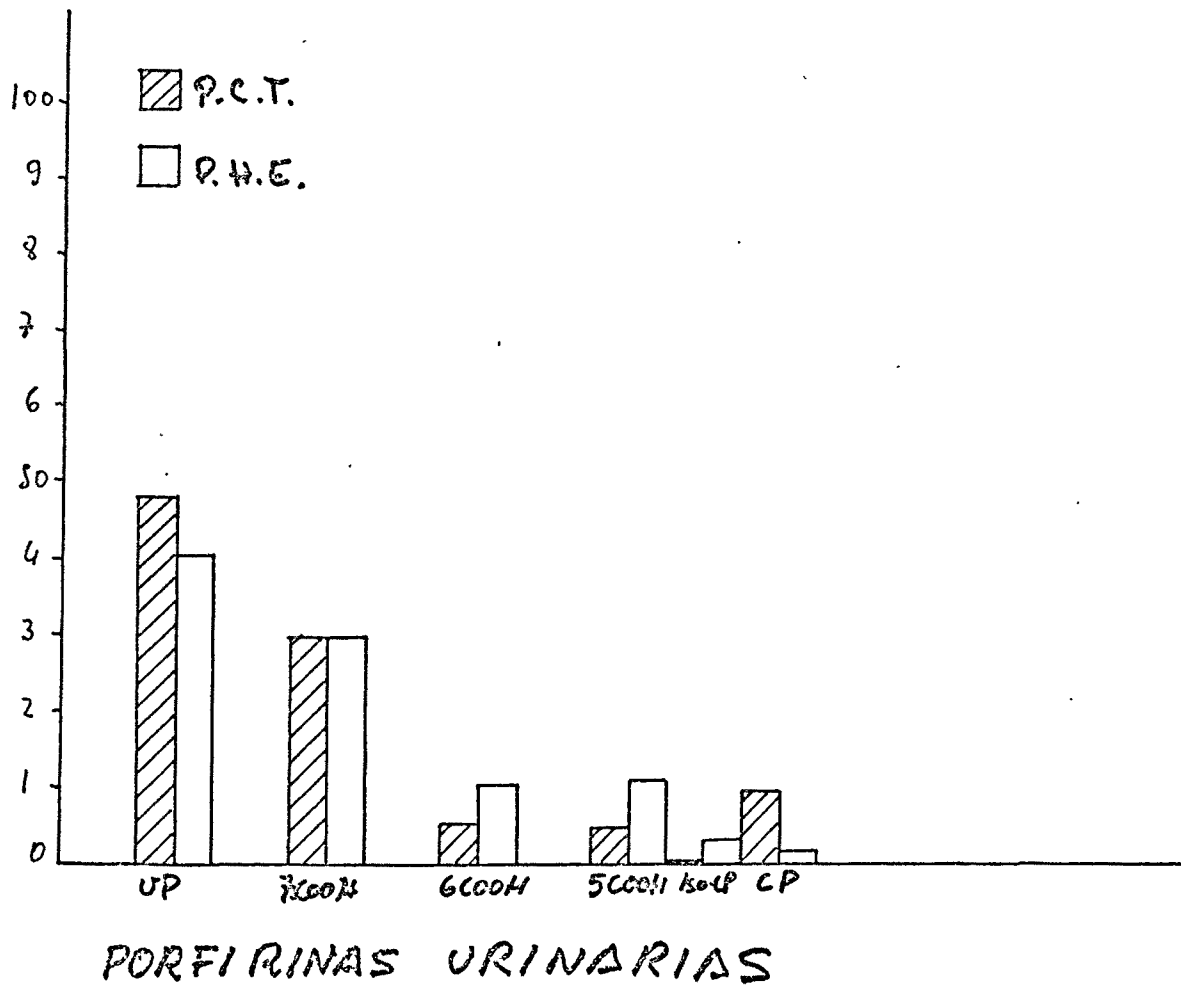


FIGURA N° 48

COMPARACION ENTRE P.C.T. Y P.H.E.

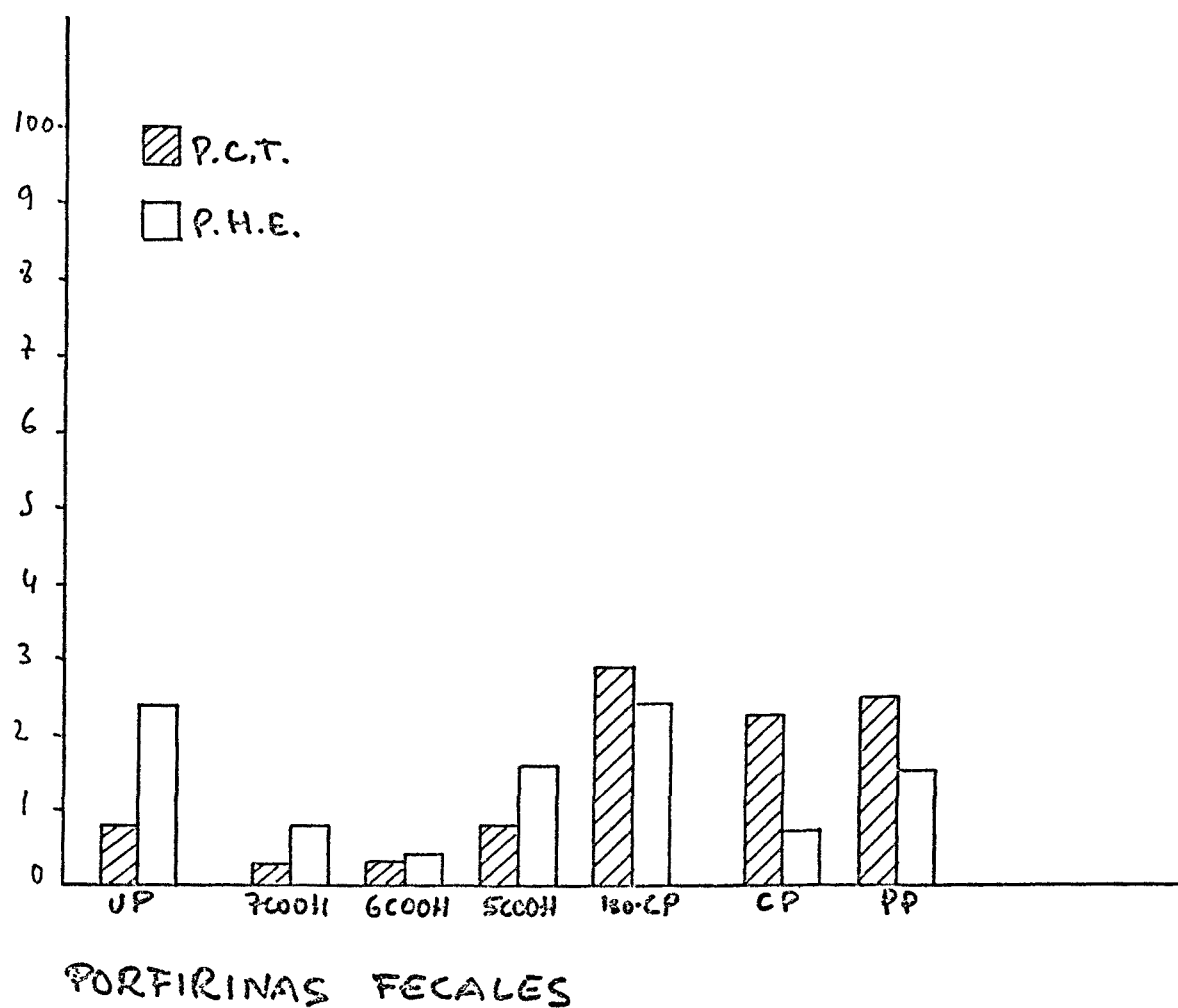
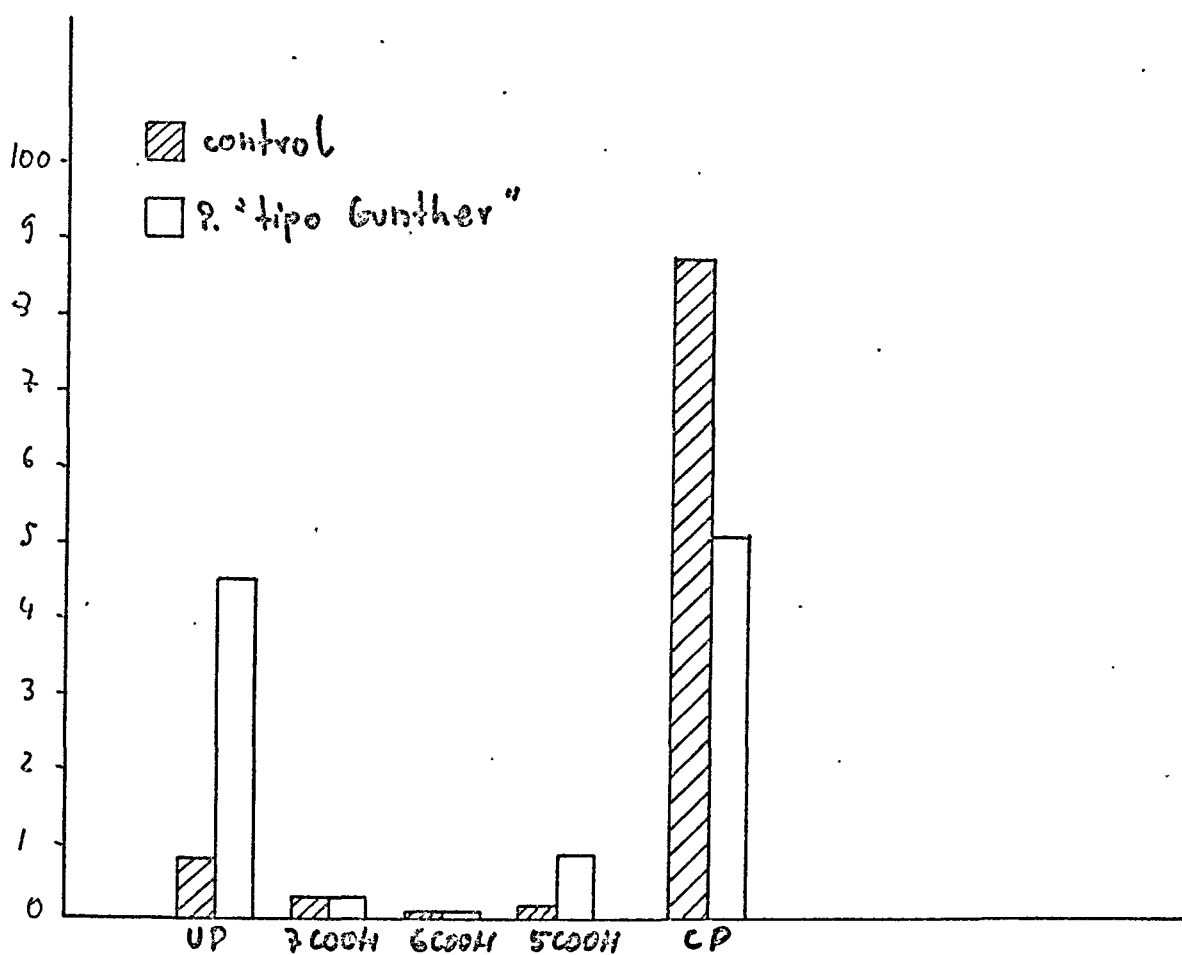
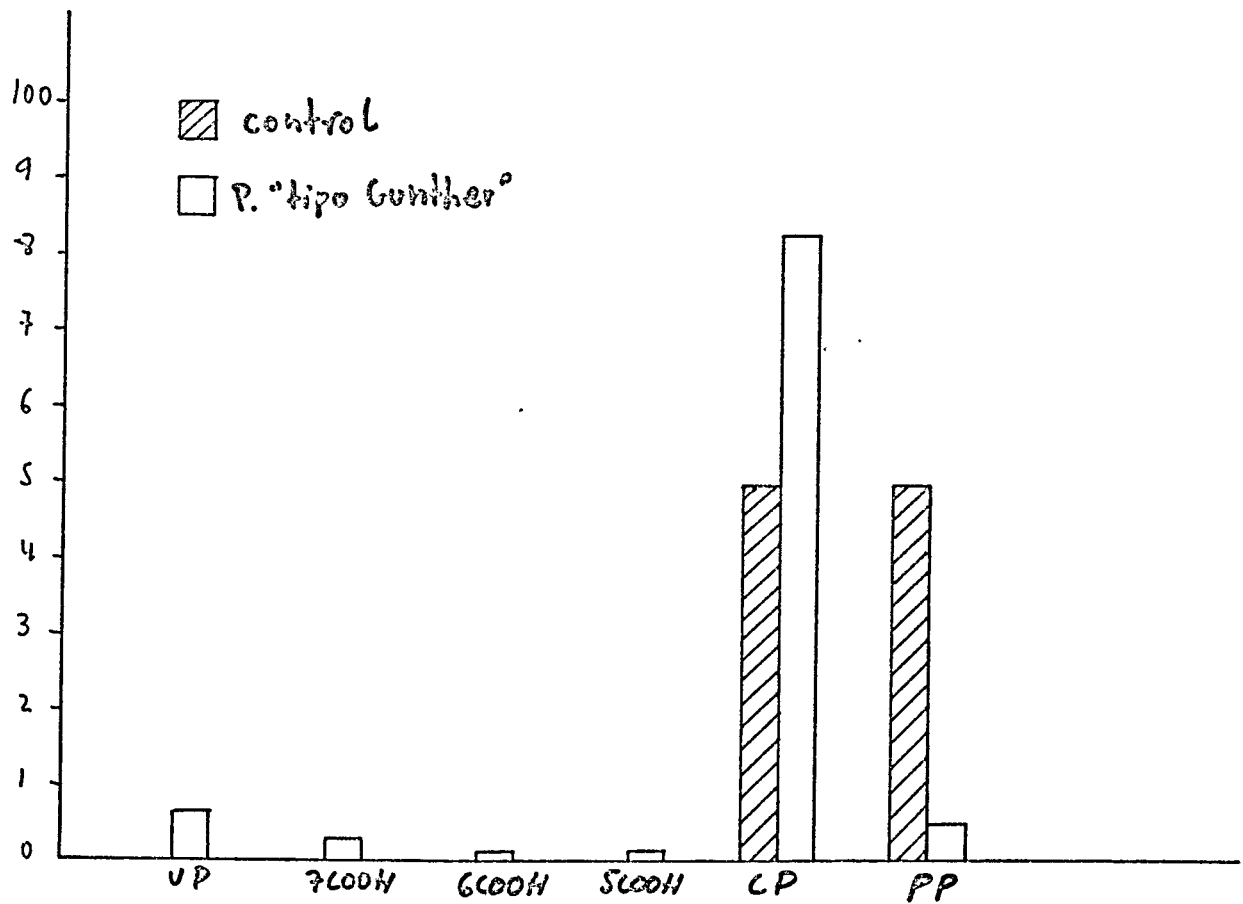


FIGURA Nº 49



PORFIRINAS URINARIAS

FIGURA N° 50



PORFIRINAS FECALES

4. TRATAMIENTO

4. TRATAMIENTO

Exponemos a continuación los efectos terapéuticos del ácido adenosin monofosfórico y de la cloroquina, comparando los resultados a los seis y a los doce meses de iniciar la terapéutica.

I. Tratamiento con ácido adenosin monofosfórico.

a) Grupo de pacientes que suspenden la ingesta de alcohol al iniciar el tratamiento.

Se trata de un grupo de 8 pacientes, todos ellos varones, cuya edad promedio es de 48 años y la afectación hepática es de intensidad variable.

(Tabla nº 56)		
<u>Nº</u>	<u>Sexo-Edad</u>	<u>Histología hepática</u>
1	V 46	H.C.P.
2	V 52	C.H.
3	V 35	H.C.A.
4	V 54	H.C.A.:
5	V 44	C.H.
6	V 55	H.C.P.
7	V 57	H.C.A.
8	V 42	H.C.A.
	\bar{X} 48,12	
	\pm 7,6	

1) Evolución de los parámetros biológicos.

Veamos la evolución de las cifras de eliminación urinaria de porfirinas, así como del funcionamiento hepático

(Tabla nº 57)

	<u>Inicio</u>	<u>6 meses</u>	<u>12 meses</u>
CP	496,8 ± 329,4	303,6 ± 171,4	309,6 ± 141,6
UP	3011,7 ± 1375,6	1250,7 ± 977,5	1303,5 ± 630,4
GOT	63,37 ± 41,6	38,6 ± 32,-	64,5 ± 51,9
GPT	119,8 ± 117,9	46,2 ± 51,-	109,5 ± 41,4
GGT	99,42 ± 72,2	42,2 ± 28,7	77,- ± 56,-
Fe	133,2 ± 43,1	100,7 ± 23,-	181,6 ± 93,-

(Tabla nº 58)

	<u>Inicio</u>	<u>6 meses</u>	<u>Sign. estadíst.</u>
CP	496,8 ± 329,4	303,6 ± 171,4	p n.s.
UP	3011,7 ± 1375,6	1250,7 ± 977,5	p < 0,01
GOT	63,37 ± 41,6	38,6 ± 32,-	p n.s.
GPT	119,8 ± 117,9	46,2 ± 51,-	p n.s.
GGT	99,42 ± 72,2	42,2 ± 28,7	p n.s.
Fe	133,2 ± 43,1	100,7 ± 23,-	p n.s.

(Tabla nº 59)

	<u>Inicio</u>	<u>12 meses</u>	<u>Sign. estadíst.</u>
CP	496,8 ± 329,4	309,6 ± 141,6	p n.s.
UP	3011,7 ± 1375,6	1303,- ± 630,4	p < 0,05
GOT	63,37 ± 41,6	64,5 ± 51,9	p n.s.
GPT	119,8 ± 117,6	109,5 ± 41,4	p n.s.
GGT	99,42 ± 72,2	77,- ± 56,-	p n.s.
Fe	133,2 ± 43,1	181,6 ± 93,-	p n.s.

2) Evolución de la sintomatología clínica.

Valoramos como parámetros clínicos la persistencia o remisión de la bullosis y de la fragilidad cutánea.

En estos pacientes la evolución de estos parámetros fue la siguiente:

(Tabla nº 60)		
	Inicio	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	8	8
	6 meses	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	0	8 (100%)
	12 meses	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	0	8 (100%)

b) Grupo de pacientes que siguen la ingesta de alcohol concomitantemente con el tratamiento.

(Tabla nº 61)			
Nº	Sexo	Edad	Histología hepática
1	V	47	HCA
2	V	52	HCA
3	V	40	HCA
4	V	44	HCA
5	V	55	LNI
6	V	50	HCA
7	V	47	HCA
8	V	34	HCA
9	V	31	HCA
10	V	52	LNI
		\bar{X} 45,2	
		\pm 7,9	

La pauta del tratamiento ha sido la misma que en el grupo anterior. Se han realizado los mismos controles.

1) Evolución de los parámetros biológicos.

(Tabla nº 62)

	<u>Inicio</u>	<u>6 meses</u>	<u>12 meses</u>
CP	488,8 \pm 288,-	463,1 \pm 179,-	520,7 \pm 213
UP	3654,2 \pm 1689,6	3323,1 \pm 1824,6	2874,5 \pm 1461
GOT	59,- \pm 23,4	55,1 \pm 23,2	56,- \pm 23,9
GPT	66,5 \pm 67,4	67,8 \pm 43,-	74,6 \pm 66,-
GGT	164,8 \pm 67,9	71,- \pm 18,7	69,8 \pm 31,6
Fe	148,1 \pm 32,-	156,- \pm 54,2	134,4 \pm 20,-

(Tabla nº 63)

	<u>Inicio</u>	<u>6 meses</u>	<u>Sign. estadíst.</u>
CP	488,8 \pm 288,-	463,1 \pm 179,-	p.n.s.
UP	3654,2 \pm 1689,6	3323,1 \pm 1824,6	p.n.s.
GOT	59,- \pm 23,4	55,1 \pm 23,2	p.n.s.
GPT	66,5 \pm 29,4	67,8 \pm 43,-	p.n.s.
GGT	164,8 \pm 67,9	71,- \pm 18,7	p < 0'05
Fe	148,1 \pm 32,-	156,- \pm 54,2	p.n.s.

(Tabla nº 64)

	<u>Inicio</u>	<u>12 meses</u>	<u>Sign. estadíst.</u>
CP	488,8 \pm 288,-	520,7 \pm 213,-	p.n.s.
UP	3654,2 \pm 1689,6	2874,5 \pm 1461,-	p.n.s.
GOT	59,- \pm 23,4	56,- \pm 23,9	p.n.s.
GPT	66,5 \pm 29,4	74,6 \pm 66,-	p.n.s.
GGT	164,8 \pm 67,9	69,8 \pm 31,6	p < 0'05
Fe	148,1 \pm 32,-	134,4 \pm 20,-	p.n.s.

2) Evolución de la sintomatología clínica

En estos pacientes ha sido la siguiente:

(Tabla nº 65)		
	Inicio	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	10	10
	6 meses	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	5 (50%)	10 (100%)
	12 meses	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	10 (100%)	10 (100%)

Efectos secundarios

En ninguno de los pacientes hemos observado reacciones adversas ni han presentado intolerancia tras la administración de ácido adenosin-monofosfórico por vía oral.

II. Tratamiento con cloroquina

Hasta el momento actual 17 pacientes han sido tratados con cloroquina y se ha podido seguir un control evolutivo durante un año.

También aquí un grupo de 13 pacientes ha suspendido la ingesta de alcohol, pero 4 pacientes siguen con la misma, por lo que relacionaremos también las diferencias observadas entre ambos.

Los grupos son comparables entre sí.

a) Grupo de pacientes que suspenden la ingesta de alcohol al iniciar el tratamiento

(Tabla nº 66)

<u>Nº</u>	<u>Sexo-Edad</u>	<u>Histología hepática</u>
1	V 36	-
2	V 52	C. H.
3	V 48	H.C.P.
4	V 43	H.C.A.
5	V 40	-
6	V 40	-
7	V 50	-
8	V 29	-
9	V 50	-
10	V 53	L.N.I.
11	V 48	-
12	V 63	H.C.A.
13	V <u>43</u>	-
	\bar{x} 45,7	
	\pm 8,6	

1) Evolución de los parámetros biológicos.

(Tabla nº 67)

	<u>Inicio</u>	<u>6 meses</u>	<u>12 meses</u>
CP	469,4 ± 383,-	164,7 ± 109,-	107,5 ± 43,6
UP	3924,3 ± 2577,3	393,4 ± 589,-	43,1 ± 23,-
GOT	68,5 ± 28,6	35,2 ± 10,-	22,1 ± 6,9
GPT	124,2 ± 64,2	51,5 ± 29,5	35,4 ± 11,8
GGT	111,7 ± 83,6	39,- ± 20,-	18,1 ± 9,6
Fe	175,5 ± 48,6	113,- ± 26,9	118,2 ± 33,-

La comparación estadística entre estas cifras es la siguiente:

(Tabla nº 68)

	<u>Inicio</u>	<u>6 meses</u>	<u>Sign. Estadíst.</u>
CP	469,4 ± 383,-	164,7 ± 109,-	p < 0'005
UP	3924,3 ± 2577,3	393,4 ± 589,-	p < 0'0005
GOT	68,5 ± 28,6	35,2 ± 10,-	p < 0'005
GPT	124,2 ± 64,2	51,5 ± 29,5	p < 0'01
GGT	111,7 ± 83,6	39,- ± 20,-	p < 0'05
Fe	175,5 ± 48,6	113,- ± 26,9	p < 0'05

(Tabla nº 69)

	<u>Inicio</u>	<u>12 meses</u>	<u>Sign. Estadíst.</u>
CP	469,4 ± 383,-	107,5 ± 43,6	p < 0'01
UP	3924,3 ± 2577,3	43,1 ± 23,-	p < 0'0005
GOT	68,5 ± 28,6	22,1 ± 6,9	p < 0'005
GPT	124,2 ± 64,2	35,4 ± 11,8	p < 0'005
GGT	111,7 ± 83,6	18,1 ± 9,6	p < 0'01
Fe	175,5 ± 48,6	118,2 ± 33,-	p < 0'01

2) Evolución de la sintomatología clínica.

En estos pacientes ha sido la siguiente:

(Tabla nº 70)		
	Inicio	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	13	13
	6 meses	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	0	2 (15%)
	12 meses	
	Bullosis	Fragilidad
Nº de pacientes	0	0

En este grupo de pacientes la remisión clínica y biológica se ha alcanzado entre los 6 y los 12 meses de iniciada la terapéutica. En 8 de ellos la remisión se alcanzó a los 8 meses de tratamiento.

b) Grupo de pacientes que siguen la ingesta de alcohol concomitantemente con el tratamiento.

(Tabla nº 71)		
<u>Nº</u>	<u>Sexo-Edad</u>	<u>Histología hepática</u>
1	V 66	-
2	V 29	-
3	V 37	-
4	V <u>58</u>	C.H.
	\bar{X} 47,5	
	\pm 17,3	

1) Evolución de los parámetros biológicos

(Tabla nº 72)

	<u>Inicio</u>	<u>6 meses</u>	<u>12 meses</u>
CP	419,5 ± 301,2	242,7 ± 225,5	120,3 ± 86,1
UP	3555,2 ± 2891,2	1197,- ± 1171,-	431,3 ± 369,-
GOT	54,2 ± 42,-	42,2 ± 11,-	20,5 ± 4,9
GPT	75,7 ± 49,8	59,7 ± 6,3	21,5 ± 9,1
GGT	92,7 ± 33,9	33,2 ± 10,7	14,- -
Fe	129,2 ± 48,1	76,- ± 24,9	108,- ± 18,3

El escaso nº de pacientes que siguen con la ingesta de alcohol hace que el cálculo estadístico de estas variaciones no sea significativamente valorable.

2) Evolución de la sintomatología clínica.

(Tabla nº 73)

	<u>Inicio</u>	
	<u>Bullosis</u>	<u>Fragilidad</u>
Nº de pacientes	4	4
	<u>6 meses</u>	
	<u>Bullosis</u>	<u>Fragilidad</u>
Nº de pacientes	0	2 (50%)
	<u>12 meses</u>	
	<u>Bullosis</u>	<u>Fragilidad</u>
Nº de pacientes	0	0

Efectos secundarios

Ninguno de los 17 pacientes tratados con cloroquina ha presentado afectación ocular ni pigmentación cutánea. Asimismo ninguno de ellos ha manifes

festado síntomas abdominales ni exacerbación de la sintomatología cutánea.

En las figuras núms. 51 a 60. reflejamos la evolución de UP, CP, GOT, GPT y GGT en estos pacientes, destacando las diferencias entre los que han sido tratados con ácido adenosin-monofosfórico y los que han sido tratados con cloroquina. Se señala, asimismo, el efecto del alcohol.

Modificación del patrón cromatográfico de porfirinas urinarias por el tratamiento

En 14 de los pacientes tratados con cloroquina se ha realizado un estudio del patrón cromatográfico de las porfirinas urinarias antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo. Valoramos especialmente las modificaciones del porcentaje de Up, 7COOH-P y CP, ocasionadas por el tratamiento.

(Tabla nº74)

	Nº	Inicio		Nº	12 meses	Sign. estad.
Up	14	50,2 ± 10,2		14	41,87 ± 20,8	p < 0'05
7COOH-P	14	30,85 ± 6,2		14	8,85 ± 3,3	p < 0'0005
6COOH-P	14	4,33 ± 1,8		14	1,8 ± 1,3	
5COOH-P	14	4,34 ± 3,-		14	2,5 ± 1,9	
Iso-CP	7	1,2 ± 1,2		1	0,1	
CP	14	9,8 ± 7,9		14	45,4 ± 21,-	p < 0'0005

Vemos que antes del tratamiento 7 pacientes presentaban Iso-CP. Esta porfirina solo se detecta en un paciente después del tratamiento. Expresamos estos resultados en la figura nº 61.

COPROPORFIRINA

FIG. N° 51
TRATAMIENTO CON A.M.P.

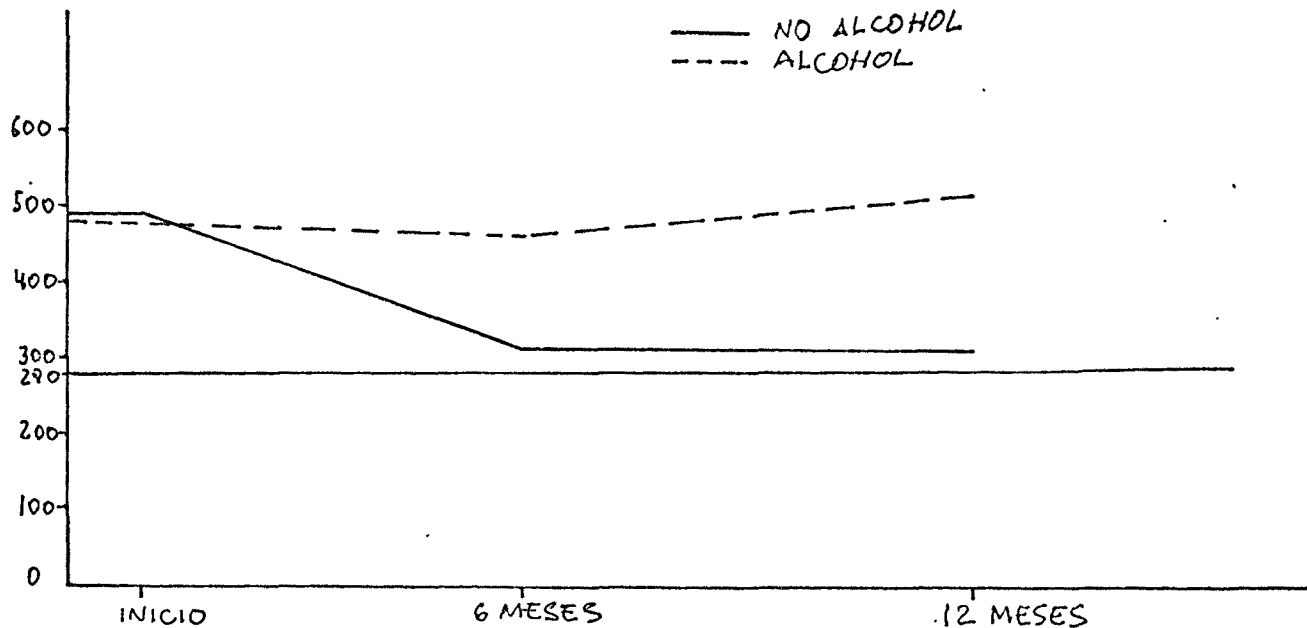
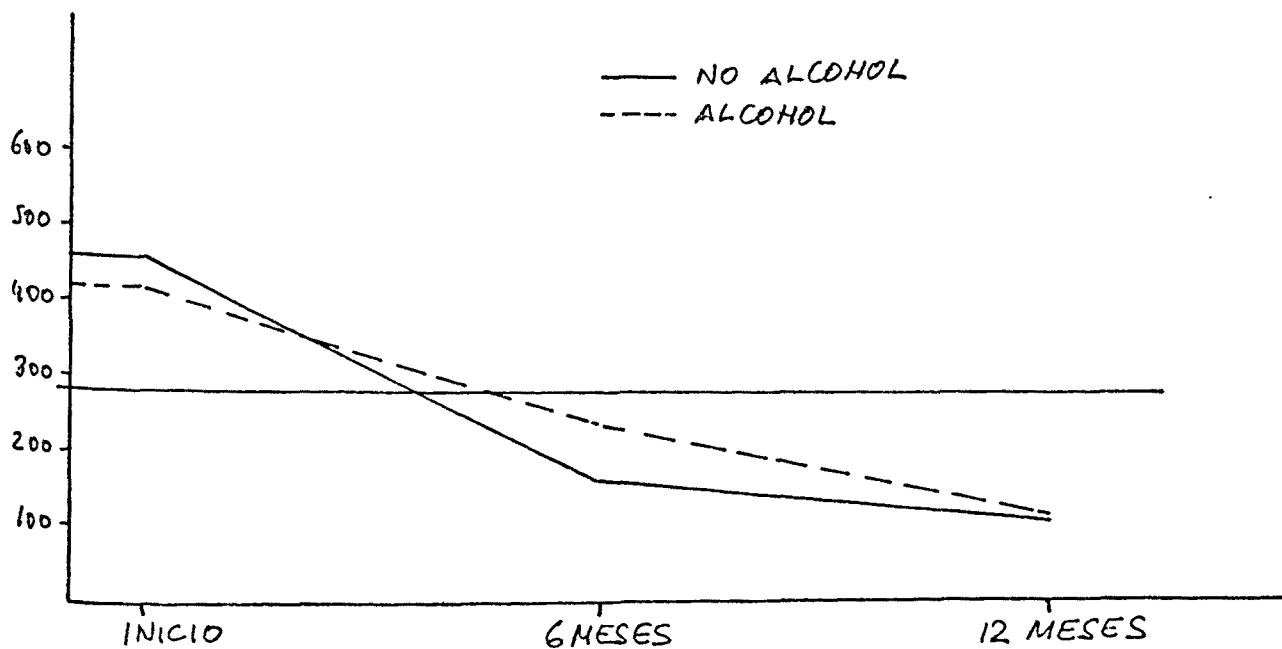


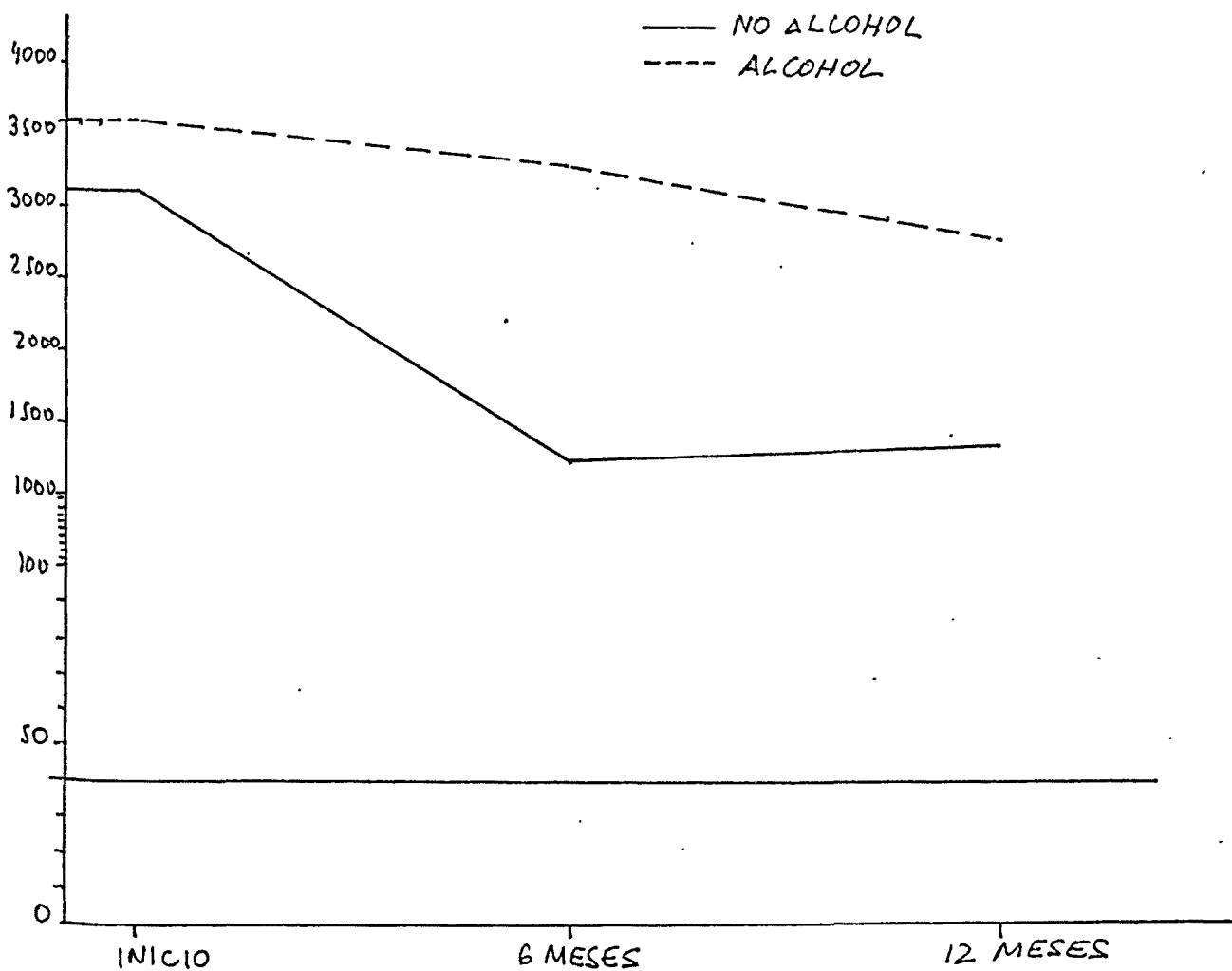
FIGURA N° 52
TRATAMIENTO CON CLOROQUINA



UROPORFIRINA

FIGURA N° 53

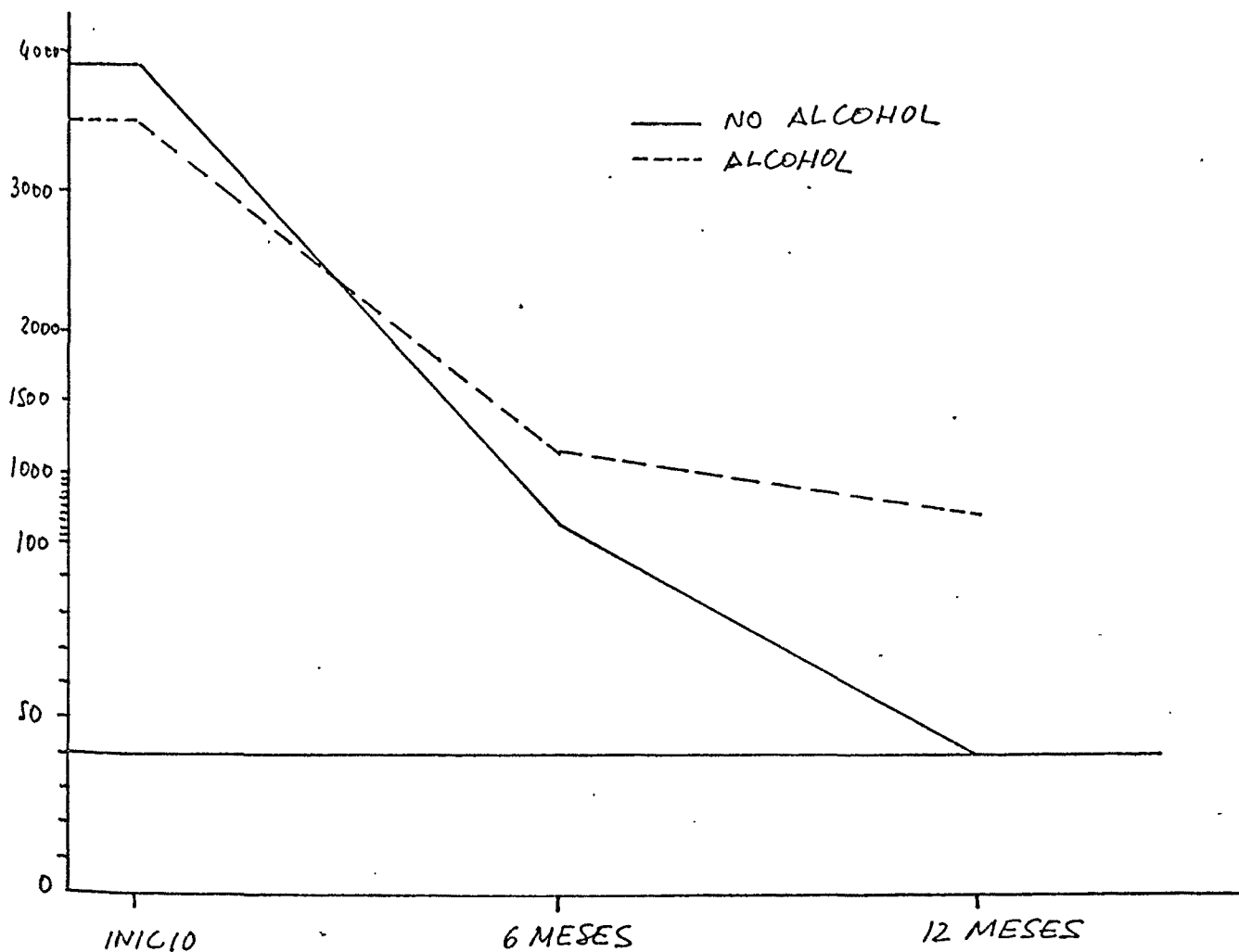
TRATAMIENTO CON A.M.P.



UROPORFIRINA

FIGURA N° 54

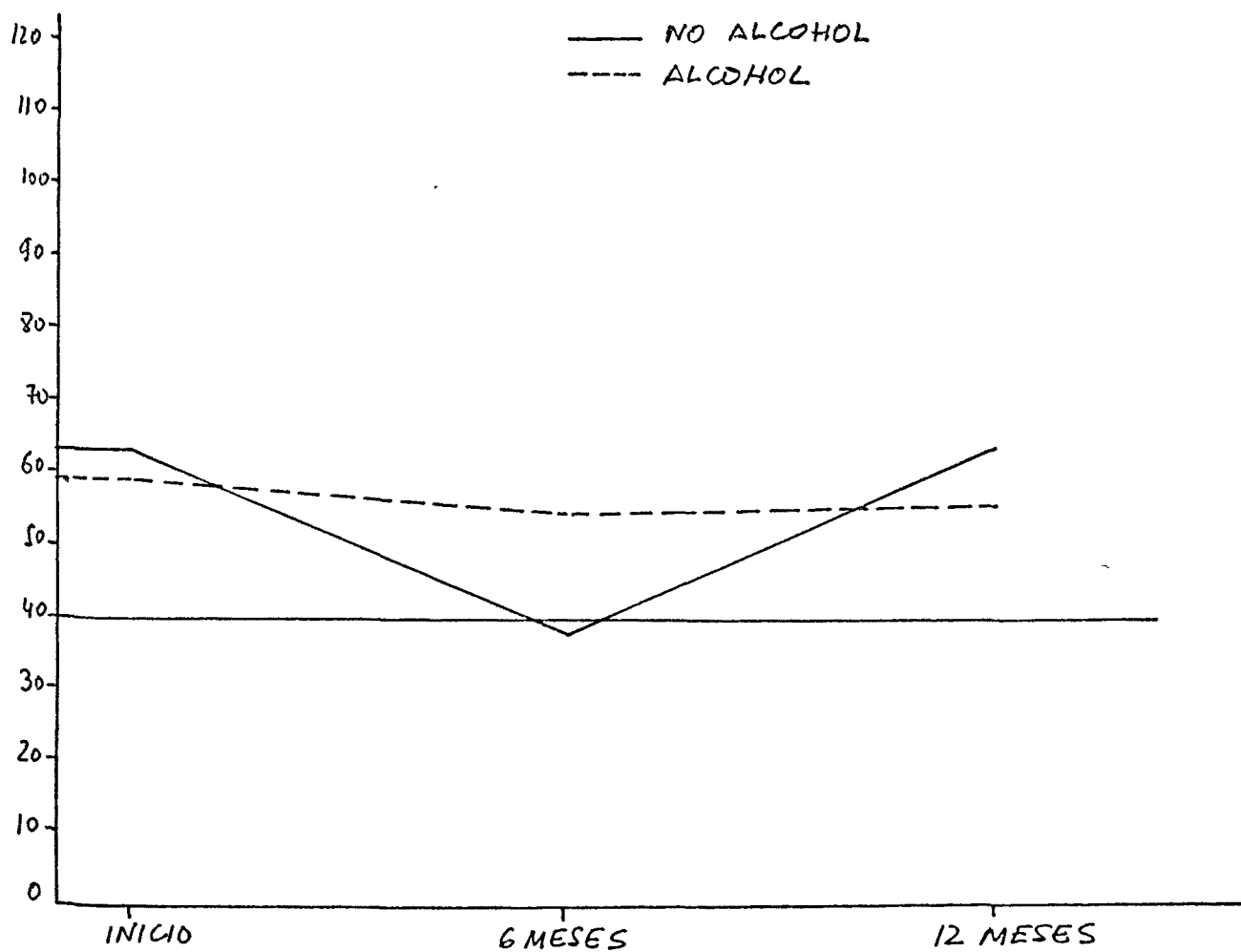
TRATAMIENTO CON CLOROQUINA



G.O.T.

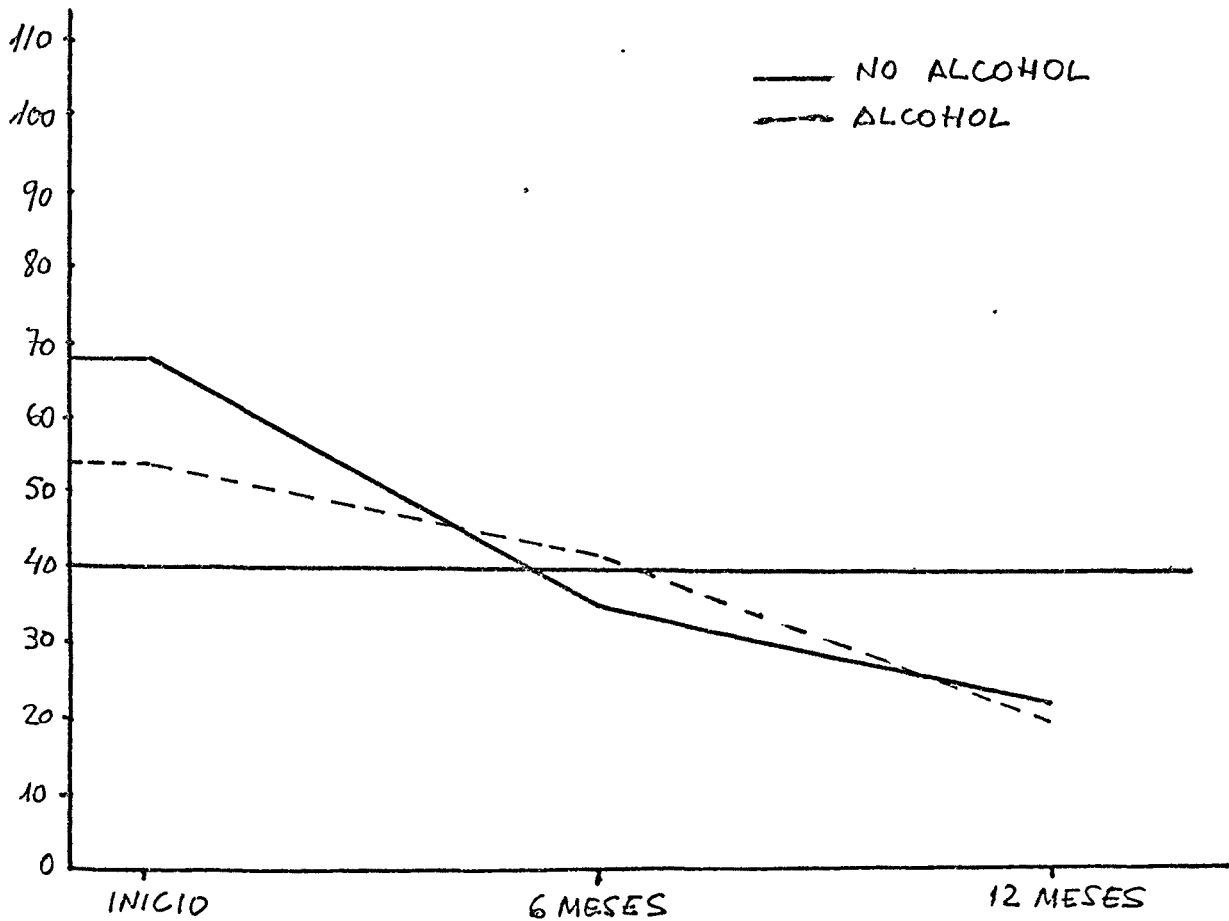
FIGURA N^o 55

TRATAMIENTO CON A.M.P.

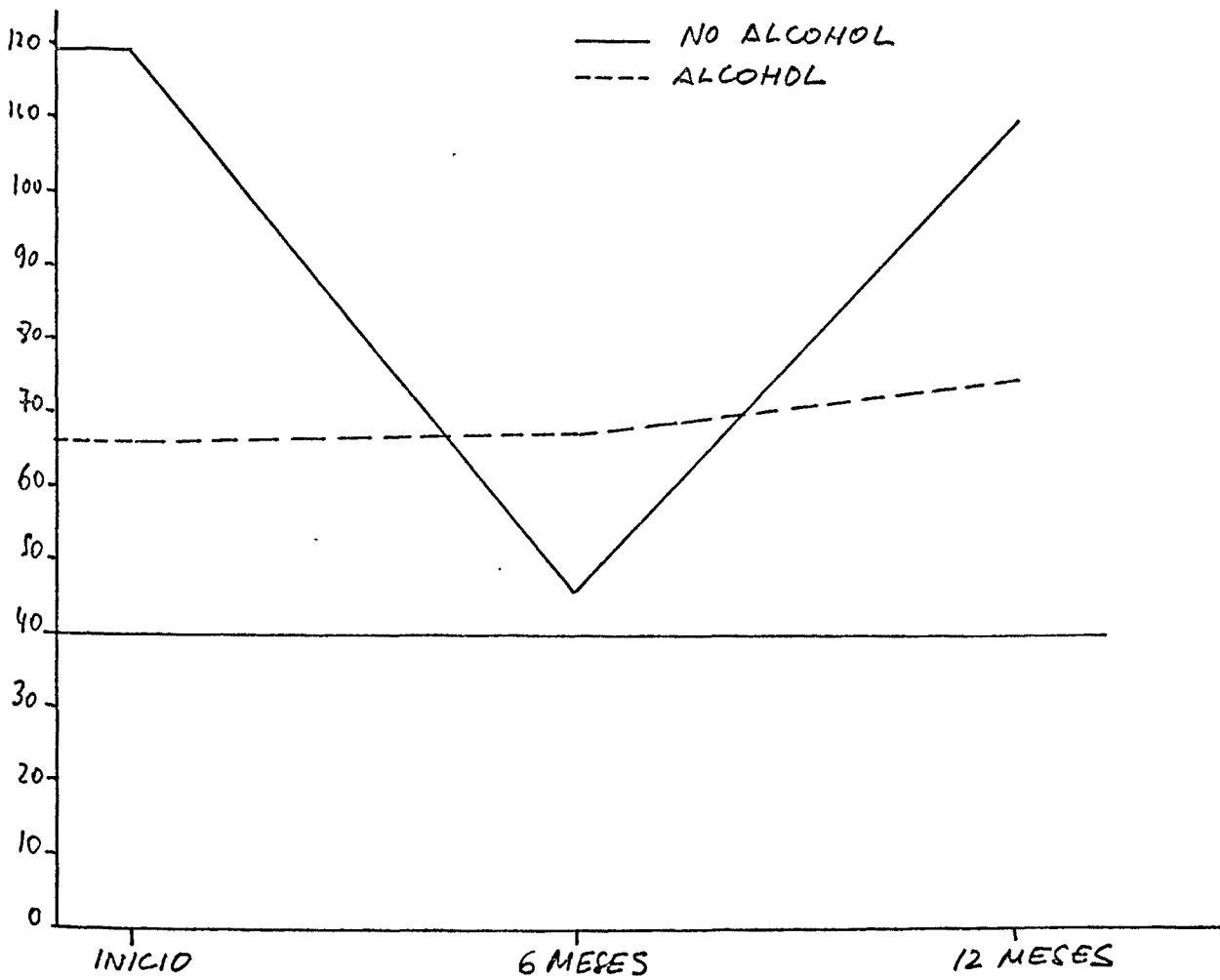


G.O.T.

FIGURA N° 56
TRATAMIENTO CON CLOROQUINA



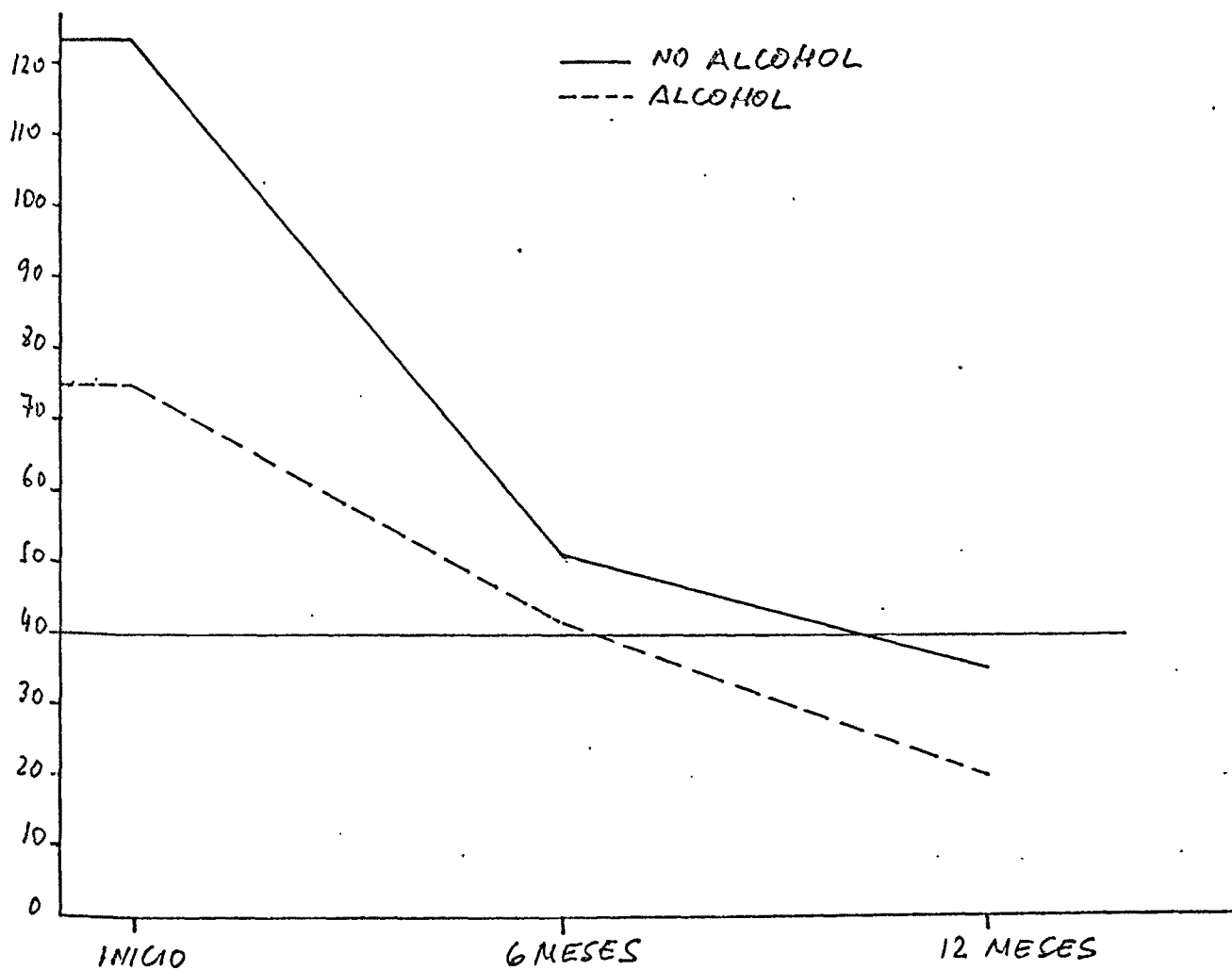
G. P. T.
FIGURA N° 57
TRATAMIENTO CON A.M.P.



G. P. T.

FIGURA N° 58

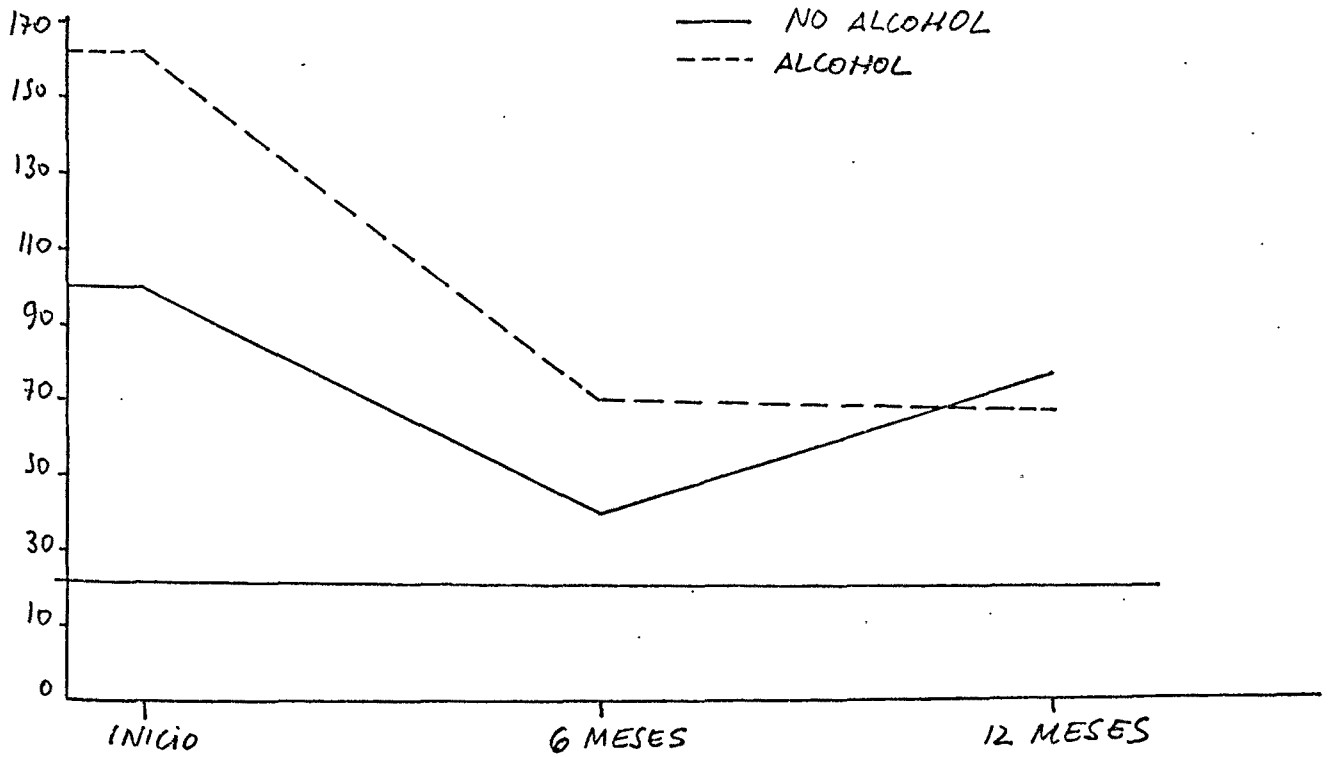
TRATAMIENTO CON CLOROQUINA



G.G.T.

FIGURA N° 59

TRATAMIENTO CON A.M.P.



G.G.T.

FIGURA N° 60

TRATAMIENTO CON CLOROQUINA

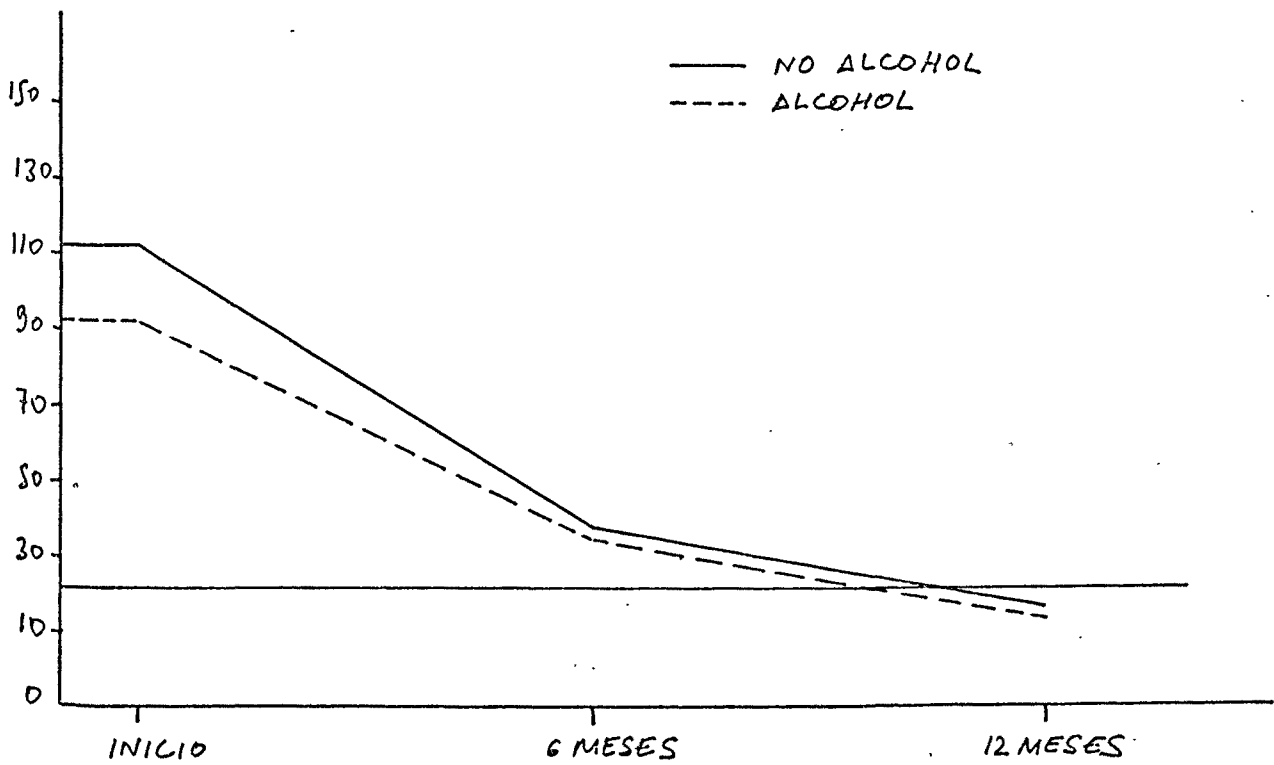


FIGURA N° 6A

MODIFICACION DEL PATRON DE EXCRECION DE PORFIRINAS URINARIAS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CLOROQUINA

