

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

VII. COMENTARIOS

I. ESTUDIO CLINICO

1. EDAD

Del estudio clínico de 210 pacientes de PCT observamos que la enfermedad se presenta preferentemente entre los 30 y 60 años, con un franco predominio entre los 40-50 años (34'3%). A pesar de esta marcada tendencia a manifestarse de forma tardía, observamos en nuestra serie, casos en que la sintomatología se ha iniciado antes de los 10 años así como después de los 70 años, por lo que señalamos que la enfermedad puede iniciarse en cualquier edad, y este inicio estaría en relación, muy probablemente, con la interacción de causas desencadenantes (tabla nº 1).

En relación a esto, el inicio de la enfermedad predominantemente tardío, está de acuerdo con otras series publicadas (Gajdos, 1969) y solo en el caso de la "porfiria turca", desencadenada por la ingesta de hexaclorobenceno, la enfermedad se manifiesta, en un 88'9% de los casos, antes de los 15 años.

A parte del caso de la "porfiria turca", en la que el factor desencadenante es claramente evidente, el número de pacientes afectados de PCT, cuya sintomatología se inició en la infancia es escaso, recordamos los casos de Schmidt y col. (1954), Gajdos y col. (1963), Welland y col. (1969), Stork y col. (1972) y Kansky (1974).

En nuestra serie solo encontramos dos pacientes en los que la enfermedad se inicia antes de los 10 años (0,95% de los casos) y solo un paciente en que la enfermedad se inicia entre los 10 y 20 años (0'47% de los casos).

2. SEXO

En esta serie, de un total de 210 casos encontramos solo 9 pacientes del sexo femenino (4'3%) (Fig. nº 6).

Si bien esta mayor incidencia de la enfermedad en el sexo masculino se observa también en las series europeas (Gajdos, 1969) no ocurre así entre la población blanca de Africa del Sur, en la que la enfermedad se manifiesta, en proporciones variables, en ambos sexos (Barnes, 1955, Eales, 1960, Lamont, 1961).

En la serie de Hernández Grió y col. (1978) que se refiere a 26 enfermos estudiados en Madrid, se encuentran dos casos del sexo femenino (7'7%), lo que representa una proporción discretamente superior que la encontrada en nuestra serie.

3. ANTECEDENTES PATOLOGICOS Y ASOCIACION CON OTRAS ENFERMEDADES

Citamos en nuestra serie aquellos casos en que la PCT se ha presentado asociada a otras enfermedades, por otro lado poco frecuentes, para un mayor conocimiento de las características de nuestros pacientes. Sin embargo estas coincidencias solo pueden considerarse como asociaciones fortuitas (tabla nº 2).

Destacamos el hallazgo de dos pacientes afectos de PCT y gammapatía monoclonal benigna, uno de los cuales presentaba también una nefropatía. En la revisión de la literatura solo hemos encontrado un caso de PCT asociado a gammapatía monoclonal y nefropatía, descrito por Amblard y col. en 1977 (tabla nº 3).

Por otro lado la presentación de PCT y lupus eritematoso, descrito como frecuente por algunos autores (Cram y col., 1973) no ha sido observada en nuestra serie en ningún caso, así como tampoco se ha observado la PCT asociada a enfermedades autoinmunes ni a procesos hematológicos.

En nuestra serie, la diabetes ha sido referida como un antecedente patológico solamente en un 8% de los casos. Sin embargo el estudio sistemático de la glicemia basal en todos los pacientes observados ha permitido encontrar aumentos significativos de la glicemia en 20% de los casos. La asociación de PCT con diabetes fue señalada por primera vez por Sterling y col. en 1949 y confirmada posteriormente por otros autores. Eales y Dowdle (1968) encuentran diabetes en 25% de los pacientes afectados de PCT (Fig. nº 24).

La incidencia de PCT entre diabéticos ha sido estudiada por Latotzk₁ (1959) y Berman (1956) demostrando su extrema rareza.

Estos datos permiten suponer que la hiperglicemia en los pacientes afectos de PCT puede ser debido a alteración en el funcionalismo hepático, o a cierto grado de pancreatitis, como señala Eales y col. en 1975.

4. FACTORES ETIOLOGICOS

a) Factor genético

La presentación familiar de la enfermedad solo ha sido observada y comprobada en dos de nuestros pacientes. Las características de la PCT en estas formas familiares que hemos observado, en cuanto a edad de aparición de la enfermedad, sexo, apariencia clínica, hepatopatía y evolución, no difieren de las observadas en las formas no familiares.

La rareza de la presentación de la enfermedad de forma familiar, en esta y otras series (Perrot y Thivolet, 1970, Eales y col. 1975), justifica la denominación de la enfermedad como "porfiria hepática adquirida" en contraposición a la porfiria variegata y a la porfiria aguda intermitente, en las que la transmisión hereditaria ha sido claramente demostrada.

El hecho de que la enfermedad no se muestra transmitida de forma hereditaria, no contradice la teoría de que pueda transmitirse un defecto metabólico mínimo, que se mantendría de forma compensada durante mucho tiempo, y que solo tras la acción de un factor descompensante, se pondría de manifiesto la evidencia clínica de la enfermedad.

La demostración por Kushner y col. (1975) de un déficit de la actividad del enzima uroporfirinógeno-decarboxilasa en hematíes de pacientes afectos de PCT y en algunos de sus familiares es la base de esta teoría.

Elder (1978) y Blekkenshorst y col. (1979) no confirman estos hallazgos y sugieren la existencia de dos formas de PCT: la familiar y la idiopática, que se manifestaría solo de forma esporádica.

b) Alcohol

En 70% de los pacientes se ha comprobado una ingesta de alcohol mantenida de forma abusiva (superior a 80 gr/día de etanol puro).

Solo 6% de los pacientes han sido considerados como abstemios. En el resto de los pacientes la ingesta de alcohol ha sido moderada (tabla nº 6).

Observamos que la eliminación urinaria de porfirinas, así como los signos biológicos que reflejan el daño hepático, son comparativamente semejantes entre los pacientes abstemios y los pacientes enólicos crónicos, lo que sugiere que el alcohol es un factor desencadenante de la enfermedad, quizá el más frecuente, pero que no actúa como condicionante de las características clínicas de la PCT.

En otras series el antecedente de la ingesta alcohólica es variable (desde 98% de los casos en la serie de Lamont y col. (1961) a 80'7% de los casos en la serie de Hernández-Grijo y col. en 1978), pero siempre importante. Por este motivo el papel etiológico del alcohol en el desarrollo de la enfermedad está aceptado por todos los autores. Sin embargo, la rareza en la presentación de PCT en pacientes afectados de cirrosis alcohólica (Gajdos, 1969) sugiere que el alcohol actuaría como factor descompensante de un defecto metabólico ya existente.

c) Ingesta de medicamentos

Hemos valorado la ingesta de aquellos fármacos considerados como porfirinógenos o hepatotóxicos, durante un periodo de tiempo superior a tres meses y que estaban siendo administrados en el momento de la manifestación clínica de la enfermedad.

Este antecedente se encuentra en 31 de nuestros casos (14'7%). Los fármacos encontrados con mayor frecuencia han sido administrados como antiepilépticos (asociación de hidantoinas y barbitúricos) y antidiabéticos orales. (tabla nº 7).

Destaquemos que solo en un caso de porfiria se ha manifestado después de una terapéutica estrogénica y hemos observado cuatro casos en relación con los anticonceptivos.

No conocemos el papel que han podido desempeñar estos fármacos en el desarrollo de la enfermedad, pero la demostración de la acción inductora del ci tocromo P450 y del ALA sintetasa por las drogas li posolubles y estrógenos de síntesis (Granick, 1966) hace sospechar que estos fármacos ejercen un papel coadyuvante en la descompensación metabólica que conduce a la manifestación de la porfiria.

5. SINTOMATOLOGÍA DERMATOLÓGICA

Hemos clasificado a estos pacientes en tres estadios, según la sintomatología dermatológica que presentaban: estadio I, en el cual se agrupan aquellos pacientes cuya sintomatología cutánea se limita a bullosis y fragilidad de la piel de zonas expuestas al sol; estadio II, en el que se incluyen los pacientes que presentan junto a la sintomatología de bullosis y fragilidad, aquellos signos cutáneos que confieren a estos pacientes unas características típicas: hiperpigmentación, hipertricosis, elastoidosis nodular o quistes y comedones de Favre y Racouchot, piel romboidal; y estadio III, que comprende aquellos pacientes que desarrollan lesiones esclerodermiformes junto a la bullosis y fragilidad cutánea.

De nuestros pacientes un 13'8% corresponden al estadio I, un 83'8% al estadio II y un 2'3% al estadio III (tabla nº 9).

No hemos observado relación de estos estadios clínicos con la intensidad de la porfirinuria, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad (tabla nº 18).

Sin embargo, entre el estadio I y II hemos observado una relación con el tiempo de exposición solar. Ninguno de los pacientes que presentaban únicamente bullosis y fragilidad había recibido una irradiación solar prolongada y continuada. Sin embargo un 40% de los pacientes pertenecientes al estadio II ejercían una profesión que les obligaba a una exposición solar de duración superior a seis horas diarias (tabla nº 11).

Estos datos estarían en relación con el papel fotosensibilizante de las porfirinas depositadas en la piel de estos pacientes.

Sin embargo entre los pacientes correspondientes al estadio III no hemos observado relación ni con la intensidad de la porfirinuria, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad, ni con el grado de irradiación solar. Por lo cual consideramos que la aparición de lesiones esclerodermiformes en la PCT no representa el estadio final o más avanzado del proceso, sino que es una forma especial y característica de evolución de la enfermedad, cuyos mecanismos de producción no conocemos hasta el momento.

Un reciente estudio del diámetro de las fibras colágenas de una placa esclerodérmica de un paciente afecto de PCT, demuestra una distribución bimodal del diámetro de las fibras (Parra y col. 1979). Este hallazgo es similar al observado en la esclerodermia localizada o morfea, y sugiere un aumento en la síntesis del colágeno.

Hemos observado también en estos pacientes (tablas nº 32 y 33) una alta incidencia de cirrosis hepática, grado máximo de fibrosis a nivel del hígado. Por lo cual se abre ante nosotros el interrogante del posible papel fibrogénico de las porfirinas depositadas en los tejidos.

Creemos que debemos mencionar ahora uno de los últimos trabajos sugeridos por nuestro recordado Prof. J. Piñol Aguadé: El estudio "in vitro" de la acción de las porfirinas sobre cultivos de fibroblastos cutáneos. Esta sugerencia es muestra de la clarividencia y del profundo conocimiento de la problemática de las enfermedades porfíricas que poseía el Prof. J. Piñol Aguadé. Si en estos momentos el trabajo no se ha llevado a cabo es precisamente porque nos ha faltado su ayuda y apoyo para superar todas las dificultades técnicas y anímicas que todo trabajo de investigación reporta.

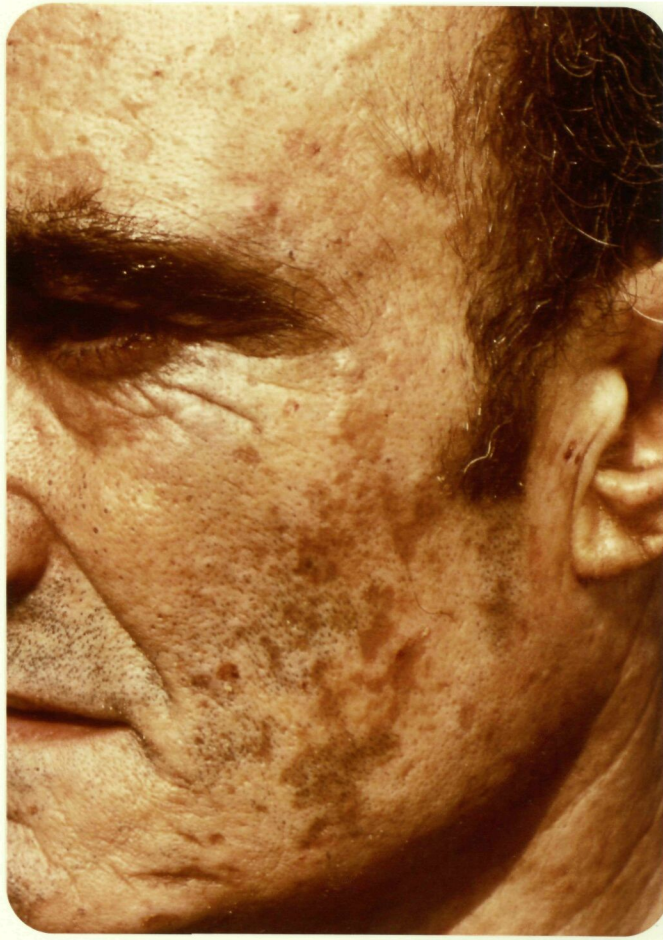
BULLOSIS Y FRAGILIDAD



HIPERTRICOSIS MALAR



ESTADO ESCLEROTICO DE LA PIEL



6. DATOS ANALITICOS EN EL MOMENTO DE LA PRIMERA VISITA

A parte del aumento de excreción de porfirinas por orina y heces, estos pacientes presentan unas alteraciones más o menos constantes de la analítica general y que son traducción de la afectación hepática. (fig. 8 a 24) (tabla nº 15).

Resumimos estas alteraciones observadas:

| | <u>Nº de pacientes</u> |
|---------------------|------------------------|
| ↑ GOT..... | 75% |
| ↑ GPT..... | 85% |
| ↑ GGT..... | 89% |
| ↑ F.A..... | 10% |
| ↑ Retención BSP.... | 97'4% |
| ↑ Glicemia..... | 39% |
| ↑ Sideremia..... | 38% |

Comentaremos estos datos al referirnos a la he-
patopatía de la PCT.

II. HEPATOPATIA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

ASPECTOS MORFOLOGICOS

El estudio de esta serie de enfermos nos permite observar que los pacientes afectados de PCT presentan afectación constante del hígado. Del total de 79 biopsias estudiadas, ninguna de ellas estaba exenta de lesiones morfológicas, aunque estas oscilaban entre diversos grados (tabla nº 21).

Los especímenes de hígado con lesiones mínimas mostraban alteraciones que hemos agrupado bajo el nombre de "no inflamatorias" (LNI), e incluyen hemosiderosis aislada o fibrosis portal como lesiones únicas.

El mayor número de biopsias (57 de un total de 79) mostraban un cuadro de inflamación y fibrosis portal, así como la necrosis hepatocelular en grados variables. La valoración de estos aspectos morfológicos nos han permitido clasificar estas lesiones como hepatitis crónica persistente (HCP) y hepatitis crónica activa (HCA). En 10 de nuestros pacientes hemos observado un cuadro caracterizado por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico, localizado en los espacios porta, con conservación de la arquitectura lobular y fibrosis portal en grados moderados. Estos aspectos morfológicos son totalmente superponibles a los observados en la HCP. En estos casos se observan además de necrosis hepatocelular en grados variables hemosiderosis y esteatosis.

En 47 de nuestros pacientes el cuadro anatomopatológico ha sido considerado como una HCA. En ellos la infiltración inflamatoria portal se acompañaba de grados variables de necrosis parcelar en la membrana limitante y fibrosis periportal. Según el grado de distorsión de la arquitectura hepática causada por la fibrosis se han clasificado en grado I y II (20 de estos casos corresponden al grado I y 18 al grado II).

Nueve de nuestros pacientes se hallaban afectados de cirrosis hepática. La incidencia de C.H. en nuestros pacientes es semejante a la encontrada por Mascaró y col. (1973), mayor que la detectada por Waldo y Tobias (1973), pero sensiblemente menor que la encontrada en otras series. Veamos los hallazgos de diversos autores:

| <u>Nº pacientes biopsiados</u> | <u>CH</u> |
|---------------------------------------|-----------|
| Lamont (1961) 28 | 12 (43%) |
| Uys y Eales (1963) 42 | 11 (26%) |
| Mascaró (1973) 34 | 4 (11%) |
| Waldo y Tobías (1973) 16 | 1 (6%) |
| Oliva (1978) 26 | 6 (23%) |
| Nuestra serie 79 | 9 (12%) |

En todas las biopsias se ha valorado el grado de inflamación, fibrosis, siderosis, necrosis y esteatosis, según la intensidad en diversos grados (0, 1, 2, 3). Observamos que la mayor intensidad de inflamación y necrosis corresponde a la HCA, la siderosis es más intensa en el grupo de L.N.I. (tabla nº 23), la fibrosis en el grupo de CH y la es

teatosis es variable en todos los grupos (tablas nº23 a 27).

Valoramos en conjunto todos estos datos y los comparamos con los resultados expresados por otros autores en la siguiente tabla.

(Tabla nº 75)

| | Lamont (1961) | Uys y Eales (1963) | Mascaró (1973) | Waldo y Tobías (1973) | Oliva Moreno (1978) | Nuestra Serie |
|-----------------------------|---------------|--------------------|----------------|-----------------------|---------------------|---------------|
| <u>BIOP.EXAMINADAS</u> | 28 | 42 | 34 | 16 | 26 | 79 |
| Fluorescencia | No comenta | 42 (100%) | No comenta | 16 (100%) | No comenta | - |
| Inclusiones citoplasmáticas | No comenta | No comenta | No comenta | 16 (100%) | 26 (100%) | - |
| Necrosis hepato-celular | No comenta | 40 (95%) | 22 (64%) | 16 (100%) | No comenta | 74 (93%) |
| Siderosis | 24 (85%) | 42 (100%) | 30 (88%) | 10 (62%) | 15 (57%) | 77 (98%) |
| Fibrosis | 28 (100%) | 20 (47%) | 24 (70%) | 13 (81%) | 26 (100%) | 66 (83%) |
| Infiltración inflamatoria | No comenta | No comenta | 28 (82%) | No comenta | 26 (100%) | 73 (92%) |
| Infiltración Grasa | 16 (57%) | 42 (100%) | 16 (47%) | 13 (81%) | 20 (76%) | 45 (57%) |
| Cirrosis | 12 (43%) | 11 (26%) | 4 (11%) | 1 (6%) | 6 (23%) | 9 (12%) |

ASPECTOS PATOGENÉTICOS

Las lesiones morfológicas que se han encontrado en el hígado de los pacientes afectados de PCT, son semejantes a las observadas en los pacientes con hepatopatía alcohólica: esteatosis, hemosiderosis, fibrosis y cirrosis.

La mayoría de pacientes porfíricos (70% en nuestra serie) son alcohólicos, por lo que es lógico suponer que las lesiones observadas en el hígado puedan haber sido ocasionadas por el alcohol.

Sin embargo la observación de pacientes abstemios, o que ingieren alcohol en cantidades consideradas como no tóxicas (menos de 80 gr./día) que tienen lesiones semejantes a las encontradas en los alcohólicos, nos han inducido a reevaluar el papel del alcohol en estas lesiones.

Por este motivo hemos estudiado la influencia del alcohol en el determinismo de las lesiones hepáticas observadas en los pacientes afectados de PCT (tabla nº 28). En esta tabla relacionamos el grado de ingesta de alcohol con los diferentes patrones morfológicos encontrados en el hígado de estos pacientes (LNI, HCP, HCA, CH), observando que estos patrones se distribuyen de manera semejante en las tres categorías de pacientes según la ingesta de alcohol (abstemios, bebedores de menos de 80 gr/etanol/día y bebedores de alcohol en cantidades superiores a las citadas).

De este análisis destaca en primer lugar el hecho de que observamos el mismo número de pacientes afectados de cirrosis hepática entre los pacientes abstemios, los que beben cantidades moderadas (3 pacientes) y el grupo de los alcohólicos (4 pacientes). La presencia de un cuadro morfológico de HCP se ha encontrado en 25% de los pacientes abstemios y en 12% de pacientes alcohólicos y el cuadro morfológico de HCA se ha encontrado en el 50% de pacientes abstemios y en el 68% de los alcohólicos. El estudio estadístico de estos datos ha mostrado que las diferencias encontradas no eran significativas. Todo ello induce a pensar que el alcohol no sería el determinante ni el agravador de las lesiones hepáticas encontradas en los pacientes afectados de PCT, sino en todo caso sería el factor etiológico más frecuentemente involucrado en el desarrollo de la misma.

La eliminación de porfirinas por orina muestra amplias variaciones y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos anatomopatológicos estudiados (fig. nº 33 y 34).

Por otro lado, en nuestro estudio hemos observado una relación entre la duración de las lesiones cutáneas, consideradas como un reflejo indirecto de la duración de la alteración del metabolismo de las porfirinas, con la severidad de las lesiones morfológicas del hígado. (tabla nº 31).

Observamos que en un 62% de los pacientes con LNI, 80% de los pacientes con HCP, 45% de los pacientes con HCA y 22% de los pacientes con CH, la biopsia hepática fué practicada durante el primer año de iniciada la sintomatología clínica. Sin embargo las biopsias practicadas después de los 3 años de evolución de los síntomas cutáneos corresponden a un 15% de los pacientes con LNI, a un 23% de los pacientes con HCA y a un 67% de los pacientes con CH. Las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas.

La disminución de la frecuencia de LNI y el aumento de CH, con el paso del tiempo (fig.nº 25), sugiere que la afectación hepática en la PCT es un proceso evolutivo que está en relación con la duración del metabolismo porfirínico.

La relación entre el estadio clínico cutáneo y la naturaleza de la lesión hepática (tablas nº32 y 33) no ha mostrado diferencias significativas entre los estadios cutáneos I y II. Sin embargo debemos destacar que en los 5 pacientes con lesiones cutáneas de tipo esclerodermiforme, es decir del tipo III, las lesiones hepáticas se encontraban en los estadios más avanzados de su evolución: dos de ellos presentaban lesiones comparables a la HCA y los tres restantes se hallaban ya afectados de cirrosis hepática.

De la valoración de todos estos datos efectuamos las siguientes deducciones:

1) La enfermedad porfírica puede ser la responsable de las lesiones morfológicas observadas en el hígado de los pacientes afectos de PCT.

2) La afectación hepática es progresiva y relacionada con el tiempo de evolución de la alteración porfírica.

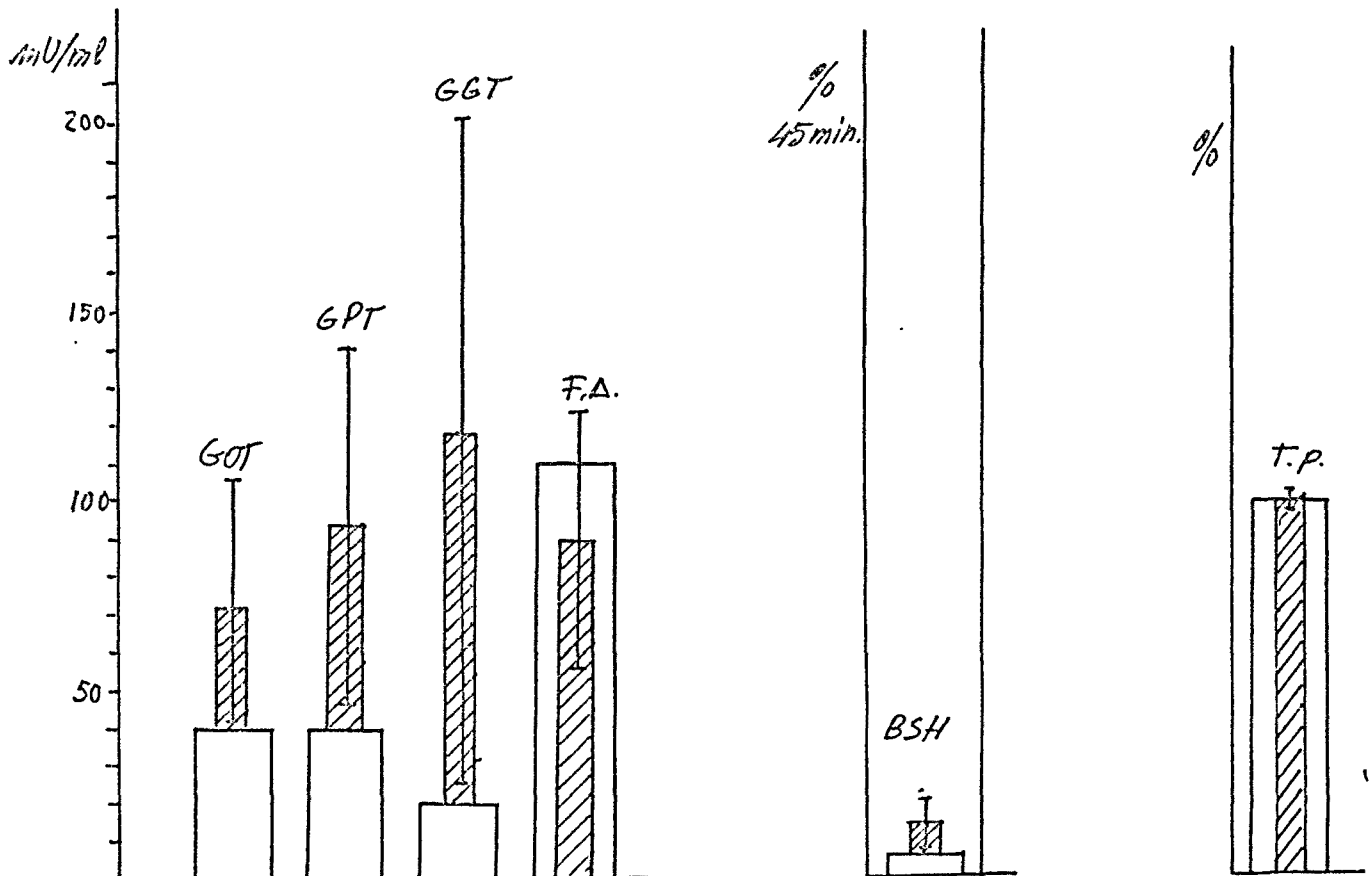
3) No tenemos datos suficientes para suponer el mecanismo íntimo de producción de la lesión hepática, el cual podría ser debido al depósito de porfirinas en el interior del hepatocito o bien a las alteraciones metabólicas que comporta el exceso de síntesis de porfirinas.

Consideramos pues estos cuadros morfológicos del hígado de nuestros pacientes (LNI, HCP, HCA, y CH) como diversos estadios evolutivos de un mismo proceso patológico, el cual estaría en relación con la alteración del metabolismo de las porfirinas.

4) Vista la constancia y la importancia de las lesiones hepáticas en los pacientes afectos de PCT y la no existencia de otros datos equiparables para valorar la hepatopatía, consideramos que la biopsia hepática (realizada con las precauciones necesarias) es indispensable dentro del estudio completo de todo paciente afecto de PCT.

ASPECTOS BIOQUIMICOS

De la valoración de las determinaciones enzimáticas que reflejan el grado y tipo de lesión hepática en el suero de los pacientes (GPT, GGT, GOT, FA), así como del grado de retención de bromosulfataleína, comparados entre los diversos grupos histológicos (LNI, HCP, HCA, CH) no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos (fig.nº 27 a 34) y en conjunto presentan el siguiente patrón (fig. nº 61):



Siguiendo a Ellen Schmidt (1978), los aumentos discretos de GOT y GPT, con ligero predominio de ésta última, junto con F.A. dentro de los límites de la normalidad, establecen un patrón biológico de hepatitis crónica. La autora, a partir de aquí, y según la cuantía de la GGT caracteriza la HCP (GGT hasta 30 mU/ml), HCA (GGT hasta 150 mU/ml) y hepatitis tóxica o alcohólica (GGT hasta 500 mU/ml). En nuestros pacientes afectados de PCT la GGT se mantiene alrededor de las 120 mU/ml, aunque con una amplia desviación standard (fig. nº 15). Sin embargo, como ya hemos indicado, si estudiamos la actividad de la GGT en el suero de los pacientes en cada uno de los grupos anatomopatológicos hepáticos (fig. nº 30) observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los diversos grupos, es decir, tanto los pacientes que presentan LNI, como los que están afectados de HCP y HCA, la media de la GGT se mantiene próxima a los 120 mU/ml, con una variación considerable en cada uno de estos grupos. Solo en aquellos pacientes en que la CH ya está establecida, se observan valores inferiores de GGT, lo mismo ocurre con la GOT y GPT (Fig. nº 29).

Por todos estos motivos consideramos que desde el punto de vista biológico, la hepatopatía de la PCT presenta el siguiente patrón:

1) Discretos aumentos de GOT yGPT, con predominio de este último enzima (GOT/GPT = 0,7).

2) Normalidad de las fosfatasas alcalinas.

3) Aumentos de los niveles séricos de GGT, con valores medios próximos a las 120 mU/ml.

Este patrón no es en absoluto característico de la PCT y se observa en una amplia variedad de hepatopatías.

El aumento de la actividad de GGT en el suero de los hepatópatas se considera como un reflejo del aumento de su actividad en el hígado. Ivan Ivanov y Col. (1976) demuestran aumentos de GGT en el hígado de ratones en los que se ha inducido una porfiria administrando hexaclorobenceno, y demuestran también la estrecha relación entre el aumento de la actividad GGT en el hígado y en el suero. Los autores deducen que el aumento de la actividad GGT en estos animales es consecuencia de la inducción de los enzimas microsomales por el hexaclorobenceno.

El papel que juega la GGT en el hígado alterado no es conocido, pero hay ciertos datos que inducen a pensar que la GGT juega un papel en la patogénesis de la enfermedad hepática (Shaw, 1978). Se ha demostrado que la administración de fenobarbital a animales de experimentación desencadena ne crosis hepatico-celular. El fenobarbital es un estimulador del citocromo P 450, que es un enzima mi cro somal.

Por otro lado Eales y col. (1975) han demostrado aumentos en los niveles de citocromo P₄₅₀ en el hígado de los pacientes afectados de PCT.

Todos estos datos nos inducen a pensar que la alteración hepática que presentan estos pacientes sería secundaria a un aumento en la síntesis de porfirinas a nivel del hepatocito.

FLUORESCENCIA DEL HIGADO PORFIRICO

(Refleja su alto contenido en porfirinas)



III. SEPARACION DE PORFIRINAS POR CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Hasta la reciente aplicación de las técnicas de análisis basadas en la cromatografía en capa fina, el estudio y determinación de las porfirinas existentes en los materiales biológicos se ha basado en procedimientos de extracción aprovechando su solubilidad en medios hidrolipídicos. Con estas técnicas se extraen conjuntamente las porfirinas que poseen las mismas propiedades fisicoquímicas: las porfirinas de 7 y 6 grupos COOH se extraen junto con la UP y la porfirina de 5 grupos COOH se extrae con la CP.

La aplicación de las técnicas basadas en la cromatografía en capa fina de los ésteres metálicos de las porfirinas ha revolucionado la investigación clínica de las porfirias humanas. Su principal utilidad radica en su eficacia en separar e identificar todas las porfirinas según el número de grupos carboxilos que posee su molécula. Por este motivo permite la separación completa de las porfirinas que poseen entre 2 y 8 grupos carboxilos.

Estos métodos se pueden utilizar con las porfirinas obtenidas en orina y heces, así como en todos los medios biológicos (bilis, hematíes, tejidos, etc.).

a) PORFIRINAS URINARIAS

1) Controles normales

Hemos realizado un estudio del patrón de eliminación de porfirinas en los individuos normales, por su determinación en 10 de ellos.

Observamos en estos controles un franco predominio de la porfirina de 4 grupos carboxilos (coproporfirina), que representa un 87,16% del total de porfirinas eliminadas por la orina. (Tabla nº 41).

La porfirina de 8 grupos carboxilos (uroporfirina) representa el 8% del total de porfirinas y las porfirinas de 7, 6 y 5 grupos carboxilos se encuentran solo en cantidades inapreciables.

Estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores (Doss , 1971, Smith, 1978).

2) Porfiria Cutánea Tarda

La porfiria cutánea tarda (PCT) nos ofrece un patrón típico y característico de eliminación de porfirinas urinarias, sensiblemente diferente al normal y al encontrado en otros tipos de porfiria (tabla nº 43).

El estudio del patrón de eliminación de porfirinas por la orina se ha realizado en 79 pacientes afectados de PCT. En todos ellos hemos observado unos resultados muy uniformes. El predominio de las porfirinas de 8 (48,8%) y 7 grupos carboxilos (30,7%) es constante y característico. Además, las porfirinas de 5 y 6 grupos carboxilos se encuentran también sensiblemente aumentadas en relación a la normalidad. Sin embargo, la porfirina de 4 grupos carboxilos se encuentra en cantidades inferiores a la normalidad (10,04%).

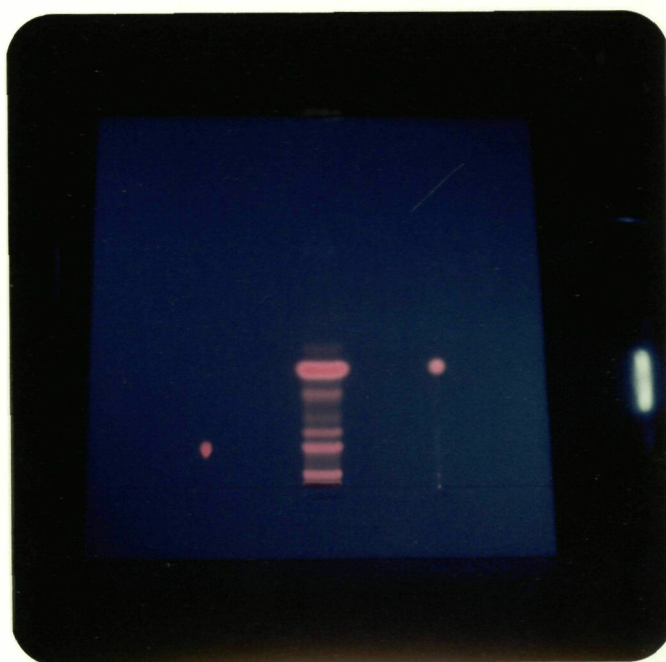
Estos resultados se asemejan a los encontrados por otros autores, (Elder, 1977), únicamente destaca que en nuestros casos los valores totales de uroporfirina son discretamente inferiores a los encontrados por Dowle y col. (1970), Doss y col. (1971) y Smith (1978).

| | Doss (1971) | Elder (1977) | Smith (1978) | nter.serie |
|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Uroporfirina | 64 ± 9 | 56'2 | 63'0 | 48'8 ± 12'6 |
| 7COOH P | 24 ± 4 | 26'1 | 27'7 | 30'7 ± 8'28 |
| 6COOH P | 3 ± 2 | 4'4 | 3'1 | 5'45 ± 4'4 |
| 5COOH P | 4 ± 2 | 4'5 | 3'5 | 5'19 ± 3'4 |
| IsoCP | -- | -- | 0'3 | 0'84 |
| Coproporfirina | 5 ± 4 | 5'6 | 2'4 | 10'04 ± 8'8 |

CROMATOGRAFIA

PORFIRINAS URINARIAS

NORMAL



↑
UP

↑
CP

CROMATOGRAFIA

PORFIRINAS URINARIAS

PORFIRIA CUTANEA TARDA



3) Porfiria aguda intermitente

En la porfiria aguda intermitente (PAI) (tabla nº 46) encontramos también un marcado aumento en la excreción de uroporfirina (67%), pero no así de la porfirina de 7 grupos COOH (1'3%). Este dato nos ofrece un recurso de gran valor para diferenciar estas dos enfermedades desde el punto de vista bioquímico, ya que por las técnicas corrientes de dosificación tanto la PCT como la PAI presentan una marcada uroporfirinuria. En este sentido estamos de acuerdo con Does (1971) en el valor de la razón $UP/7COOH P$ en la diferenciación entre la PCT y otras porfirias que se manifiestan también por uroporfirinuria aumentada.

4) Porfiria variegata y coproporfiria hereditaria

La porfiria variegata (PV) y la coproporfiria hereditaria (CPH) presentan un patrón de excreción muy semejante con predominio en la eliminación de CP, por lo que este patrón no es diferenciable del encontrado como normal.

Estos casos se distinguen de la normalidad por el valor absoluto de las porfirinas eliminadas, que se encuentra sensiblemente aumentado, tanto en la PV como en la CPH.

Destacamos la sensible diferencia con el patrón observado en la PCT, ya que demuestra el valor de esta técnica para el diagnóstico diferencial entre estas enfermedades, cuando los métodos habituales no han resultado lo suficientemente elocuentes. Veamos estas diferencias en la siguiente tabla.

(Tabla nº 76)

PATRON DE ELIMINACION URINARIO DE PORFIRINA EN
VARIOS TIPOS DE PORFIRIA

| | <u>Control</u> | <u>PCT</u> | <u>PAI</u> | <u>PV</u> | <u>CPH</u> |
|----------------|----------------|------------|------------|-----------|------------|
| Nº de casos | 10 | 79 | 2 | 5 | 1 |
| Uroporfirina | 8'03 | 48'8 | 67'05 | 7'52 | 4'2 |
| 7COOH P | 2'77 | 30'72 | 1'3 | 2'5 | 0'1 |
| 6COOH P | 0'26 | 5'45 | 16'6 | 1'2 | 0'7 |
| 5COOH P | 1'88 | 5'19 | 3'1 | 5'9 | 2'- |
| Iso CP | 0 | 0'84 | 0 | 0'3 | 0 |
| Coproporfirina | 87'16 | 10'04 | 12'1 | 82'7 | 94'1 |

5) Porfiria eritropoyética congénita

En nuestra estadística solo hemos podido estudiar el patrón cromatográfico de las porfirinas eliminadas por orina en un caso de porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Gunther. En este caso destaca sensiblemente el aumento de la porfirina de 5 grupos carboxilos, que representa el 26'7% de las porfirinas eliminadas por la orina.

Representamos en la siguiente tabla el patrón obtenido en nuestro paciente afecto de PEC, y su comparación con el patrón de una paciente, descrita inicialmente por Aldrich en 1951 y que en 1974 Eriksen describe su patrón cromatográfico urinario, y otro caso descrito por Mascaró y col. en 1977.

| | Caso propio | Eriksen (1974) | Mascaró (1977) |
|----------------|-------------|-------------------|-------------------|
| Uroporfirina | 9'9 | 80 | 25 |
| 7COOH P | 1'7 | 3 | 21'21 |
| 6COOH P | 2'0 | 1 | 8'23 |
| 5COOH P | 26'7 | 1 | 5'36 |
| Coproporfirina | 59 | 15 | 59'54 |

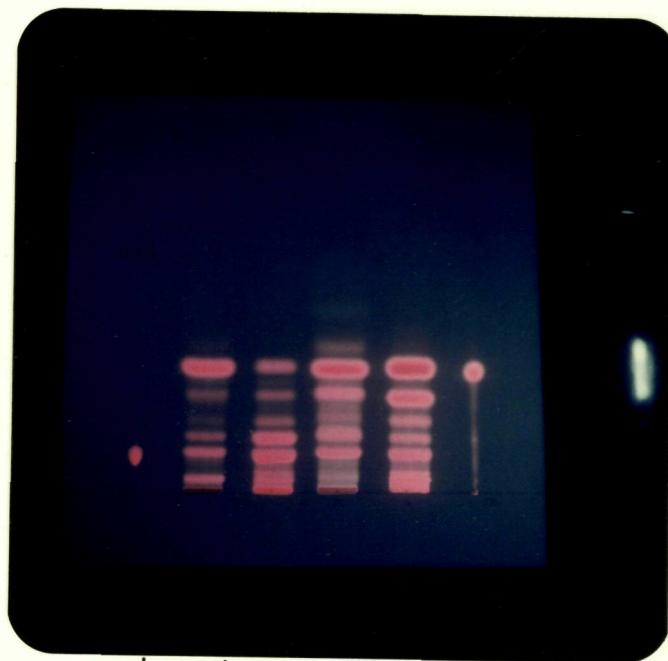
Como vemos, las diferencias entre estos tres pacientes son evidentes y sin justificación hasta el momento. El estudio de nuevos casos permitirá clarificar estas cuestiones.

Debemos indicar, sin embargo, que el diagnóstico de PEC, no se basa en el tipo de porfirinas eliminadas por orina y heces, sino en el franco predominio del isómero I de estas porfirinas.

CROMATOGRAFIA

PORFIRINAS URINARIAS

COMPARACION ENTRE PCT, PV y PEC



UP

CP

N PCT PV PEC

b) PORFIRINAS FECALES

Por las técnicas habituales de extracción de porfirinas se observa en la PCT un moderado aumento de la fracción correspondiente a la coproporfirina. Gracias a los trabajos de Elder (1971) se ha demostrado que este aumento de la fracción correspondiente de la CP es debido a un exceso de la porfirina de 5 COOH y a las porfirinas de la serie Iso CP, que por las técnicas habituales se extraen conjuntamente.

Gracias a los métodos de cromatografía en capa fina utilizados, hemos obtenido la completa separación de las porfirinas fecales.

1) Porfiria cutánea tarda

En los patrones de eliminación de porfirinas fecales de pacientes afectos de PCT, observamos un marcado predominio de las porfirinas de la serie isocoproporfirina (29'77% de las porfirinas totales) (tabla nº 50).

Estos hallazgos se corresponden exactamente con los referidos por Elder (1977). Este autor propugna esta técnica, y por consiguiente la detección de isocoproporfirina, como método importante en el diagnóstico diferencial de la PCT con otros tipos de porfiria.

Sin embargo destacamos la sensible diferencia observada en cuanto a la eliminación de UP y porfirina de γ COOH por las heces. En nuestros casos observamos un discreto predominio de UP (7'75%) sobre la porfirina de γ COOH (2'43%), sin embargo Elder (1977) refiere un predominio de la porfirina de γ COOH (17'2%) sobre la UP (4'3%).

2) Porfiria variegata

Solo hemos tenido oportunidad de estudiar las porfirinas fecales por cromatografía en capa fina en tres casos de PV. En ellos destaca el predominio de protoporfirina y coproporfirina, pero con mayor cuantía de la primera. En estos casos no hemos observado la presencia de isocoproporfirina.

Por todo ello creemos que en los casos de PV en los que el diagnóstico clínico y bioquímico no ofrece dudas, el estudio de las porfirinas fecales por cromatografía en capa fina no reporta ventajas sobre las técnicas habituales de separación de porfirinas. La tabla nº 51 refleja estos datos.

(tabla nº 77)

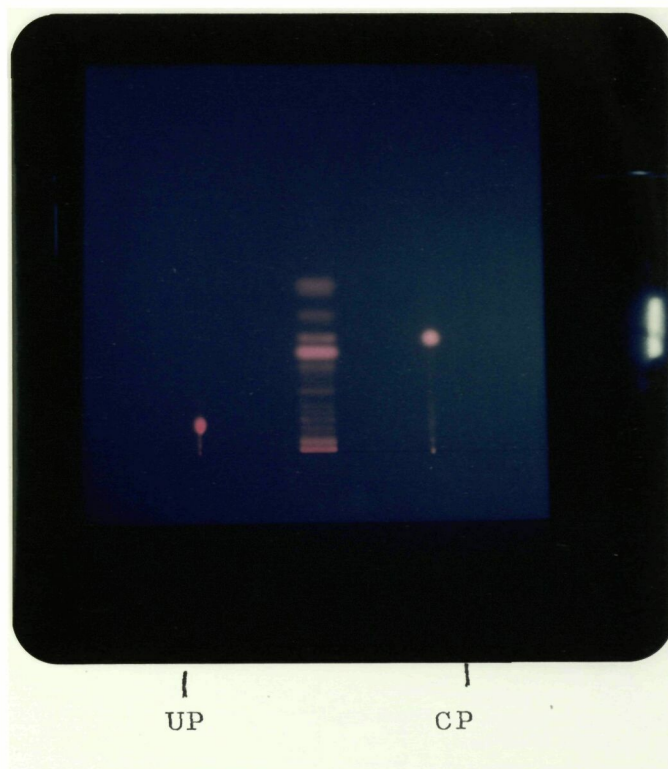
PATRON CROMATOGRAFICO DE PORFIRINAS FECALES

| Nº de casos | PCT | PV |
|----------------|-------|------|
| | 10 | 3 |
| Uroporfirina | 7'75 | 1'45 |
| 7COOH P | 2'43 | 1'45 |
| 6COOH P | 3'16 | 1'83 |
| 5COOH P | 8'03 | 0 |
| Iso CP | 27'99 | 0 |
| Coproporfirina | 22'74 | 35'1 |
| 3COOH P | 1'8 | 2'8 |
| Protoporfirina | 25'06 | 56'4 |

CROMATOGRAFIA

PORFIRINAS FECALES

PORFIRIA CUTANEA TARDA



VALOR DE LAS TÉCNICAS DE SEPARACION DE PORFIRINAS POR CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA EN EL ESTUDIO DE LAS PORFIRIAS.

Las técnicas cromatográficas de separación de porfirinas representan un medio de estudio de gran valor en el diagnóstico de estas enfermedades ocasionadas por alteraciones en el metabolismo de las porfirinas. Por este motivo deben practicarse sistemáticamente en todo laboratorio especializado en el estudio de estas enfermedades.

Sus principales utilidades son las siguientes:

1) DIAGNÓSTICO DE LA PCT.

La PCT es la única enfermedad que ofrece con estas técnicas un patrón característico y el cual es patognomónico de este proceso. Para su diagnóstico se valora principalmente:

-Aumento de las porfirinas de 8 y 7 grupos COOH, esta última representa un 30% aproximadamente del total de porfirinas eliminadas por la orina, y no se encuentra elevada en otro tipo de porfiria.

-Aumento de las porfirinas de la serie isocoproporfirina (Iso CP), y que representan también el 30% aproximado de las porfirinas eliminadas por las heces. La relación entre Iso-CP/CP es siempre 10 veces superior en la PCT que en otras porfirias o en individuos normales (Elder, 1975).

El estudio del patrón cromatográfico de excreción de porfirinas puede realizarse también en aquellos casos en que la excreción de porfirinas por orina y heces no supera los límites de la normalidad.

Sobre todo la presencia de IsoCP en heces, así como la razón IsoCP/CP aumentada, es de gran utilidad para detectar anomalías mínimas de la excreción de porfirinas y que no se traducen en aumentos en la excreción total de las mismas (Elder, 1975).

Es por este motivo que estas técnicas son de gran utilidad para el diagnóstico de PCT en remisión, y de todos aquellos casos de hepatopatía crónica cuya etiología se sospecha que pueda ser debida a una PCT subclínica, ya que en ambas formas de la enfermedad la excreción urinaria y fecal de porfirinas no está aumentada.

También son de gran utilidad estas técnicas para el estudio de familiares de pacientes afectados de PCT con objeto de conocer la posible transmisión hereditaria de la enfermedad.

2) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE PORFIRIA CUTANEA TARDA Y PORFIRIA VARIEGATA

El problema puede plantearse en aquellas formas de porfiria variegata (PV) que se manifiestan unicamente en fase de lesiones cutáneas, ya que estas son indistinguibles de las observadas en la PCT, y los pacientes no presentan manifestaciones abdominales ni neurológicas. Esta forma de inicio de la enfermedad es la que hemos observado con más frecuencia entre nuestros pacientes.

La formación de uroporfirina "in vitro", a partir de la condensación de porfobilinógeno eliminado en exceso por la orina, ocasiona en algunos casos gran dificultad en el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades cuando se utilizan las técnicas habituales de dosificación de porfirinas.

Es de gran valor en estos casos para el diagnóstico de PV el hecho de no encontrar aumentos de porfirina de 7 grupos COOH en orina, y la presencia en heces de mínimas cantidades de Isocoproporfirina, que condicionan la relación IsoCP/CP inferior a 0'1, al utilizar las técnicas de separación cromatográfica.

3) CARACTERIZACION BIOQUIMICA COMPLETA DE CADA TIPO DE PORFIRIA

Dado que las porfirinas son enfermedades metabólicas ocasionadas por defectos en la actividad de las enzimas que intervienen en la síntesis de porfirinas, en teoría es fácil suponer un posible déficit en cada uno de estos enzimas que ocasionaría un patrón de eliminación de porfirinas distinto según la localización del enzima en la vía de síntesis del Hem. En la práctica se ha demostrado ya el déficit de varios de estos enzimas (Brodie y col.; 1977):

-coprogen oxidasa en la coproporfiria hereditaria.

-ferroquelatasa en la protoporfiria eritropoyética.

-uroporfirinógeno I sintetasa en la porfiria aguda intermitente.

-uroporfirinógeno III cosintetasa en la porfiria eritropoyética congénita.

-uroporfirinógeno decarboxilasa en la porfiria cutánea tarda.

y como cada uno de estos enzimas condiciona el tipo de porfirinas que se acumulan y eliminan en cada una de las enfermedades.

En el caso de la PCT ya hemos comentado previamente como el déficit de UPgen decarboxilasa ocasionaba el acúmulo de uroporfirina, de la porfirina de 7 grupos carboxilos, así como de las porfirinas intermedias de 6 y 5 grupos carboxilos. El ex-

ceso de porfirina de 5 grupos carboxilos actúa como sustrato competitivo con la coproporfirina del enzima coprogen oxidasa, con la consiguiente formación de las porfirinas de la serie Isocoproporfirina, encontradas especialmente en la PCT.

Por este motivo, creemos que para la completa caracterización del defecto metabólico de cada caso de porfiria que se ofrece a nuestro estudio, debe practicarse:

1) Dosificación de la cantidad total de porfirinas eliminadas por orina y heces. Para esto se utilizan las técnicas corrientes de dosificación basadas en las características de solubilidad de las porfirinas.

2) Distribución relativa de cada una de las porfirinas. Estas se separan entre sí, según el número de carboxilos que posee su molécula, por los métodos de cromatografía en capa fina.

3) Distribución de los isómeros de cada una de las porfirinas eliminadas.

La realización sistemática de estas técnicas en cada uno de los pacientes estudiados nos ha permitido detectar cuatro casos de porfiria difícilmente catalogables en la clasificación general de las porfirias, aceptada en Cape Town en 1963. Dos de los casos han sido ya referidos en la literatura (Piñol Aguadé y col., 1969 y 1975), bajo el nombre de porfiria hepato-eritrocitaria.

Se trata de dos pacientes del sexo femenino, cuyos síntomas se iniciaron en la primera infancia: intensa fotosensibilidad que ocasionó cicatrices mutilantes en partes acras, hipertrichosis, y emisión de orinas oscuras. Estos síntomas y la ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad, hicieron sospechar el diagnóstico de porfiria eritropoyética congénita, aunque no se demostró eritrodoncia, ni anemia hemolítica ni esplenomegalia en ninguno de los dos casos.

Bioquímicamente, estas dos pacientes se caracterizan por:

- 1) Aumento de la protoporfirina en hematies.
- 2) Aumento de porfirinas de 8, 7, 6 y 5 carboxilos, con predominio de esta última.
- 3) Porfirinas fecales con un patrón totalmente superponible a la PCT, es decir, con francos aumentos de porfirinas de la serie IsoCP.

Los otros dos casos, consisten en dos varones que presentan un cuadro clínico superponible a la PCT, pero que por estudio cromatográfico de las porfirinas eliminadas por orina y heces no se demuestra aumento de la porfirina de 7 grupos carboxilos en orina, ni de porfirinas de la serie IsoCP en heces.

El estudio de la distribución isomérica de las porfirinas eliminadas muestra un franco predominio de isómeros I (80-90%), por este motivo el defecto metabólico se supone semejante al de la porfiria eritropoyética congénita. En estos momentos se están realizando estudios de las actividades enzimáticas, para una mejor caracterización del defecto metabólico que poseen estos enfermos.

El estudio de estos casos, como ya hemos indicado, no es objeto de esta tesis, y solo lo referimos como una demostración más de la importancia de la utilización de estas técnicas de separación de porfirinas para el estudio de estas enfermedades.

IV. TRATAMIENTO

Nuestro aporte desde el punto de vista del tratamiento ha consistido en el ensayo del tratamiento de la PCT con Cloroquina.

El efecto de la cloroquina en la PCT ha sido objeto de numerosas controversias. En la década de los años 50 en la literatura inglesa fueron descritos numerosos casos de porfirinuria aparecida durante el tratamiento con cloroquina (Linden, 1954, Davis y Ploeg, 1957). Paralelamente fueron descritos algunos casos de PCT tratados con cloroquina en los que se observó remisión de la enfermedad (London, 1957, Colomb, 1959).

En el año 1962 Cripps y Curtis describen los efectos tóxicos de la cloroquina en tres pacientes afectos de porfiria hepática, dos de los cuales estaban afectos de lupus eritematoso concomitante. En los tres pacientes observaron la misma reacción al tercer día de iniciado el tratamiento con cloroquina (250 mg/2 veces día) se desencadena un cuadro caracterizado por fiebre, mal estado general, dolores abdominales, taquicardia, acompañado de alteración en el funcionalismo hepático y aumento de la porfirinauria, por lo cual los autores consideran a la cloroquina como un agente tóxico en la PCT.

En 1966 Felsher y Redeker observan que la afectación hepática ocasionada por la cloroquina es transitoria y reversible, y una vez superada, se obtiene la remisión de la porfiria. Por este motivo los autores sugieren de nuevo el uso de la cloroquina como agente terapéutico en la PCT.

Scholnick y Marver (1968) en un amplio estudio demuestran la formación de un complejo cloroquina-porfiria que se elimina por la orina.

Desde entonces se han sucedido diversas publicacaciones referentes al tratamiento de la PCT con cloroquina.

En 1968 Saltzer y Redeker describen un caso de PCT tratado con 500 mg. de cloroquina dos veces por semana, sin la aparición de efectos secundarios.

Los trabajos de Taljaard y col. (1972) y Kordac y Semradova (1974) demuestran la efectividad de la cloroquina en el tratamiento de la PCT y la ausencia de efectos secundarios, cuando se utiliza a pequeñas dosis.

Para corroborar estos efectos hemos tratado a 17 pacientes afectos de PCT, vistos en el último año, con cloroquina a dosis de 100 mg/2 veces a la semana, continuadamente hasta conseguir la remisión de la porfirinuria. Todos los pacientes han sido varones, de edades oscilantes entre los 36 y 60 años, y con afectación hepática variable.

Ya que algunos de los pacientes no han atendido a nuestra recomendación de abandonar el alcohol se han podido separar dos grupos de pacientes, los que han suspendido la ingesta de alcohol al iniciar el tratamiento, y los que han persistido en ella.

Los efectos terapéuticos se comparan a los seis y a los doce meses de iniciado el tratamiento y se valora la bullosis y la fragilidad cutánea, la porfirinuria y la biología del funcionalismo hepático.

Hemos comparado estos resultados con los obtenidos previamente, en un grupo de pacientes de características semejantes, que habían sido tratados con ácido adenosín-monofosfórico, 200 mg/día por vía oral.

1) Tratamiento con ácido adenosín monofosfórico

Del grupo de 18 pacientes tratados con AMP observamos que entre los que suspenden la ingesta de alcohol (8 pacientes), a los 6 meses se detecta una discreta disminución de la porfirinuria, así como de las enzimas que reflejan el funcionalismo hepático (GOT, GPT, y GGT). Desde el punto de vista clínico desaparece la bullosis espontánea, pero persiste fragilidad de la piel de las zonas expuestas al sol (tablas nº 57a6).

Esta discreta remisión clínica y biológica a partir de entonces se estabiliza, de modo que al cabo de un año de iniciado el tratamiento los pacientes se encuentran en un estado prácticamente indistinguible al observado seis meses antes.

En los 10 pacientes que persisten en la ingesta de alcohol no observamos la discreta remisión biológica y clínica que habíamos detectado en el grupo anterior. (tabla nº 62).

Desde el punto de vista clínico, a los seis meses solo presentaban bullosis espontánea en 50% de los pacientes, mientras que la fragilidad persistía en todos ellos. A los doce meses de continuar el tratamiento todos los pacientes presentaban bullosis y fragilidad en las zonas cutáneas expuestas al sol (tabla nº 65).

Por este motivo, creemos que la discreta mejoría inicial observada en los pacientes que suspenden la ingesta de alcohol está relacionada con la supresión del mismo, que actuaba como agente inductor, y no con el tratamiento con ácido adenosin monofosfórico.

El tratamiento es totalmente inofensivo, ha sido seguido durante periodos superiores a 12 meses sin observar efectos secundarios, al ser administrado por vía oral, pero su acción sobre la síntesis de porfirinas se ha demostrado ineficaz en nuestros casos.

Gajdos (1969) preconiza su utilización en aquellos pacientes en que la sideremia sea normal y no exista siderosis hepática, ya que estos pacientes no serían susceptibles del tratamiento con flebotomías. La eficacia terapéutica de las flebotomías es indudable, y en ello están de acuerdo todos los autores que la han utilizado (Ippen, 1977).

Gajdos (1968) describe el efecto favorable del AMP en 11 de un total de 17 pacientes. El efecto se manifiesta por una disminución de la fotosensibilidad y de la hiperpigmentación y por remisión de la uroporfirinuria. Sin embargo, la eficacia terapéutica del AMP no se ha visto refrendada por otros autores posteriormente.

2) Tratamiento con cloroquina

Hemos tratado un total de 17 pacientes, durante un periodo oscilante entre seis y doce meses. El tratamiento se ha suspendido en el momento en que se ha obtenido la remisión de la uroporfirinuria. De estos 17 pacientes, 13 abandonaron la ingesta de alcohol al iniciar el tratamiento y 4 de ellos han persistido con la misma.

En el grupo de pacientes que han suspendido la ingesta de alcohol se ha obtenido la remisión clínica y biológica completa entre los seis y los doce meses de iniciado el tratamiento. Se observa la remisión de la uro- y coproporfirinuria, así como de los enzimas indicativos del daño hepático (GOT,

GPT, GGT) (Tabla nº 67). La remisión clínica es casi completa a los seis meses (persiste fragilidad cutánea en solo 15% de los pacientes), pero a los doce meses todos los pacientes se encuentran totalmente asintomáticos, con disminución también de la pigmentación y de la hipertrichosis facial (tabla nº 70).

La remisión clínica y biológica se obtiene también en aquellos pacientes que siguen con la ingesta de alcohol. La uroporfirinuria de estos pacientes no ha alcanzado todavía la normalidad a los doce meses de tratamiento, pero se encuentra en niveles ($431 \mu\text{g}/24\text{h}$) que no ocasionan sintomatología clínica (tabla nº 72).

Debemos destacar que en estos pacientes tratados con cloroquina a pequeñas dosis (100 mg/ 2 veces semana) no hemos observado los efectos secundarios que se presentan en estos pacientes cuando se utiliza la cloroquina a dosis de 250-500 mg./dia. La revisión oftalmológica ha sido realizada antes y después del tratamiento en nueve de los pacientes, y en ninguno de ellos se ha observado afectación retiniana.

Por todo ello consideramos a la cloroquina como un agente terapéutico de gran valor en la PCT. La utilización de cloroquina a pequeñas dosis condiciona la remisión clínica de la enfermedad, y la normalización de la porfirinuria y de la enzimología hepática en un periodo variable entre 6 y 12 meses. La remisión se obtiene también, aunque más tardíamente, en aquellos pacientes que persisten en la ingesta de alcohol.

Esta nueva alternativa terapéutica de la PCT , aventaja a las flebotomías por ser un método terapéutico incruento y por consiguiente, mejor tolerado por los pacientes, pero que requiere un control periódico de los mismos, sobre todo desde el punto de vista ocular, para poder prevenir los efectos secundarios de la cloroquina. Repetimos, sin embargo , que a las dosis utilizadas no hemos observado afectación ocular ni otro efecto secundario en ninguno de los pacientes estudiados.

La acción terapéutica de la cloroquina parece consistir en la movilización y deplección de los depósitos de porfirinas del organismo. Este efecto se manifiesta a nivel del hígado, por la normalización de las pruebas de funcionalismo hepático y a nivel de la piel, por la desaparición de la sintomatología cutánea de la enfermedad.

La normalización del funcionalismo hepático, obtenida después del tratamiento con cloroquina, también en aquellos pacientes que persisten con la ingesta de alcohol, apoya nuestra previa aseveración de que la hepatopatía observada en estos pacientes no se relaciona únicamente con el alcohol, sino que de alguna manera parece ser secundaria a la alteración del metabolismo de las porfirinas.

La observación continuada de estos pacientes permitirá en un futuro próximo valorar la duración de la remisión de la PCT en estos casos tratados con cloroquina, así como la posterior evolución de la hepatopatía.

Efecto de la cloroquina sobre el patrón cromato-
gráfico de las porfirinas urinarias

Hasta el momento se han realizado estudios de la excreción de porfirinas en pacientes tratados con flebotomías y han mostrado que la excreción urinaria y fecal de porfirinas disminuye paralelamente. Tras una remisión prolongada de la excreción de porfirinas se normaliza incluso la uroporfirinuria. Sin embargo, en heces, la razón IsoCP/CP puede permanecer aumentada aunque la concentración total de porfirinas sea normal (Elder, 1977).

Para conocer las modificaciones ocasionadas por la cloroquina hemos realizado el estudio cromatográfico de las porfirinas urinarias antes y después del tratamiento, en 14 de los pacientes que han seguido esta terapéutica.

Solo en un paciente (caso nº 5) se ha obtenido la normalización completa del patrón cromatográfico. En los restantes permanece alterado, pero con una modificación característica: se observa una disminución de la porfirina de 7 grupos COOH y un aumento de CP, pero con persistencia de la elevación de UP (tabla nº 74).

Por lo tanto la remisión, desde el punto de vista bioquímico, se traduce inicialmente en la normalización de la porfirina de 7COOH y de CP. En este sentido, la proporción relativa de las diversas

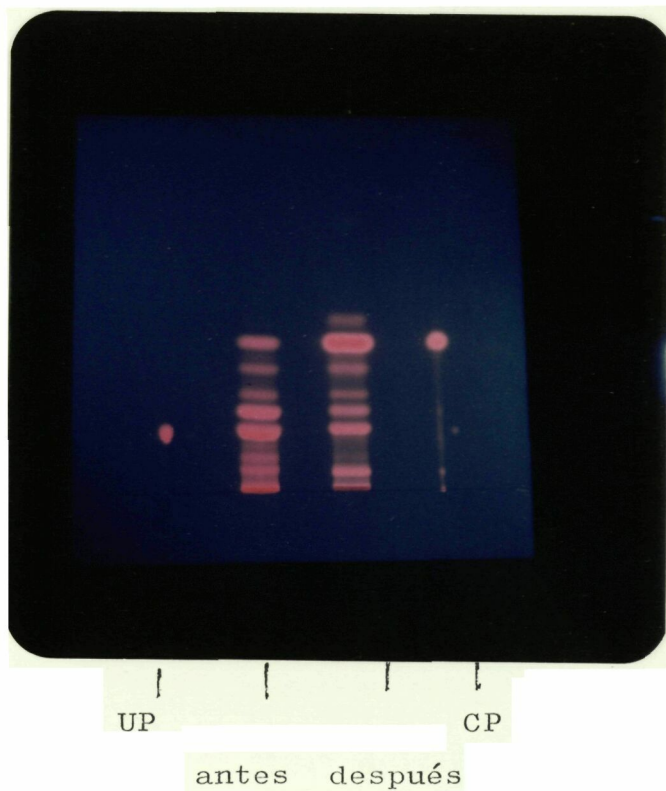
porfirinas urinarias tiende a normalizarse siguiendo un camino inverso al demostrado por Doss (1976) en el desarrollo de la enfermedad, en ratones intoxicados por hexaclorobenceno, en los que el autor demuestra la siguiente progresión en la alteración de las porfirinas urinarias:

| | | | | | | | | | |
|---------|----|---|-------|---|-------|---|-------|---|-------|
| Tipo A: | CP | > | UP | > | 5COOH | ⋈ | 7COOH | > | 6COOH |
| Tipo B: | UP | > | CP | > | 7COOH | > | 5COOH | > | 6COOH |
| Tipo C: | UP | > | 7COOH | > | CP | > | 5COOH | > | 6COOH |
| PCT: | UP | > | 7COOH | ⋈ | CP | ⋈ | 5COOH | ⋈ | 6COOH |

Por este motivo puede deducirse que el estudio del patrón cromatográfico de porfirinas urinarias no es un método seguro para detectar la PCT en fase de remisión.

CROMATOGRAFIA

PORFIRINAS URINARIAS EN LA PORFIRIA CUTANEA
TARDA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON
CLOROQUINA.



VIII. CONCLUSIONES

1.- DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO

La evolución esclerodermiforme de las lesiones cutáneas no representa la fase final de las mismas, ni un estadio muy avanzado de la enfermedad. La aparición de estas lesiones no está en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, ni con la intensidad de la porfirinuria, ni con el tiempo de exposición solar. En cambio existe relación con la mayor tendencia a la fibrosis en las lesiones del hígado, ya que el 60% de los pacientes con lesiones esclerodermiformes se hallan afectados de cirrosis hepática.

Consideramos pues, que las lesiones esclerodermiformes son una forma especial de evolución de la porfiria cutánea tarda, de causa por el momento desconocida, y que tiene importancia porque permite sospechar la existencia de una hepatopatía grave.

2.- LA HEPATOPATIA DE LA PORFIRIA CUTANEA TARDA

2.1.- Del estudio histomorfológico de las lesiones hepáticas de los pacientes afectados de porfiria cutánea tarda, se desprende que pueden encontrarse los siguientes patrones:

- a) Únicamente lesiones no inflamatorias (hemosiderosis o fibrosis portal)
- b) Hepatitis crónica persistente
- c) Hepatitis crónica activa
- d) Cirrosis hepática

2.2.- Los patrones mencionados se consideran como diferentes estadios evolutivos de un mismo proceso patológico.

2.3.- De nuestros estudios podemos deducir que el alcohol no es el determinante de las lesiones hepáticas de los pacientes afectos de porfiria cutánea tarda.

2.4.- La hepatopatía es evolutiva y progresa lentamente, junto con los signos que testimonian de la alteración del metabolismo de las porfirinas.

2.5.- Desde el punto de vista enzimático la hepatopatía se caracteriza por:

- a) Un discreto aumento de las transaminasas glutámico-oxalacéticas y glutámico pirúvicas, siendo más acusado el de esta última.
- b) Un aumento constante de la gammaglutamiltranspeptidasa.
- c) La normalidad de las fosfatasas alcalinas.

2.6.- Los aumentos de gammaglutamiltranspeptidasa pueden ser considerados como signos de la activación de los enzimas microsomiales que existe en la porfiria cutánea tarda.

2.7.- Este patrón enzimático es independiente del cuadro histológico, por lo que para el estudio de estos enfermos, se considera indispensable la realización de la biopsia hepática, de forma sistemática, a fin de evaluar el estado del hígado, el grado de progresión de la hepatopatía y el pronóstico de cada caso.

3.- DESDE EL PUNTO DE VISTA BIOQUIMICO

3.1.- Con las técnicas de separación cromatográfica de las porfirinas, en la porfiria cutánea tarda se encuentra un patrón característico:

- a) Aumento de las porfirinas de 8 y 7 grupos carboxilos en orina
- b) Aumento de las porfirinas de la serie Isocoproporfirina en heces, con una proporción IsoCP/CP superior a diez

3.2.- Este patrón es patognomónico de la porfiria cutánea tarda y su hallazgo es necesario para el diagnóstico cierto de la enfermedad.

3.3.- Este patrón de la porfiria cutánea tarda refleja la alteración de la decarboxilación de las porfirinas de 8 a 4 grupos carboxilos, en la vía de la síntesis del Hem, por déficit del enzima uroporfirinógeno-decarboxilasa.

3.4.- Las técnicas de separación cromatográfica de porfirinas deben utilizarse en todos aquellos casos en los que se plantea un diagnóstico diferencial entre distintos tipos de porfiria y para detectar los casos latentes y/o familiares.

3.5.- El diagnóstico de todo tipo de porfiria debe incluir, además de la cuantificación de las porfirinas eliminadas, el estudio de la distribución relativa de cada una de ellas, así como su tipo isomérico.

3.6.- En el futuro la clasificación de las porfirias deberá, sin duda, ser realizada desde el punto de vista bioquímico. Todo laboratorio especializado en el estudio de estos enfermos debe realizar sistemáticamente estas técnicas y aplicarlas para el estudio de los pacientes, desde que son visitados por primera vez.

4.- DESDE EL PUNTO DE VISTA TERAPEUTICO

4.1.- Resaltamos el valor terapéutico de la cloroquina a pequeñas dosis (200 mg. semanales) en el tratamiento de la porfiria cutánea tarda, ya que con su administración se consigue la normalización de la porfirinuria así como la remisión de la sintomatología clínica.

4.2.- Con esta terapéutica se consigue también la normalización de las pruebas de funcionalismo hepático.

4.3.- La remisión, igualmente conseguida en aquellos pacientes que no han interrumpido la ingesta de alcohol, refuerza la conclusión previa de que éste no es el factor determinante de la hepatopatía de la porfiria cutánea tarda.

4.4.- La utilización de cloroquina a pequeñas dosis está exenta de efectos secundarios, y no desencadena la reacción aguda observada en estos pacientes cuando la cloroquina es utilizada a dosis habituales.

4.5.- La remisión bioquímica, tras la terapéutica con cloroquina, se traduce por una disminución de la porfirina de 7 grupos carboxilos y un aumento paralelo de la coproporfirina.

- ACKNER B., COOPER J.E., GRAY C.H., KELLY M. y NICHOLSON D.C.: Excretion of porphobilinogen and amino laevulinic acid in acute porphyria. Lancet i, 1256:336, 1961.
- ALDRICH R.A., HAWKINSON V., GRINSTEIN M. y WATSON C.J.: Photosensitive or congenital porphyria with hemolytic anemia. I. Clinical and fundamental studies before and after splenectomy. Blood, 6:685, 1951.
- ALLEN B.R., PARKER S., THOMPSON G.G., MOORE M.R., DARBY F.J. y HUNTER H.A.A.: The effect of treatment on plasma uroporphyrin levels in cutaneous hepatic porphyria. Brit. J. Dermatol. 93:37, 1975.
- ALLISON A.C., MAGNUS I.A. y YOUNG M.R.: Role of lysosomes and cell membranes in photosensitization. Nature (London) 209:874, 1966.
- AMBLARD P., MARTIN H., VIALTEL P., REYMOND J.L. y BEANI J.C.: Porphyrie Cutanée Tardive avec état sclérodermiforme et ulcère de la cornée, gammopathie policlonale avec néphropathie. Ann. Derm. Vénérol. 104:667, 1977.
- BARIETY M., COURRY CH., GAJDOS A. y cols.: Bull. Soc. Méd. Paris 78:607, 1962. Citado por TIO H.T. y cols. en Autoimmunity and cutaneous porphyria. S.A. Jour. Lab. Clin. Med. 17:199, 1971.

BARNES H.D.: Further South African cases of porphyria.

S. Afr. J. Clin. Sci.: 2:117, 1951.

BARNES H.D.: Porphyria in the Bantu races on the Witwaterstrand.

S. Afr. Med. J. 29:781, 1955.

BARNES H.D.: Porphyria in South Africa: The fecal excretion of porphyrin.

S. Afr. Med. J. 32:680, 1958.

BARNES H.D., HURWORTH E. y MILLER J.H.D.: Erythropoietic porphyrin hepatitis.

J. Clin. Pathol. 21:158, 1968.

BARRIO E., ENRIQUEZ DE SALAMANCA R., TONI STERLING P., CATALAN T. y ARNALICH F.: Acúmulo de porfirinas en tejido hepático en situaciones experimentales de colostasis: el patrón porfirinostático hepático y la acción del dietil etilbestrol.

Arch. Fac. Med. Madrid 29:127, 1976.

BATTLE A.M. del C., BENSON A.M. y RIMINGTON G.: Purification and properties of coproporphyrinogenose.

Biochem. J. 97:731, 1965.

BAUMSTARK F.: Zwei pathologische Harufarbstoffe.

Arch. Ger. Physiol. 9:568, 1874.

Citado por DEAN G. en The porphyrias: A story of Inheritance and environment.

Pitmans. Med. Publ. London, 1963.

BEATTIE A.D., MOORE M.R., GOLDBERG A. y WARD R. L.:
Acute Intermittent Porphyria: Response of tachycardia
and Hypertension to Propanolol.
Brit. Med. J. 3:257, 1973.

BECKER D., VILJOEN D., KRAMER S.: The inhibition of
red cell and brain ATP-ase by δ aminolevulinic acid.
Biochim. Biophys. Acta. 225:26, 1971.

BENEDETTO A.V., KUSHNER J.P., TAYLOR J.S.: Porphyria
Cutanea Tarda in three generations of a single family.
The New Engl. J. of Med. 298:358, 1978.

BERGER H. y GOLDBERG A.: Hereditary coproporphyria.
Brit. Med. J. 2:85, 1955.

BERLIN N.I., NEUBERGER A. y SCOTT J.J.: The metabolism
of δ aminolaevulinic acid. 2. Normal pathways, studied
with the aid of C^{14} .
Biochem. J. 64:90, 1956.

BERMAN J., BRAUN A. y VOLEK V.: Liver biopsy and the
clinical evaluation in porphyria cutanea tarda.
Acta Universitatis Carolinae Med. 8:589, 1959.

BERMAN J.: Porphyrie und Zuckerkrankheit: Auf. suchen
der Porphyrie bei Zuckerkranken.
Zeitsch. Ger. Imm. Med. II:186, 1956.
Citado por GAJDOS A. en Porphyrines et porphyries: Bio-
chemie et clinique.
Masson et Cie. edit. Paris 1969.

BETANCOR LEON P., CAMPOS CANTERO R., ROJO CASTEJON P., SOLIS HERRUZO J.A. y cols.: Porfiria hepática crónica y carcinoma primitivo de hígado. Aportación de seis casos.

Gastroenterología y Hepatología 1:166, 1978.

BETANCOR P., GARCIA J., SCHULLER A. y REY J.: Antígenos HL-A en la porfiria hepatocutánea tardía tipo alcohólico. Rev. Clin. Española 147:607, 1977.

BHUTANI L.K., SWAROOP K.S., PRASHAAT K.D., DESHPANDE S. G., DATTATREYA N.M. y KANDHARI K.: Congenital Erythropoietic Porphyria. An autopsy report. Arch. Dermatol. 110:427, 1974.

BIELICKY T. y BERNAN J.: Etude étiologique de la porphyrie cutanée tardive sur la base de 52 cas personnels. IXe. Congrès de l'Ass. Derm. Syph. Lang. Franç. Lausanne pág. 199-202, 1956.

BIEMPICA L., KOSOWER N., MARCUS H. y GOLDFISCHER S.: Hepatic Porphyrias. Cytochemical and Ultrastructural Studies of Liver in Acute Intermittent porphyria and Porphyria Cutanea tarda. Arch. Pathol. 98:336, 1974.

BLEKKENHORST, G.H., DAY R.S. y EALES L.: Two forms of Porphyria Cutanea Tarda? New Engl. J. Med. 300:93, 1979.

BLEKKENHORST G., PIMSTONE N.R. y EALES L.: Porphyria Cutanea Tarda in South Africa Metabolic basis of disordered Haem Biosynthesis Porphyrins in human disease. Edited by Doss, Bassel, pág. 299, 1976.

BLOOMER J.R., PHILLIPS M.J., DAVIDSON D.L. y KLATSKIN G.: Hepatic disease in erythropoietic protoporphyria. Am. J. Med. 58:869, 1975.

BOELGER, M., Canivet J., LE SOURD M.: La porphyrie cutanée de l'adulte. Etude de neuf cas. Sem. des Hôpitaux 29:1587, 1953.

BOGORAD L.: Enzymatic synthesis of porphyrins from porphobilinogen. I. Uroporphyrin I. J. Biol. Chem. 233:501, 1958.

BOGORAD L.: The enzymatic synthesis of porphyrins from Porphyrins from porphobilinogen. II. Uroporphyrin III. J. Biol. Chem. 233:510, 1958.

BONKOWSKY, H.L., BLOOMER J.R., EBERT P.S.: Heme synthetase deficiency in human protoporphyria. J. Clin. Invest. 56:1139, 1975.

BONKOWSKY H.L., TSCHUDY D.P., COLLINS A.R., BOSSENMAIER I., CARDINAS R. y WATSON C.J.: Proc. Natn. Acad. Sci. USA 68:2725, 1971.
Citado en Editorial de Lancet i, 1024, 1978.

BONKOWSKY H.L., TSCHUDY D.P., WEINBACH E.C., EBERT P.S., y DOHERTY J.M.: Porphyrin synthesis and mitochondrial respiration in acute intermittent porphyria studies using human cultured fibroblasts. J. Lab. Clin. Med. 85:93, 1975.

BOTHWELL T.H., SEFTTEL H., JACOBS P. y cols.: Iron overload in Bantu Subjects. Studies on availability of iron in Bantu beer.

Am. J. Clin. Nutr. 14:47, 1964.

BOTTOMLEY S.S.: Characterization and measurement of heme synthetase in normal human bone marrow.

Blood, 31:314, 1968.

BOTTOMLEY S.S., TANAKA M. y EVERETT M.A.: Diminished erythroid ferrochelataze activity in protoporphyria.

J. Lab. Clin. Med. 86:126, 1975.

BRADLOW H.L., BICKERS P.R. y KAPPAS A.: Studies in porphyria. II. Evidence for a deficiency of steroid⁴-5 - reductasa activity in acute intermittent porphyria.

J. Exp. Med. 137:754, 1973.

BRADLOW H.L. y KAPPAS A.: Metabolism of Testosterone in Variegate Porphyria and Porphyria Cutanea tarda. Citado en "Porphyrins in human disease". DOSS pág. 179, Karger Basel , 1976.

BRAUN A. y BERMAN J.: Pathologicko-anatomickemalezky pri porphyria cutanea tarda.

Acta Universal. Carol. (Praha) 8:597, 1959.

BRODIE M.J., BEATTIE A.D., MOORE M.R. y Goldberg A.: Pregnancy and hereditary hepatic porphyria. Citado en "Porphyrins in Human Disease. DOSS M., Karger, Basel, 1976.

BRODIE M.J., MOORE M.R., THOMPSON G.G. y GOLDBERG .: Clin. Sci. mol. Med. 53:365, 1977. Citado en Lancet i, 1024, 1978.

BRODIE M.J., MOORE M.R., GOLDBERG A.: Enzyme abnormalities in the porphyrias.
Lancet ii:699, 1977.

BRODIE M.J., MOORE M.R. THOMPSON G.G., GOLDBERG A.
y HOLT G.: Haem biosynthesis in peripheral blood in
erythropoietic protoporphyria.
Clin. Exp. Dermatol. 2:381, 1977.

BRODIE M.J., THOMPSON G.G., MOORE M.R., BEATTIE A.D.
y GOLBERG A.: Hereditary coproporphyria: Demonstration
of the abnormalities in peripheral blood.
Scot. Med. J., 21:228, 1976.

BRODIE M.J., THOMPSON G.G., MOORE M.R., BEATTIE A.D.,
y GOLDBERG A.: Hereditary coproporphyrin. Demonstration
of the abnormalities in haem biosynthesis in peripheral
blood.
Quart. J. Med. 182:229, 1977.

BRUGUERA M., ESQUERDA J.E., MASCARO J.M. y PIÑOL AGUADE
J.: Erythropoietic protoporphyria. A light, electron
an polarization microscopical study of the liver in
three patients.
Arch. Pathol. Lab. Med. 100:587, 1976.

BRUNSTING L.: Observations in porphyria cutanea tarda:
A.M.A. Achr. Dermatol. Syph., 70:551, 1954.

BRUNSTING L. y MASON H.: Porphyria with epidermolysis
bullosa.
J.A.M.A. 132:509, 1946.

- BOURKE E. y cols.: Effect of Urinary PTT in excretion of Porphyrrias.
Lancet i, 1394, 1960.
Citado por WIEGAND S.E. y cols. en Arch. Dermatol. 100: 544, 1969.
- BURNETT H.W. y PATHAK M.A.: Pathogenesis of cutaneous photosensitivity in porphyria.
New Engl. J. Med. 268:1209, 1963.
- BURNHAM T.K. y FOSNAUGH R.P.: Porphyria, diabetes and their relationship.
Arch. Dermatol. 83:717, 1961.
- CALISSANO P., BONSIGNOR D. y CARTASEGNA C.: Control of the hem synthesis by feed back inhibition of human erythrocyte δ -aminolaevulate-dehydratasa.
Biochem. J. 101:550, 1966.
- CAM C., NIGOGOYSAN G.: Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzene.
J.A.M.A. 183:88, 1963.
- CAMPBELL J.A.H.: The pathology of South African genetic porphyria.
South Afr. J. Lab. Clin. Med. 9:197, 1963.
- CAMPBELL J.A.H., EALES L. y BOUBLE E.P.P.: Autofluorescence and ultrastructure in porphyria.
S. Afr. J. Med. 39:1025, 1965.
- CANIVET J., PELHARD CONSIDERE M.: Etude de l'hémolyse dans deux cas de porphirie congenitale.
Rev. Franç. Etude Clin. Biol. 3:27, 1958.

CAÑIZARES O.: Arch. Dermatol Syph. 63:269, 1951.
Citado por VILANOVA X. y PIÑOL AGUADE J. en Porfiria
crónica del adulto. Edit. Ariel, Barcelona, 1957.

CARRERE J.: Les manifestations neuropsychiatriques des
porphyrias.
Thèse de Medicine, Toulouse 1961.
Citado por GAJDOS A. y cols. en Porphyrins et Porphyrie.
Masson et Cie., edit. Paris, 1969.

CHATERJA J.B.: Erythropoietic porphyria.
Blood 24:806, 1964.

CHEN A. y NEILANDS J.B.: Zinc, an essential metal ion
for beef liver δ -aminolevulinate dehydratase.
Biochem Biophys. Res. Commun 55:1060, 1973.

CHU T.C. y CHU E.J.: Porphyrin patterns in different
types of porphyria.
Clin. Chem. 13:371, 1967.

COLEMAN A.L.: Purification and properties of δ -aminolae-
vulinic acid dehydratasa from tissues of two strains of
mice.
J. Biol. Chem. 241:5511, 1966.

COLOMB D.: Three cases of Porphyria Cutanea Tarda in
adults and two cases of photodermatitis with good res-
ponse to Nivaquine therapy (Chloroquine).
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 64:420, 1959.

COMBES B. y cols.: Alterations in sulfobromophtalein sodium removal mechanisms from blood during normal pregnancy.

J. Clin. Invest. 42:1431, 1963.

CONNOR J.J. y TURKINGTON V.: Hereditary Coproporphyria. Lancet ii:263, 1968.

COOKSON G.H. y RIMINGTON C.: Porphobilinogen. Biochem J. 57:476, 1954.

CORNFORD P.: Transformation of porphobilinogen into porphyrins by preparations from human erythrocytes. Biochem. J. 91:66, 1964.

CORREIA M.A. y MEYER V.A.: Apocytochrome P₄₅₀: reconstitution of functional cytochrome with hemin in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72:400, 1975.

CRAM D.L., EPSTEIN J.H. y TUFFANELLI D.L.: Lupus erythematosus and Porphyria. Arch. Dermatol. 108:779, 1973.

CRIPPS D.J. y CURTIS A.: Toxic effect of chloroquine on Porphyria Hepatica. Arch. Dermatol. 86:575, 1962.

CRIPPS D.J. y MAC EACHERN W.N.: Hepatic and erythropoietic protoporphyria delta aminolevulinic acid synthetasa. Fluorescence and microfluoresfectrophotometric study. Arch. Pathol. 91:497, 1971.

CRIPPS D.J. y GOLDFARB S.: Erythropoietic protoporphyria hepatic cirrhosis.

Brit. J. Dermatol. 98:349, 1978.

CRIPPS D.J., HAWGOOD R.S. y MAGNUS I.A.: Iodine tungsten fluorescence microscopy for porphyrin fluorescence.

Arch. Dermatol. 93:129, 1966.

CRIPPS D.J., SCHEUER P.J.: Hepatobiliary changes in erythropoietic protoporphyria.

Arch. Pathol. 80:500, 1965.

CRIPPS D.J., SENTER G.W., PEGUM J.S.: Four cases of erythropoietic protoporphyria presenting as light - sensitive lipoid proteinosis.

Proc. Roy. Soc. Med. 57:1095, 1964.

D'ALESSANDRO G., TOPI G.C.: Inadeguatezza dei metodi corrientemente usati per la determinazione delle profirine urinarie.

Boll. Ist. Dermat. S. Gallicano VI:73, 1970.

DALTON J., Mc. AULIFFE C.A. y SLATER D.H.: Reaction between oxygen and photoexcited protoporphyrin IX.

Nature (London) 235:388, 1972.

DANIELS F.: Porphyrin.

Arch. Dermatol. 97:87, 1968.

DAVIES R.C., GORCHEIN A., NEUBERGER A. SANDY J.B. y TAIT G.H.: Biosynthesis of bacteriochlorophyll.

Nature (London) 245:15, 1973.

DAVIS M. y PLOEG R.E.: Acute Porphyria and Coproporphyria following Chloroquine therapy.
AMA Arch. Dermatol. 75:769, 1957.

DEAN G.: The prevalence of the porphyrias.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 9:145, 1963.

DEAN G.: Porphyria.
Brit. Med. J. 2:1291, 1953.

DEAN G.: The porphyria. A story of Inheritance and environment.
2ª edición. Pitman Medical Ltd. London, 1971.

DEAN G.: Diagnóstico y tratamiento de la porfiria.
The Practitioner (ed. en español) 15:41, 1978.

DEAN G.: The Porphyrias. A story of Inheritance and Environment.
Pitmans Medical Publishing Co. London 1963.

DEAN G. y BARNES H.D.: The inheritance of porphyria.
Brit. Med. J. 2:89, 1955.

DEAN G., KRAMER S. y LAMB P.: S. Afr. Med. J. 43:138, 1969. Citado por BRODIE y cols. en Quart. J. Med. (new series XLVI) 182:229, 1977.

DEHLIN O., ENERBACK L. y LUNDVALL O.: Porphyria cutanea tarda. A genetic disease? A biochemical and fluorescence Microscopical Study in four families.
Acta Med. Scand. 194:265, 1973.

DENK R. y HOLZMAN H.: Paraneoplastische Porphyria
Cutanea Tarda.

Med. Welt. 25:1446, 1969.

Citado por KECZKES y BARBER en Arch. Dermatol. 112:78,
1970.

DHAR C.H., BOSSENMAIER I., CARDINAL R., PETRYKA Z.J. y
WATSON C.J.: Acta Med. Scand. 203:437, 1978.

Citado por Mc COLL K.E.L., THOMPSON G.T., MOOR M.R. y
GOLDBERG en Lancet i:133, 1979.

DE LEO V.A., POH FITZPATRICK M., MATHEW-ROTH y HARBER
L.C.: Erythropoietic protoporphyria: Ten years experien-
ce.

A. J. Med. 60:8, 1976.

DOBRINER K.: Simultaneous excretion of coproporphyrin
I and III in a case of chronic porphyria.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 35:175, 1936.

DONALD G.F., HUNTER G.A., ROMAN W. y TAYLOR A.E.J.:

Cutaneous porphyria. Favorable results in twelve cases
treated by chelation.

Aus. J. Dermatol. VII:97, 1965.

DONALD G.F., HUNTER G.A., ROMAN W. y TAYLOR A.E.J.:

The association of Porphyria cutanea tarda and polycy-
themia.

Arch. Dermatol. 93:392, 1966.

DONALDSON E., Mc CALL, A.J., MAGNUS I.A., SIMPSON J.R.

CALDWELL R.A. y HARGREAVES T.H.: Erythropoietic protopor-
phyria: Two deaths from hepatic cirrhosis.

Brit. J. Dermatol. 84:14, 1971.

DOSS M., LOOK, D., HENNING H. y cols.: Hepatic porphyrins and porphyrin precursors in liver cirrhosis. *Klin. Wochenschr.* 50:1025, 1972.

DOSS M., MEINHOF W., LOOK D., HENNING H. y cols.: Porphyrins in liver and urine in acute intermittent and chronic hepatic porphyrias. *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.* 17:50, 1971.

DOSS M., SCHERMULY E. y KOSS G.: Hexachlorobenzene porphyria in rats as a model for human chronic hepatic porphyrias. *Ann. Clin. Res.* 8:171, 1976.

DOSS M., SCHERMULY E., LOOK D. y HENNING: Enzymatic Defects in Chronic Hepatic Porphyrias. *Porphyrins in Human Disease. 1st. Internat. Porphyrin Meeting. Freiburg/Br., Karger Basel, pág. 286, 1976.*

DOVER D., WEINBERGER A., PINKHAS J., ATSMON A.: Treatment of acute Intermittent porphyria with large doses of propranolol. *J.A.M.A.* 240:766, 1978.

DOWDLE E., GOLDSWAIN P., SPONG N. y cols.: The pattern of porphyrins isomer accumulation and excretion in symptomatic porphyria. *Clin. Sci.* 39:147, 1970.

DOWDLE E.B., MUSTARD P. y EALES L.: δ -Aminolevulinic acid synthetase activity in normal and porphyric human livers. *S. Afr. Med. J.* 41:1093, 1967.

DOWDLE E., MUSTARD P., SPONG N. y EALES L.: The metabolism of (5- ^{14}C) delta amino-levulinic acid in normal and porphyric human subject.

Clin. Sci. 34:233, 1968.

DOYLE D., SCHINKE R.T.: The genetic and developmental regulation of hepatic δ -aminolevulinatase in mice.

J. Biol. Chem. 244:5449, 1969.

DRUYAN R., HAEGER-ARONSEN B.: Aminoacetone excretion in porphyrias and in chronic lead intoxication.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 10:498, 1964.

DURST J.B. y KREMBS M.A.: Porfiria y embarazo.

J.A.M.A. 160:165, 1956.

EALES L.: Cutaneous porphyria. Observations on III cases in three racial groups.

S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 6:63, 1960.

EALES L.: Acute porphyria: The precipitating and aggravating factors.

S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 17:120, 1971.

EALES L.: The common cutaneous porphyrias in South Africa.

Essays on Tropical Dermatology, vol. II. Edit. J. Marshall. Excerpta Medica, pág. 129, Amsterdam 1971.

EALLES L., y DOWDLE E.B.: Clinical aspects of importance in the porphyrias.

Brit. J. Clin. Pract. 22:505, 1968.

EALLES L., DOWDLE E.B. y SWEENEY G.D.: The electrolyte disorder of the acute porphyric attack and the possible role of delta-aminolaevulinic acid.

S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 17:89, 1971.

EALLES L., GROSSER Y. y SEARS W.G.: The clinical biochemistry of the human hepatocutaneous porphyria in the light of recent studies of newly identified intermediate and porphyrin derivatives.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 244:441, 1975.

EALLES L., LEVEY M.J. y SWEENEY G.D.: The place of screening tests and quantitative investigations in the diagnosis of the porphyrias, with particular reference to variegata and Symptomatic porphyria.

S. Afr. Med. J. 40:63, 1966.

ELDER G.H.: Identification of a group of Tetracarboxylate porphyrins, containing one acetate and three propionate β - substituents in faeces from patients with symptomatic cutaneous hepatic porphyria and from rats with porphyria due to Hexachlorobenzene.

Biochem J. 126:877, 1972.

ELDER G.H.: Porphyrin metabolism in Porphyria Cutanea Tarda, Iron excess, aberrations of Iron and porphyrin metabolism.

A seminars in Haematology . Grume and Station, New York.

Edit. W. Müller-Eberhard P.A., Mieschen E.R. y Jaffé.

Pág. 231, 1977.

ELDER G.H.: The metabolism of porphyrins of the isocoproporphyrin series.

Enzyme 17:61, 1974.

ELDER G.H.: Differentiation of porphyria cutanea tarda Symptomata from other types of porphyria by measurement of isocoproporphyrin in faeces.

J. Clin. Pathol. 28:601, 1975.

ELDER G.H., EVANS J.O. y MATLIN S.: The effect of the porphyrogenic compound hexachlorobenzene on the activity of hepatic uroporphyrinogen-decarboxylase in the rat.

Clin. Sci. Mol. Med. 51:71, 1976.

ELDER G.H., EVANS J.O., THOMAS N., COX R. y cols.: The primary enzyme defect in hereditary corpoporphyrinuria.

Lancet ii:1217, 1976.

ELDER G.H., GRAY C.H. y NICHOLSON D.C.: The porphyrias: A review.

J. Clin. Pathol. 25:1013, 1972.

ELDER G.H., LEE G.B. y TOVEY J.A.: Decreased activity of hepatic uroporphyrinogen decarboxylase in sporadic porphyria cutanea tarda.

New Engl. J. Med. 299:274, 1978.

ELDER G.H., MAGNUS I.A., HANDA F. y DOYLE: Fecal "X porphyrin" in the hepatic porphyrias.

Enzyme 17:29, 1974.

ELDER G.H.: The porphyrin excretion pattern of symptomatic porphyria.

S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 17 :45, 1971.

ENGLAND M.T., COTTON V. y FRENCH J.M.: Faecal porphyrin excretion in normal subjects and in patients with the "malabsorption syndrome".

Clin. Sci. 22:447, 1962.

ENRIQUEZ DE SALAMANCA R.: La porfiria cutánea tarda como enfermedad genética.

Congreso Hepatología, Sevilla 1976.

ENRIQUEZ DE SALAMANCA R., NUÑEZ-TORRON M., SANZ LOMBERA C. y CATALAN M.T.: Porfiria hepatocutánea llamada "tardía".

Med. Cut. VII:69, 1973.

EPSTEIN J.H. y REDEKER A.G.: Porphyria Cutanea Tarda.

A study of the effect of Phlebotomy.

New Engl. J. Med. 279:1301, 1968.

EPSTEIN J.H., TUFFANELLI D.L. y EPSTEIN W.L.: Cutaneous changes in the porphyrias. (A microscopic study).

Arch. Dermatol. 107:687, 1973.

ERIKSEN L. y ERIKSEN N.: Porphyrin distribution and Porphyrin excretion in human congenital Erythropoietic Porphyria.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33:323, 1974.

ERIKSEN L., HOFSTAD F. y SEIP M.: Congenital erythropoietic porphyria. The effect of Light. Shielding. Acta Paediat. Scand. 62:585, 1973.

FALKSON H., SCHULZ E.J. y FALKSON G.: Porphyria in Hodgkin's disease. S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 17:19, 1971.

FELSHER B.F., JONES M.L. y REDEKER A.G.: Iron and hepatic uroporphyrin synthesis: Relationship in porphyria cutanea tarda. J.A.M.A. 226:663, 1973.

FELSHER B.F. y KUSHNER J.P.: Hepatic siderosis and Porphyria Cutanea Tarda: Relation of Iron excess to the metabolic defect. Iron Excess. Observation of iron and porphyrin metabolism. MULLER-EBERHARD V., MIESCHER P.A. y JAFFE E.R. Grune Stratton Edit. New York, pág. 243, 1977.

FELSHER B.F. y REDEKER A.G.: Effect of chloroquine on hepatic uroporphyrin metabolism in patients with porphyria cutanea tarda. Medicine 45:575, 1966.

FELSHER B.F. y REDEKER A.G.: Acquired porphyria cutanea tarda. Primary refractory anemic and hepatic siderosis: Report of a case. Arch. Internal. Med. 118:163, 1966.

FICKENTSCHER: Citado por SMITH S.G. en Thesis, Cardiff, 1970.

FINDLAY G.H., SCOTT F.P. y CRIPPS D.J.: Porphyria and lipid proteinosis: A clinical histological and biochemical comparison of 19 South African cases. Brit. J. Dermatol. 78:69, 1966.

FISHER H., HILMER H., LINDNER F., PUETZER B.: Zur Kenntnis der naturarlichen Porphyrine: Chemische Befunde bei einem Fall von Porphyrinurie (Petry).

Z. Physiol. Chem. 150:44, 1925.

Citado por DEAN. en The Porphyria. A story of Inheritance and Environment. 2ª edición. Pitman Medical. London, 1971

FISHER H. y ORTH H.: Chemie des Pyrrols.

Akademische Verlagsgesellschaft. Edit. Leipzig, 1937.

Citado por DEAN, en The Porphyria. A story of Inheritance and Environment. 2ª edic. Pitman Medical. London, 1971.

FROMKE V.L., BOSSENMAIER I., CARDINAL R. y WATSON C.: Porphyria variegata. Estudio de un gran grupo familiar en Estados Unidos.

Amd. J. Med. 65:80, 1978.

FRYDMAN R.B. y FEINSTEIN G.: Studies on porphobilinogen deaminase and uroporphyrinogen III cosynthetase from human erythrocytes.

Biochim. Biophys. Acta 350:558, 1974.

FRYDMAN B., FRYDMAN R.B., VALASINAS A., LEVY S., FEINSTEIN G.: The mechanism of uroporphyrinogen biosynthesis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 244:371, 1975.

FUSARO R.M. y RUNGE W.J.: Erythropoietic protoporphyria : IV. Proteccion from sunlight.
Brit. Med. J. 1:730, 1970.

GAJDOS A.: Sur la régulation quantitative de la biosynthese de la protoporphyrine hémoglobinique.
Nouv. Rev. Franç d'Hématol. 5:241, 1965.

GAJDOS A.: Sur la régulation quantitative de la biosynthesis.
Nature 184:1217, 1959.

GAJDOS A., CANET J., COMBRISSEON A., GAJDOS-TOROK M.:
Une nouvelle affection metabolique a expresion erythrocytaire: le protoporphyrie erythropoietique.
Nouv. Re. Franç Hematol. 4:575, 1964.

GAJDOS A., y GAJDOS-TOROK M.: Porphyrines et porphyrie:
Biochemie et clinique. Masson et Cie. edit. Paris 1969.

GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M., HARTLEYB H. y LEV SECKER C.:
Un cas de porphyrie congénitale traitée par l'acide adenosine - 5 monophosphorique.
Press. Med. 71:1294, 1963.

GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M., MANTZ M. y SCHIRARDIN H.:
Protoporphyrine erythropoietique. Traitement par l'inosine.
Press. Med. 73:119, 1965,

GAJDOS A. y GAJDOS-TOROK M.: Sur le mécanisme biochimique de l'effet inhibitoir de l'acide adenosine triphosphorique sur le biosynthèse des porphyrins par le *Rhodopseudomona spheroides*.

Bull. Soc. Chim. Biol. 47:349, 1965.

GAJDOS A., JOSEPH R., GAJDOS-TOROK M., JOB J.C. y CORBIN J.L.: Porphyrie cutanée. Manifestations hématologiques et infections répétées chez un jeune enfant.

Rev. Franç. études Cliniques et Biol. 8:386, 1963.

GAJDOS A.: Le traitement de la porphyrie cutanée dite de l'adulte.

Press. Med. 76:207, 1968.

GAJDOS A., MENER H. y PLANCHOW P.: Trois cas de porphyrie idiopathique traités par l'acide adenosine monophosphorique.

Press. Med. 69:2431, 1961.

GAJDOS A. y GAJDOS-TOROK M.: Porphyrines et porphyries. Biochimie et clinique. Masson et Cie. edit. Paris 1969.

GAJDOS A., PAILLERETS F., BOUYGUES D. y NORDMANN Y.: Un cas de porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther) traité par β -carotène.

Nouv. Press. Med. 6:2345, 1977.

GAJDOS A., WEIL J., GAJDOS-TOROK M. y COUPRY C.: Une nouvelle variété de porphyrie. La coproporphyrine héréditaire mixte ou variegata.

Rev. Franç Etudes Clin. Biol. 14:279, 1969.

GIBNEY G.N., JONES I.H. y MEEK J.H.: Schizophrenia in association with Erythropoietic Protoporphyrin. Report of a case.

Brit. J. Psychiat. 121:79, 1972.

GIBSON K.D.: Some properties of δ -aminolevulinic acid dehydrase.

Porphyrin Biosynthesis and Metabolism. Ciba Foundation. Churchill, London 1965.

GILBERT W., MULLER-HILL B.: Isolation of the Lac repressor.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 56:1891, 1966.

GILCHREST B., ROWE J.W., Mihm M.C.: Bullous dermatosis of hemodialysis.

Ann. Intern. Med. 83:480, 1975.

GOERZ G., KRIEG T., BOLSEN K., SEUBERT S., IPPEN H.: Porphyrin - Untersuchungen eines, gallensteines bei der erythropoietischen Protoporphyrinurie.

Arch. Dermatol. Res. 256:283, 1976.

GOLDBERG A., MOORE M.R., BEATTIE A.D., HALL P.E., MC CALLUM J., GRANT J.K.: Excessive urinary excretion of certain porphyrinogenic steroids in human acute porphyria.

Lancet i:115, 1969.

GOLDBERG A., MOORE M.R., BEATTIE A.P., HALL P.E., MC CALLUM J., GRANT J.K.: *Lancet* i, 115, 1969.

Citado por BRODIE y cols. en *Quart. J. Med.* (XVLI) 182: 229, 1977.

GOLDBERG A., PATON W.D.M. y THOMPSON J.W.: *Pharmacology of the porphyrins and porphobilinogen.*

Brit. J. Pharmacol. 9:91, 1954.

GOLDBERG A.: Fate of porphobilinogen administered enterally or parenterally, in the rat.

Biochem. J. 59:37, 1955.

GOLDBERG A., RIMINGTON C.: *Diseases of Porphyrin Metabolism.*

Ch. C. Thomas Springfield III, 1962.

GOLDBERG A., RIMINGTON C., LOCHHEAD A.: Hereditary coproporphyruria.

Lancet i:632, 1967.

GRANDCHAMP B., NORDMANN Y.: Decreased lymphocyte coproporphyrinogen III oxidase activity in hereditary coproporphyruria.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 74:1089, 1977.

GRANICK S.: The induction in vitro of the synthesis of δ -aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: A response to certain drugs, sex tumours and foreign chemicals.

J. Biol. Chem. 241:1359, 1966.

GRANICK S.: Porphyrin Biosynthesis. Porphyria Diseases and Induced Enzyme Synthesis in Anemical Porphyria. Trans. N.Y. Acad. Sci. 25:53, 1962.

GRANICK S. y MAUZERALL D.: Porphyrin biosynthesis in erythrocytes. J. Biol. Chem. 232:1119, 1958.

GRANICK S. y SASSA S.: δ -aminolevulinic acid synthetase in the control of heme and chlorophyll synthesis. Metabolic Regulation. Edit. H.J. Vogel. Academic N. Y. 1971.

GRANICK S. y URATA G.: Increase in activity of δ -aminolevulinic acid synthetase in liver mitochondria induced by feeding of 3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydrocollidine. J. Biol. Chem. 238:821, 1963.

GRAY C.H.: Isotope studies in porphyria. Brit. Med. Bull. 8:229, 1952.

GRAY CH., KULCZYCKA A., NICHOLSON D.C., MAGNUS I.A. y RIMINGTON C.: Isotope studies on a case of erythropoietic protoporphyria. Clin. Sci. 26:7, 1964.

GRELIER M., GRANDCHAMP B., PHUNG N. de VERNEUIL H., NOIRE J., NORDMAN Y., HUSQUINET H. y DUDINVAL P.: Detection de la porphyrie aigüe intermittente par le dosage de l'urosynthétase. Nouv. Press. Med. 6:1045, 1977.



GRIFFON-EUVARARD J., THIVOLET J. y LAURENT G. y cols.:
Recherche de la pseudoporphyrie cutanée tardive chez 100
hémodialysés.

Dermatologica 155:193, 1977.

GRINSTEIN M., ALDRICH R.A., HAWKINSON V. y WATSON C.J.:
An isotopic study of porphyrin and hemoglobin metabolism
in a case of porphyric.

J. Biol. Chem. 179:983, 1949.

GROOTE J., DESMET V.J., GEDIGK D., KORB G., POPPER H.,
POULSEN H. SCHEUER P.J., SCHMID M., THALER H., VEHLIN-
GER E. y WEPLER W.: A classification of chronic hepati-
tis.

Lancet ii:626, 1968.

GROSS S.: Hematologic studies on erythropoietic porphy-
ria: A new case with severe hemolysis, chronic thrombo-
cytopenic and folic acid deficiency.

Blood 23:762, 1964.

GROSSER Y y EALES L.: Patterns of fecal porphyrin ex-
cretion in the hepatocutaneous porphyrias.

S. Afr. Med. J. 47:2162, 1973.

GUNTHER H.: Hämatoporphyrie, die. Kraukheiten des
Blutes un der blutbildenden orange.

SCHITTENHEM. Pringer, edit. Berlin, 1925.

Citado por DEAN en The Porphyria. A story of Inheritance
and Environment. Pitman Medical Ltd., 2ª edic. London 197

GUNTHER H.: Die Hämatoporphyrie.

Deutsch. Arch. Klin. Med. 105:89, 1911.

Citado por DEAN en The Porphyria. A story of Inheritance
and Environment. 2ª edic. Pitman Med. London, 1971.

HAEGER B.: Urinary δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen in different types of porphyria.
Lancet ii:606, 1958.

HAEGER-ARONSEN B.: Various types of porphyria in Sweden.
J. Lab. Clin. Medic. 9:288, 1969.

HAEGER-ARONSEN B. y KROOK G.: Erythropoietic protoporphyria. A study of known cases in Sweden.
Acta Med. Scand. 179:48, 1966.

HAEGER-ARONSEN B., STATHERS G. y SWAHN G.: Hereditary coproporphyria: Study of a Swedish family.
Arch. Intern. Med. 69:221, 1968.

HAEGER-ARONSEN B. y KROOK G.: Erythropoietic protoporphyria: A study of known cases in Sweden.
Acta Med. Scand. 179:48, 1966.

HAEGER-ARONSEN B.: Erythropoietic porphyria. A new type of inborn error of metabolism.
Am. J. Med. 35:450, 1963.

HAINING R.G., COWGER M.L., SHULLEFFD.B. y LABRE R.F.: Congenitale erythropoietic porphyria. Case report, special studies and therapy.
Am. J. Med. 45:624, 1968.

HAINING R.G., LABRE R.F. y COWGER M.L.: Hypertransfusion in congenital erythropoietic porphyria.
Clin. Res. 15:131, 1967.

HALLEN J. y KROOK H.: Follow up studies on an unselected ten years material of 360 patients with liver cirrhosis in one community.

Acta Med. Scand. 173:479, 1963.

HAMMINGA H.: Lichtdermatose, ondos het beeld. Van hidroa vaisniformia, op grond van intestinale gezwelvocming.

Nederl. T. Geneesk. 95:696, 1951.

Citado por THOMPSON R.P.H y cols. en Cutaneous porphyria due to malignant primary hepatoma.

Gstroenterology 59:779, 1970.

HARBER L.C., FLEISCHER A.S. y BAER R.: Erythropoietic protoporphyria and photohemolysis.

J.A.M.A. 189:191, 1964.

HARRIS J.W. y KELLERMEYER R.W.: The red cell.

Harvard, Cambridge Mass, 1972.

HELLMANN E. y MULLER K.M.: Clinical and Morphological aspects of acute intermittent porphyria.

Porphyrians in Human Diseases. M. DOSS. Karger Basel, 1976.

HEILMEYER H.P., CLOTTEN R., KERP I., MERKER H., PARRA C. A. y WETZEL H.P.: Porphyria erythropoietica congenita.

Günther Bericht über familien mit Erfassung Merkmalsträger.

Dtsch. Med. Wochensch. 88:2449, 1963.

HERBERT F.K.: Porphyrins excreted in various types of porphyria.

Clin. Chim. Acta 13:19, 1966.

HERNANDEZ GRIJO C., VAZQUEZ LOPEZ P., GIL GRANDE L., RUIZ DEL ARBOL L., GAYA J., CASTRO A., MORENO A. y OLIVA H.: La porfiria hepatocutánea de nuestro medio: Presentación de 26 casos 1) Aspectos clínicos y bioquímicos.

Rev. Clin. Española 149:145, 1978.

HIGUCHI M. y BOGORAD L.: The purification and properties of uroporphyrinogen III synthetase and uroporphyrinogen III cosynthetase. Interaccion between the enzymes.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 244:401, 1975.

HOARE D.S. y HEATH H.: Intermediates in the biosynthesis of porphyrins from porphobilinogen by *Rhodospseudomonas spheroids*.

Nature 181:1592, 1958.

HOFFBAUER F.W., WATSON C.J. y SCHWARTZ S.: Urinary and fecal coproporphyrin excretion in rats III. Excretion of injected coproporphyrin.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83:238, 1953.

HOLMES J.G. y BARNES H.D.: Cutaneous porphyria in alcoholic sibilings.

Trans. St. John's Hosp. Derm. Soc. 51:55, 1965.

HOLLANDER C.S., SCOTT R.L., TSCHUDY P.P., PERLROTH M., WAXMAN A. y STERLING K.: Increased protein-bound iodide and thyroxine-binding globulin in acute intermittent porphyria.

New Engl. J. Med. 277:995, 1967.

HOLTI G., RIMINGTON C., TATE B.C. y THOMAS G.: An investigation of "porphyria cutanea tarda".
Quart. J. Med. 105:1, 1958.

HOLTI G., MAGNUS I.A. y RIMINGTON C.: Erythropoietic protoporphyria in sisters.
Brit. J. Dermatol. 75:225, 1963.

HOPPE-SEYLER E.: Med. Chem Unyersuch. 1-4:528, 1871.
Citado por DEAN en The Porphyrria. A story of Inheritance and Environment. 2ª edic. Pitman Med. London, 1971.
HUNTER G.A. y DONALD G.F.: The treatment of Cutaneous Porphyrria with Chloroquine or D-Penicillamine.
Brit. J. Dermatol. 83:702, 1970.

HUNTER J.A., KHAN S.A., HOPE E. y cols.: Hereditary coproporphyrria: Photosensitivity faundice, and neuropsychiatric manifestations associated with pregnancy.
Brit. J. Dermatol. 84:301, 1971.

IPPEN H.: Allgemeinyntome der spaten Hautporphyrie als Hinweise für deren Behandlung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 86:127, 1961.

IPPEN H.: Treatment of Porphyrria cutanea tarda by phlebotomy.
Iron excess aberrations of iron and porphyrin metabolism.
Muller-Ekerhard V. y Miescher P.A. y Jaffe E.R.
Grunc-Stratton New York, Edit. 1977.

IRVINE D.G. y WETTERBERG L.: Kryptopyrrole-like substance in acute intermittent porphyria. Lancet ii:1201, 1972.

IRVINE D.G. y WILSON D.L.: Oxidized monopirroles in porphyria disorders and related conditions. Porphyrins in Human diseases. 1st. Int. Porphyrin Meet. Karger Basel, pág. 217, 1976.

ISAACSON I.C., DOUGLAS R. y EALES L.: Inhibition of sodium and water transport by delta-aminolaevulinic acid (ALA). S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 17/2:97, 1971.

IWANOV E., TASCHEV T., KRASSTEV L. y BRAIKOV. N.: Leberschädigung bei Protoporphyrin erythropoietica. Dermatol Monatsschr. 158:806, 1972.

JACKSON A.H., SANCOVICH H.A., FERRAMOLA A.M., EVANS N., GAMES D.E., MATLIN S.A., ELDER G.H. y SMITH S.G.: Macro cyclic intermediates in the biosynthesis of porphyrins. Philos-Trans R. Soc. London Ser. B. 273:119, 1975.

JACKSON A.H.: Modern spectroscopic and chromatographic techniques for the analysis of porphyrin on a Microscale. Iron Excess. Aberrations of iron and porphyrin metabolism. Müller-Ekerhard V., Miescher P.A. y Jaffe E. Grume Straffom pág. 193, 1977.

JACOB F. y MONOD J.: On the regulation of gene activity Cellular Regulatory Mechanisms. Symp. Quart. Biol. 26:193, 1961.

JACOB S.T., SCHARF M.B., VESSEK E.S.: Role of RNA in induction of hepatic microsomal mixed function oxidases. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71:704, 1974.

JAEGER A., TEMPE J.D., GEISLER F., NORDMANN Y. MANTZ J.M.: La coproporphyrine héréditaire. Nouv. Press. Méd. 4:2783, 1975.

JIRÁSEK L., KALENSKY J., KUBEC K., PAZDEROVA J. y LUKAS E.: Acné chlorique, porphyrie cutanée tardive et autre manifestations toxiques par herbicides. Hautarzt 27:328, 1976.
Citado por Ann. Derm. Vénéreol. 104:60, 1977.

JONES M.S. y JONES O.T.G.: The structural organisation of haem synthesis in rat liver mitochondria. Biochem J. 113:507, 1969.

JUNG E.G.: Management of Congenital Erythropoietic porphyria. Dtsch. Med. Wochenschr. 102:279, 1977.

JUTZLER G.A., NEUHEISEL S., SCHMID P. y FUNK F.: Extrakorporeale Hämodialyse bei akuter intermittierender Porphyria. Deutsche. Med. Wochenschr. 32:734, 1962.

KALIVAS J.T., PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B.: Phlebotomy and iron overload in porphyria cutanea tarda. *Lancet* i:1184, 1969.

KANSKY A.: Porphyria cutanea tarda in a two year old girl. *Brit. J. Dermatol* 90:213, 1974.

KAPLAN B.H.: δ -aminolevulinic acid synthetase from the particulate fraction of liver of porphyric rats. *Biochim. Biophys. Acta* 235:381, 1971.

KAPLOWITZ N., JAVITT N., HARBER L.C.: Isolation of erythrocytes with normal protoporphyrin levels in erythropoietic protoporphyria. *New Engl. J. Med.* 278:1077, 1968.

KAPPAS A., SONG C.S., SASSA S., LEVERE R.D. y GRANICK S.: The occurrence of substances in human plasma capable of inducing the enzyme ALA-synthetase in liver cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 64:557, 1969.

KAPPAS A., BRADLOW H.L., GILLETTE P.N. y GALLAGHER T. F.: Studies in Porphyric I. A defect in the reductive transformation of natural steroid hormones in the hereditary liver disease, acute intermittent porphyria. *J. Exp. Med.* 136:1043, 1972.

KARIBIAN D. y LONDON I.M.: Control of heme synthesis by feed back inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 18:243, 1965.

KECZKES K., BARKER B.J.: Malignant hepatoma associated with acquired hepatic cutaneous Porphyria. *Arch. Dermatol.* 112:78, 1976.

KECZKES K. y FARR M.: Bullous dermatosis of chronic renal failure.

Brit. J. Dermatol. 95:541, 1976..

KEEN G.A., SAUNDERS S.J. y EALES L.: Porphyrin production in liver cells by *Aspergillus fumigatus*. *Lancet* i:798, 1966.

KEHOE E.L., RUDENSKY H., REYNOLDS W.S.: Acute intermittent porphyria in identical twins. *Am. Intern. Med.* 47:131, 1957.

KIKUCHI G., KUMAN A., TALHAGE P. y SHEMIN D.: The enzymatic synthesis of δ -aminolevulinic acid. *J. Biol. Chem.* 233:1214, 1958.

KLATSKIN G. y BLOOMER J.R.: Birefringence of hepatic pigment deposits in erythropoietic protoporphyria. *Gastroenterology* 67:294, 1974.

KLAWE Z. y DAROCHAJ.: Surgical problems and treatment of acute intermittent porphyria. *Pol. Tyg. Lek.* 21:937, 1966.

KNIFFEN J.C.: Protoporphyrin removal in intrahepatic porphyrin stasis. *Gastroenterology* 58:1027, 1970.

KORDAC V.: Frequency of occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria cutanea tarda in longterm follow. *Neoplasma* 19:135, 1972.

KORDAC V., SEMRADOVA M.: Treatment of porphyria cutanea tarda with chloroquine. *Brit. J. Dermatol.* 90:95, 1974.

KORTING G.W.: Uber Porphyria-Cutanea-Tarda-artige Hautveränderungen bei Langzeithämodialysepatienten. *Dermatologica* 150:58, 1975.

KOSELO P., TIOVONEN I., RINTOLA P.: The binding of "C-labelled porphyrins" by plasma proteins. *Clin. Chim. Acta.* 29:559, 1970.

KOSENOW W. y TREIBS A.: Lichtüberempfindlichkeit und Porphyrinämie. *Z. Kinderheekol.* 79:82, 1953.

KOSKELO P., EISALO A. y TOIVONEN I.: Urinary excretion of porphyrin precursors and coproporphyrin in healthy females on oral contraceptives.

Brit. Med. J. I:652, 1966.

KOWERTZ M.J.: The therapeutic effects of chloroquine.

J.A.M.A. 223:515, 1973.

KRAMER S., VILJOEN E., MEYER A.M., METZ J.: The anaemia of erythropoietic porphyria with the first description of the disease in an elderly patient.

Brit. J. Haematol. 11:666, 1965.

KUOKKANEN K.: Porphyria cutanea tarda due to colchicine in a patient with gout.

Acta Derm. Vénéréol. 51:318, 1971.

KURASHIMA Y., HAYASHI N. y KIKUCHI G.: Mechanism of inhibition by hemin of increase of δ -aminolevulinatase in liver mitochondria.

J. Biochem. 67:863, 1970.

KUSHNER J.P., STEINMULLER D.P. y LEE G.R.: The role of iron in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda II. Inhibition of uroporphyrinogen decarboxylase.

J. Clin. Invest. 56:661, 1975.

KUSHNER J.P., BARBUTO A.J. y LEE A.K.: An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity.

J. Clin. Invest. 58:1089, 1976.

KUSHNER J.P., LEE G.R. y NACHT S.: The role of iron in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda.

An in vitro model.

J. Clin. Invest. 51:3044, 1972.

LABBE R.F., HUBBARD N. y CAUGHEY W.S.: Porphyrin specificity of ferroprotoporphyrin chelatase from rat liver.

Biochem. 2:372, 1963.

LAMON J.M., FRYKHOLM B.C., BENNETT M. y TSCHUDY D.P.: Prevention of acute Porphyric Attacks by intravenous haematin.

Lancet ii:492, 1978.

LAMON J., WITH T.K. y REDEKER A.G.: The Hoesch test: Bedside screen for urinary porphobilinogen in patients with suspected porphyric.

Clin. Chem. 20:1438, 1974.

LAMONT N.M., HATHORN M. y JOUBERT S.M.: Porphyria in the African.

Quart. J. Med. 30:373, 1961.

LANGELAAN D.E., LOSOWSKY M.S. y TOOTHILL C.: Haem synthetase activity of human blood cells.

Clin. Chim. Acta 27:453, 1970.

LANGNOF H., FRANKEN E. y KLUGEK: Kombinierte hereditäre Porphyria hepatica (hereditäre Koproporphyrrie).

Hautarzt 16:101, 1965.

LANGHOF y MILDSCHLAG 1954: Citado por BURNHAM T.K. y FOSNAUGH en Porphyria diabetes and their relationship. Arch. Dermatol. 83:717, 1961.

LANG R. y WALKER J.: Brit. J. Dermatol. 65:352, 1953. Citado por X. VILANOVA, J. PIÑOL AGUADE en Porfiria Crónica del adulto. Ed. Ariel 1957.

LASCELLES J.: The synthesis of enzymes concerned in bacteriochlorophyll fermentation in growing cultures of Rhodospseudomonas spheroids. J. Gen. Microbio. 23:487, 1960.

LASCELLES J.: The regulation of heme and chlorophyll synthesis in bacteria. Ann. N.Y. Acad. Sci. 244:334, 1975.

LASCELLES J.: Tetrapyrrol biosynthesis and its regulation. W.A. Benjamin edit. New York 1964.

LAST P.M.: Med. J. Austr. II, 749, 1963. Citado por REES H.A. y cols. en Renal Haemodialysis in porphyria. Lancet i:919, 1967.

LAST P.M.: La porphyrie aigüe intermittente. Thèse de Medicine Paris 1950.

LATOTZKI H.: Zum Vorkommen von porphyria bei Diabetes mellitus. Zeitsch. Ger. Inn. Med. 14:787, 1959. Citado por Gajdos 1969. En Porphyries et Porphyries. Biochemie et clinique. Masson et Cia. edit. Paris, 1969.

LEVENE G.: Porphyria cutaneo tarda hereditaria.
Proc. Roy. Soc. Med. 61:591, 1968.

LEVIN E.Y. y COLEMAN D.L.: The enzymatic conversion of porphobilinogen to uroporphyrinogen catalyzed by extracts of hematopoietic mouse spleen.
J. Biol. Chem. 242:2428, 1967.

LEVIN E.Y.: Enzymatic properties of uroporphyrinogen III cosynthetase.
Biochemis. 10:4669, 1971.

LEVIN E.Y.: Comparative aspects of porphyria in man and animals.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 241:347, 1974.

LEVIN E.Y.: Uroporphyrinogen IIIcosynthetase in bovine erythropoietic porphyria.
Science 161:907, 1968.

LEVIN E.Y. y FLIGER V.: Erythropoietic porphyria of the fox squirrel *Sciurus niger*.
J. Clin. Invest. 52:96, 1973.

LINDEN I.H., STEFFEN C.G., NEWCOMER V.D. y CHAPMAN M.: Development of Porphyria during Chloroquine therapy for chronic Discoid Lupus Erythematosus.
Calif. Med. 81:235, 1954.

LIM C.K. y STOLL M.S.: Identification of the main porphyrin excreted in hereditary coproporphyria."Porphyrins in Human Diseases."
DOSS S., Karger edit. Basel, 1976.

LIPPARINI R., DI FELICIANTONIO R. y RANDI V.: Un caso di PAI a manifestazioni abdominali e nervose e con alopecia generalizzate reversible.

Arch. Patol. Clin. Med. XLII:45, 1965.

LOCHHEAD A.C., KRAMER S. y GOLDBERG B.: Quantitative measurement of the iron-incorporating enzyme in relation to marrow cells and liver tissue in the rabbit. Brit. J. Haematol. 9:39? 1963.

LOMHOLT J.C. y WITH T.K.: Hereditary coproporphyrin. A family with unusually few and mild symptoms. Acta Med. Scand. 186:83, 1969.

LONDON I.: Porphyria Cutanea Tarda: A report of a case successfully treated with chloroquine. A.M.A. Arch. Dermatol. 75:801, 1957.

LOOTS J.M., BECKER D.M., MEYER J. B., GOLDSTRUCK N., y KRAMER S.: The effect of porphyrin precursors on monosynaptic reflex activity in the isolated hemisectioned frog spinal cord. J. Neural Transm. 36:71, 1975.

LUDWALL O., WEINFELD A., LUNDIN P.: Acta Med. Scand. 189:51, 1971.

Citado por RAMSAY C.A. y cols. en The treatment of Porphyria Cutanea tarda by Venesection. Quart. J. Med. 169:1, 1974.

LUNDVALL O. y ENERBACK L.: Hepatic fluorescence in porphyria cutanea tarda. Studied in fine needle aspiration biopsy smears.
J. Clin. Pathol. 22:704, 1969.

LUNDVALL O., WEINFELD A. y LUNDIN P.: Iron storage in porphyria cutanea tarda.
Acta Med. Scand. 188:37, 1970.

LYNCH P.J. y HIEDLER L.J.: Erythropoietic protoporphyria. Report of a family and a clinical review.
Arch. Dermatol. 92:351, 1965.

LYNCH R.E., LEE G.R. y KUSHNER J.P.: Porphyria Cutanea Tarda associated with Desinfectant misuse.
Arch. Intern. Med. 135:549, 1975.

MACALPINE I., HUNTER R. y RIMINGTON C.: Porphyria in the Royal Houses of Stuart, Hanover and Prusia. A followup study of George III illness.
Brit. Med. J. 1:7, 1968.

Mac CALL, ANDERSEN y EHRMÁN: 1898.

Citado por J. PIÑOL AGUADE en Fotobiología y Dermatología. Barcelona 1972.

Mac DONALD M.A.: Hepatology in Erythropoietic Protoporphyrin. Abstracts of American Society of Dermatopathology.
Arch. Dermatol. 114:1832, 1978.

Mac DONALD D.M. y NICHOLSON D.C.: Erythropoietic protoporphyria: Hepatic implication.
Brit. J. Dermatol. 95:167, 1976.

Mac GREGOR A.G., NICHOLAS R.E.H., RIMINGTON N.C.:
Porphyria cutanea tarda.
Arch. Int. Med. 90:483, 1952.

MAGNUS I.A.: Action spectrum and other studies on patients with porphyria.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 9:238, 1963.

MAGNUS I.A., JARRETT A., PRANKERT T.A.J. y RIMINGTON C.: Erythropoietic protoporphyria: A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyriaemia.
Lancet ii:448, 1961.

MAGNUS I.A., PORTER A.D., RIMINGTON C.: The action spectrum for skin lesions in porphyria cutanea tarda.
Lancet i:913, 1959.

MAGNUSSON R.C., LEVINE J.B., DOHERTY J.M., CHEESMAN J.O., TSCHUDY D.P.: A red cell enzyme method for the diagnosis of acute intermittent porphyria.
Blood 44:857, 1974.

MALINA L., CHLUMSKY J.: Oestrogen induced familial porphyria cutanea tarda.
Brit. J. Dermatol. 92:707, 1975.

MARKLEN F.P. y COTTENOT T.: Deux cas de porphyrie cutanée familiale améliorés par la vitamine B6.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syphil. 75:409, 1968.

MARSDEN C.W.: Porphyria during Chloroquine therapy.
Brit. J. Dermatol. 71:219, 1959.

MARVAL y PONS: Citado por GAJDOS A. y cols. en Porphyrine et Porphyrie.
Masson et Cie. edit., Paris, 1969.

MASCARO-GALY C., MASCARO J.M. y ALBERO F.: Porphyrie érythropoietique congénitale de Gunther chez une fille de huit mois.
Ann. Dermatol. Vénéreol. 104:32, 1977.

MASCARO J.M., PIÑOL AGUADE J., BRUGUERA M. y GALY-MASCARO C.: Histopatología del hígado en la protoporfiria eritropoyética.
Med. Cut. V:441, 1971.

MASCARO J.M., PIÑOL AGUADE J., BRUGUERA M. y GALY-MASCARO C.: El hígado porfírico. Correlaciones entre la histopatología, clínica y laboratorio.
Actas Dermo-Sif. LXIV:178, 1973.

MASCARO J.M., PIÑOL AGUADE J., GALY-MASCARO C.: Ricerche ultrastutturali sul fegato nella protoporfiria eritropoietica.
Gior. Ital. Dermatol. 109:118, 1974.

MATHEWS-ROTH M.M.: Beta - carotene as photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria.
New Engl. J. Med. 282:1231, 1970.

MATHEWS-ROTH M.M., PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B.,
HARBER L.C. y KASS E.A.: Beta - carotene as an oral
photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria.
J.A.M.A. 228:1004, 1974.

MATILLA A., MOLLAND E.A.: A light and electron microscopic study of the liver in case of erythropoietic protoporphyria and in griseofulvin-induced porphyria in mice.
J. Clin. Pathol. 27:698, 1974.

MAUZERALL D. y GRANICK S.: Porphyrin biosynthesis in erythrocytes III. Uroporphyrinogen and its decarboxylase.
J. Biol. Chem. 233:516, 1958.

MAXWELL J.D. y MEYER V.A.: Drug sensitivity in Hereditary Hepatic Porphyria.
En Porphyrins in human disease. Doss.
Karger edit., Basel, pág. 1, 1976.

MAY E., BLOCHMICHER H., PONCEL GUARET y TOURNIER P.:
Porphyria familiale (maladie de Günther).
Bull. Soc. Med. Hôp., Paris 64:40, 1918.

MAZZA V., BATTISTINI V. y PRATO V.: Study on the hereditability of porphyria cutanea tarda.
Boll. Inst. Dermatol. St. Gallicano 7:179, 1971

Mc COLL K.E.L., THOMPSON G.T., MOORE M.R. y GOLDBERG A.: Hematin therapy and leucocyte δ -aminolaevulinic - acid - synthetase activity in prolonged attack of acute porphyria.

Lancet i:133, 1979.

Mc KAY R., DRUYAN R., GETZ G.S. y RABINOWITZ M.: Intremitochondrial localization of δ -aminolaevulinic synthetase and ferrochelatase in rat liver.

Biochem. J. 114:455, 1969.

MEYER-BETZ F.: Untersuchungen neber die biologische (photodynamische) Wirkung des Haematoporphyrins und Aderer Derivative des Blut - und Gallenfarbstoffes. Dtsch. Arch. Klin. Med. 62:476, 1913.

MIYAGI K., CARDINAL R., BOSSENMAIER I. y WATSON C.J.: The serum porphobilinogen and hepatic porphobilinogen diaminase in normal and porphyric individuals.

J. Lab. Clin. Med. 78:683, 1971.

METZLER D.E., IKAWA M. y SNELL E.E.: J. Amer. Chem. Soc. 76:648, 1954.

Citado por TURNBULL A. y cols en Iron Metabolism. In Porphyria Cutanea Tarda in Erythropoietic Protoporphyrin.

Quart. J. Med. 166:341, 1973.

MOORE M.R., THOMPSON G.G. y GOLDBERG A.: Amounts of fecal porphyrin-peptide conjugates in the porphyrias. Clin. Sci. 43:299, 1972.

MOORE M.R., TURNBULL A.L, BARNARDO D., BEATTIE A.D.,
MAGNUS I.A. y GOLDBERG A.: Hepatic δ -aminolaevulinic
acid synthetase activity in porphyria cutanea tarda.
Lancet ii:92, 1972.

MUELLER N.M. y Kappas A.: Impairment of Hepatic ex-
cretion of sulfobromophthalein (BSP) by natural estro-
gens.
Trans. Assoc. Amer. Phys. 77:248, 1964.

MUHLER E.: Corticosteroid therapy of Acute Intermittent
Porphyria.

En Porphyrins in Human Disease. DOSS M.
Karger Basel edit. pág. 277, 1976.

MUIR H.M. y NEUBERGER A.: The biogenesis of porphyrins:
The distribution of ^{15}N in the ring system.
Biochem. J. 45:163, 1949.

MULDER J.: J. Pratk. Chem. 32:186, 1844.

Citado por DEAN en The Porphyria. A story of Inheritan-
ce and environment.

2ª ed. Pitman Medical Ltd., pág. 18, London 1971.

NACHT S., SAN MARTIN DE VIALE L.C. y GRINSTEIN M.:
Human porphyria cutanea tarda. Isolation and proper-
ties of the urinary porphyrins.

Clin. Chim. Acta 27:445, 1970.

NAKAO K., WADA O., KITAMURA T., UONO K. y URATA G.:
Activity of aminolevulinic acid synthetase in normal
and porphyric human livers.

Nature (London) 210:838, 1966.

NAKAO K., WADA O., TAKAKU F., SASSA S., YANO Y. y URATA G.: The origin of the increased photoporphyrin in erythrocytes of mice with experimentally induced porphyria.

J. Lab. Clin. Med. 70:6, 1967.

NAZZARO P., TOPI G.C. y VENERANDO A.: La porfiria cutanea tarda.

Dermatologia 7:9, 1956.

Citado por X. Vilanova y J. Piñol Aguadé en "La porfiria crónica del adulto". Edit. Ariel, Barcelona 1957.

NEBERT D.W. y GELBOIN H.V.: Drugs and microsomal enzyme formation in vivo and in mammalian cell culture.

En Microsomes and Drug Oxidation. J.R. GILLETTE y cols. Academic edit. New York, 1969.

NEUWIRT J., PONKA P. y BOROVA J.: The role of heme in the regulation of δ -aminolevulinic acid and heme synthesis in rabbit reticulocytes.

Eur. J. Bioch. 9:36, 1969.

NICHOLAS R.E.H. y RIMINGTON C.: Quantitative analysis of the porphyrins by partition chromatography.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1:12, 1949.

NICHOLSON S.C., COWAGER M.L., KALIVAS J., THOMPSON R.P.H. y GRAY C.H.: Isotopic studies of the erythropoietic and hepatic components of congenital porphyria and erythropoietic protoporphyria.

Clin. Sci. 44:135, 1973.

NICHOLSON D.C. y ZAWIRSKA B.: Porphyrin production in terminal erythropoietic protoporphyria.

Citado en Porphyrins in Human Disease. DOSS M. Kargeredit., Basel, pág. 137, 1976.

NORMAND Y., GRANDCHAMP B., PHUNG N., de VERNEUIL H., GRELLIER H. y NOIRE J.:

Lancet i:140, 1977.

OLIVA H., MORENO A., CASTRO A., GAYA J. y cols.: La porfiria hepatocutánea en nuestro medio: Presentación de 26 casos. II) Aspectos morfológicos.

Rev. Clin. Esp. 149:233, 1978.

OPARIN A.I.: L'origine de la vie sur la terra.

Masson et Cie. edit. Paris, 1966.

PAIN R.W., WELCH F.W., WOODROFFE A.J., HANDLEY D.A. y LOCKWOOD W.H.: Erythropoietic uroporphyrin of Gunther First Presenting at 58 years with Positive Family Studies. Brit. Med. J. 3:621, 1975.

PARRA C.A., PIZZI DE PARRA N.: Diameter of the Collagen fibrils in the Sclerodermatous skin of Porphyria Cutanea Tarda.

Brit. J. Dermatol. 100:573, 1979.

PAXTON J.W., MOORE M.R., BEATTIE A.B., GOLDBERG A.: Urinary excretion of 17-oxosteroids in hereditary coproporphyrin.

Clin. Sci. Mol. Med. 49:441, 1975.

PERLROTH M.C., TSCHUDY D.P., WAXMAN A. y ODELL W.D.: Abnormalities of growth hormone regulation in acute intermittent porphyria.

Metabolism 16:87, 1967.

PERLROTH M.G., MARVER H.S., TSCHUDY D.P.: Oral contraceptive agents and the management of acute intermittent porphyria.

J.A.M.A. 194:1037, 1965.

PERROT H., THIVOLET J.: Coproporphyria hereditaria con signos cutáneos aislados.

Presentación a la Vª Reunión Internacional de Dermatología de Barcelona. 15 de Abril 1978.

PERROT H., THIVOLET J., BOUCHERAT M. y GERVEZ F.: La porphyrie variegata (à propos de 4 cas).

Lyon Med. 235:905, 1976.

PERROT H. y THIVOLET J.: Le rôle de l'hérédité dans la porphyrie cutanée tardive dite acquise. A propos d'une forme familiale.

Ann. Derm. Syph. 97:5, 1970.

PERRY O.H., MULLANA X.M.C. y WIEGAND S.S.: Metabolic alkalization therapy in Porphyria Cutanea Tarda.

Arch. Dermatol. 102:359, 1970.

PETERKA E.S., FUSARO R.M., RUNGE W.J. y cols.: Erythropoietic protoporphyria. Clinical and laboratory features in seven new cases.

J.A.M.A. 193:1036, 1963.

PIERACH C.A. y WATSON C.J.: Treatment of acute hepatic porphyria.

Lancet i:1361, 1978.

PIERINI G.E., BORDA J.M. y PIERINI O.: Les Dermat. en homenaje al Prof. Luis E. Pierini. Buenos Aires 1950. Citado por X. VILANOVA y J. PIÑOL AGUADE en Porfiria crónica del adulto.

Edit. Ariel, Barcelona, 1957.

PIMSTONE N.R., BLEKKENHORST G. y EALES L.: Enzymatic defects in hepatic porphyria. Preliminary observations in patients with porphyria cutanea tarda and variegata porphyria.

Enzyme 16:354, 1973.

PIÑOL AGUADE J., CASTELLS A., INDACOCHEA A. y RODES J.: A case of biochemically unclassifiable hepatic porphyria.

Brit. J. Dermatol. 81:270, 1969.

PIÑOL AGUADE J.: Protoporfiria Eritropoyética con trastornos mentales y sin lesiones cutáneas.

Presentación en la IIª Reunión Internacional de Dermatología de Barcelona, 29 - IX - 1973. Caso nº 60, pág. 94. T.G.L. & E., S.A.

PIÑOL AGUADE J.: Protoporfiria Eritropoyética con afectación hepática y artritis por microcristales.

Presentación a la IIIª Reunión Internacional de Dermatología de Barcelona, 29 - IX - 1973. Caso nº 59, pág. 92. T.G.L. & E., S.A.

PIÑOL AGUADE J., HERRERO C., ALMEIDA J., CASTELLS MAS A., FERRANDO J., de ASPRER J., PALOU J. y GIMENEZ A.: Porphyrie hepatoeritocitaire une nouvelle forme de porphyrie.

Ann. Dermatol. Syphili. Paris 102:129, 1975.

PIÑOL AGUADE J., MASCARO J.M., GALY-MASCARO C. y CAPDEVILA J.: Sur quelques manifestations cutanées et oculaires peu connues des porphyries. (Les lymphangiectasies papuleuses centrofaciales de la porphyrie).

Ann. Derm. Syphil. 96:265, 1969.

PIÑOL AGUADE J., MASCARO J.M. y GALY-MASCARO C.: La alopecia porfírica.
Med. Cut. V:235, 1971.

PIÑOL AGUADE J., MASCARO J.M., GUIX J.R., PUJOL J. y LECHA CARRALERO M.: Fotobiología y Dermatología.
Graf. Marina, Barcelona, 1972.

PIÑOL AGUADE J., LECHA M., ALMEIDA J., HERRERO C. y GALY MASCARO C.: Porfiria cutánea tarda en niños.
Med. Cut. VII:45, 1973.

PIÑOL AGUADE J., HERRERO C., ALMEIDA J., SMITH S.S. y BELCHER R.V.: Thin layer chromatography and counter-current analysis in porphyrias.
Brit. J. Dermatol. 93:277, 1975.

PIOMELLI S., LAMOLA A.A., POH-FITZPATRICK M.B., SEAMAN C., HARBEL L.C.: Erythropoietic protoporphyria and Pb intoxication? the molecular basis for difference in cutaneous photosensitivity. I. Different rats of disappearance of protoporphyrin from the erythrocytes both in vivo and in vitro.
J. Clin. Invest. 56:1519, 1975.

POTH-FITZPATRICK M.B.: Erythropoietic Porphyrias: Current Mechanism, Diagnostic and Therapeutic Considerations. En Iron Excess Aberrations of iron and porphyrin metabolism. Edit. Müller-Eberhard V., Miescher P.D., Jaffa E.R., Grune and Strabon, New York, 1977.

POH-FITZPATRICK M.B., BELLET N., DE LEO V.A., GROSSMAN M.E. y BICKERS D.R.: Porphyrria cutanea tarda in two patients treated with hemodialysis for chronic renal failure.

N. Engl. J. Med. 299:292, 1978.

POLLIT N.: β -carotene and the photodermatoses.
Brit. J. Dermatol. 93:721, 1975.

PORRA R.T., JONES O.T.G.: Studies of ferrodhelatase. I Assay and properties of ferrochelataze from pig liver mitochondrial extract.

Biochem J. 87:181, 1963.

PORTER S. y LOWE B.A.: Congenital erythropoietic proto-porphyrria. Cases reports, clinical studies and porphyrria analysis in two brothers.

Blood 22:521, 1963.

POULSON R., y POLGRASE W.J.: Aerobic and anaerobic coproporphyrinogenase activities in extracts from *Saccharomyces cerevisiae*: Purification and Characterization.

J. Biol. Chem. 249:6367, 1974.

PRATO V., MAZZA V., BATTISTINI V. y MASSARO A.L.: L'ereditariet  della porphyrria cutanea tarda sintomatica.
Min. Med. 65:3599, 1974.

Proceedings of the International Conference on the Porphyrrias.

S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 302, 1963.

PTASHNE M.: Isolation of the λ phage repressor.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 57:306, 1967

RAMSAY C.A., MAGNUS I.A., TURNBULL A. y BAKER H.: The
treatment of Porphyria Cutanea Tarda by Venesection.
Quart. J. Med. 169:1, 1974.

RAYNE J.: Porphyria erythropoietica.
Brit. J. Oral Surg. 5:68, 1967.

REDEKER A.A., BRONOW R.S. y STERLING R.E.: Erythropoie-
tic protoporphyria.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 9:235, 1963.

REED W.B., WEPPEP K.D., EPSTEIN J.H., REDEKER A., SI-
MONSON R.J. y Mc KUSICK V.A.: Erythropoietic protopor-
phyria. A clinical and genetic study.
J.A.M.A. 214:1060, 1970.

REES A.A., GOLDBERG A., COCHRANE A.L., WILLIAMS M.J. y
DONALD K.W.: Renal hemodialysis in porphyria.
Lancet i:919, 1967.

RIDLEY A.: The neuropathy of acute intermittent porphyria.
Quart. J. Med. 38:307, 1969.

RIMBAUD P., MEYNADIER J. y GUILHOU J.J.: La porphyrie
cutanée tardive. A propos de deux observations associées
à un cancer hépatique.
Sem. Hôp. Paris 49:719, 1973.

RIMBAUD P., MEYNADIER J.J., GUILHOU M. Mme. MEYNADIER, Mme. E. GUILHOU, BARNEON, LAMBERT M.F.: Erythrodermie récidivante avec porphyrie hépatique et cellules de Sézary.

Jour. Natl. Dermatologie, Montpellier 23, Mayo, 1975.

RIMERSCHMID y QUINN: 1941.

Citados por J. PIÑOL AGUADE y cols. en Fotobiología y Dermatología, Barcelona, 1972.

RIMINGTON, C., LOCKWOOD W.A., BELCHER R.V.: The excretion of porphyrin-peptide conjugates in variegata porphyria.

Clin. Sci. 35:211, 1968.

RIMINGTON C., MAGNUS I.A., RYAN E.A. y CRIPPS D.J.: Porphyria and photosensitivity.

Quart. J. Med. 36:29, 1967.

RIMINGTON C., MORGAN P.N., NICHOLL K., EVERALL J.D. y DAVIES R.R.: Griseofulvin administration and porphyrin metabolism.

Lancet ii:318, 1963.

RITTWENBERG D.: L'histoire de l'hémoglobine.

Exposés Ann. Biochim. Med. 20:1, 1958.

ROMEO G., GLENN B.I. y LEVIN E.Y.: Uroporphyrinogen III cosynthetase in asymptomatic carriers of congenita erythropoietic porphyria.

Biochem. Genet. 4:919, 1970.

ROMEO G. y LEVIN E.Y.: Uroporphyrinogen decarboxylase from mouse spleen.

Biochim. Biophys. Acta. 230:330, 1971.

ROSE J.A., HELLMAN E.A. y TSCHUDY D.P.: Metabolism 10:514, 1961.

Citado en Treatment of Acute Hepatic porphyria.

Lancet i:1025, 1978.

ROSENTHAL I.M., LIPTON E.I. y ASROW G.: Effect of splenectomy on porphyria erythropoietica.

Pediatrics 15:663, 1955.

RUNGE W.J. y FUSARO R.M.: Erythropoietic Protoporphyrin VI. The Synergistic effect of ultraviolet and infrared radiation and protection against these wavelengths.

Acta Dermato-Ven. 51:55, 1971.

RUNGE W., WATSON C.J.: Experimental production of skin lesions in human cutaneous porphyria.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109:809, 1962.

RYAN E.A.: Histochemistry of the skin in erythropoietic protoporphyria.

Brit. J. Dermatol. 78:43, 1966.

RYAN E.A. y Madill G.T.: Electron microscopy of the skin in erythropoietic protoporphyria.

Brit. J. Dermatol. 80:561, 1968.

SALTZER E.I., REDEKER A.G. y WILSON J.V.: Porphyria Cutanea tarda. Remission following chloroquine administration without adverse effects.

Arch. Dermatol. 98:496, 1968.

SANO S. y GARNICK S.: Mitochondrial coproporphyrinogen oxydase and protoporphyrin formation.

J. Biol. Chem. 236:1173, 1961.

SANO S. y RIMINGTON C.: Excretion of various porphyrin and their correspondent porphyrinogens by rabbits after intravenous injection.

Biochem. J. 86:203, 1963.

SASSA S. y GRANICK S.: Induction of δ -aminolevulinic acid synthetase in chick embryo liver cells in culture. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 67:517, 1970.

SASSA S., GRANICK, BICKERS D.R., BRADLOW H.L. y KAPPAS A.: A microassay for uroporphyrinogen I_s-synthetasa one of three abnormal enzyme activities in acute intermittent porphyria and its application to the study of the genetic of this disease.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71:732, 1974.

SASSA S., SOLISH G., LEVEKE R.D. y KAPPAS A.: Studies in porphyria IV. Expression of the gene defect of acute intermittent porphyria in cultured human skin fibroblasts and amniotic cells. Prenatal diagnosis of the porphyric trait.

J. Exp. Med. 142:722, 1975.

SCHERE R.: *Annal. Chem. Pharm* 40:1, 1841.

Citado por DEAN G. en *The porphyria. A story of Inheritance and environment.*

2ª edición. Pitman Medical Ltd., London, 1971.

SCHMIDT E.: *Estrategy and evaluation of enzyme determination in serum in diseases of the liver. And the biliary system.*

Evaluation of liver function, pág. 79. LAURENCE M., DEMIERS, LESLIE M. SHAW.

Urban Schwarzenbay, Baltimore, 1978.

SCHMID R., SCHWARTZ S. y SUNDBERG D.: *Erythropoietic (congenital) porphyria.*

Blood 10:416, 1955.

SCHMID R., SCHWARTZ S. y WATSON C.H.: *Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria.*

Arch. Int. Med. 93:167, 1954.

SCHMID R., SCHWARTZ S. y WATSON C.J.: *Porphyrins in the bone marrow and circulating erythrocytes in experimental anemia.*

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75:705, 1950.

SCHMIDT H., SNITKER G., THOMSEN K. y LINTRUP J.: *Erythropoietic Protoporphyrin. A clinical study based on 29 cases in 14 families.*

Arch Dermatol. 110:58, 1974.

SCHMIDT V.D., STICH W.: Erythropoetische Protoporphyrurie mit porphyrinurie: Untersuchungen zur frage der Leberbeteiligung bei erythropoietischer Protoporphyrurie.

Blut. 22:202, 1971.

SCHNAIT F.G., WOLFF K. y KONRAD K.: Erythropoietic protoporphyria. Submicroscopic events during the acute photosensitivity phase.

Brit. J. Dermatol. 92:545, 1975.

SCHOLNICK P.L., HAMMAKER L.E. y MARVER H.S.: Soluble δ -aminolevulinic acid synthetase of rat liver. I. Some properties of the partially purified enzyme.

J. Biol. Chem. 247:4126, 1972.

SCHOLNICK P.L., HAMMAKER L.E. y MARVER H.S.: Soluble δ -aminolevulinic acid synthetase of rat liver. III. Studies related to the mechanism of enzyme action and hemin inhibition.

J. Biol. Chem. 247:4132, 1972.

SCHOLNICK P.L., HAMMAKER L.E. y MARVER H. S.: Soluble hepatic δ -aminolevulinic acid synthetase: End-product inhibition of the partially purified enzyme.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63:65, 1969.

SCHOLNICK P.; MARVER H. y SCHMID R.: Erythropoietic protoporphyria: a misnomer.
Clin. Res. 17:278, 1969.

SCHOLNICK P., MARVER H.S., SCHMID R.: Erythropoietic protoporphyria: evidence for multiple sites of excess photoporphyrin formation.
J. Clin. Invest. 50:203, 1971.

SCHOLNICK P. y MARVER H.: The molecular basis of chloroquine (c) responsiveness in porphyria cutanea tarda (PCT).
Clin. Res. 16:258, 1968.

SCHOLNICK P.L., EPSTEIN J. y MARVER H.S.: The molecular basis of the action of chloroquine in porphyria cutanea tarda.
J. Invest. Dermatol. 61:226, 1973.

SCHRUPMF A.: Porphyria improved after treatment with BAL.
Acta Med. Scand. 145:338, 1953.

SCHULTZ J.J.: Thesis Univ. of Greifswald., 1874.
Citado por DEAN en The porphyria. A story on Inheritance and environment.
2ª edic. Pitman Medical Ltd., London, 1971.

SCHWARTZ S., JOHNSON J.A., STEPHENSON B.D., ANDERSON A. S., EDMONSON P.R. y FUSARO R.M.: Erythropoietic defects in protoporphyria: a study of factors involved in labeling of porphyrins and bile pigments from ALA³H and glicine ¹⁴C.
J. Lab. Clin. Med. 78:411, 1971.

SCHWARTZ S., BERG M.H., BOSSENMAIER J. y DINSMORE H.:
Determination of porphyrins in biological materials. En
Methods of Biochemical Analysis vol. VIII. GLICK D.
Interscience, New York 1960.

SCOTT A.J., ANSFORD A.J., WEBSTER R.H. y STRINGER H.C.
W.; Erythropoietic protoporphyria with features of a
sideroblastic anemia terminating in liver failure.
Am. J. Med. 54:251, 1973.

SEIP M., THUNE P.O. y ERIKSEN L.; Treatment of photosen-
sitivity in congenital erythropoietic porphyria (CEP)
with Beta-carotene.
Acta Dermato-Vener. 54:239, 1974.

SHAW L.M.: Molecular properties of γ -glutamyltransfera-
sa.
En evaluation of Liver Function. Pág. 103, DESMENS L.M.
y SHAW L.M.
Urban-Schwavvrzenberg, Baltimore, 1978.

SHEMIN D.: The succinate - glicine cycle: The role of
 δ -aminolaevulinic acid in porphyrin syntesis.
En Porphyrin Biosynthesis ans Metabolism.
Ciba Fundation. Churchill, London 1955.

SHEMIN D. y KUMIN S.: The mechanism of porphyrin forma-
tion: the formation of a succinyl intermediate from succi-
nate.
J. Biol. Chem. 198:827, 1952.

SHEMIN D. y RITTEMBER D.: The biological utilization of glycine for the synthesis of the protoporphyrin of hemoglobin.

J. Biol. Chem. 166:621, 1946.

SHEMIN D. y RUSSELL C.S.: Delta-aminolevulinic and its role in the biosynthesis of porphyrins and purines.

J. Amer. Chem. Soc. 75:4873, 1953.

SIMARD H., BARRY A., VILLENEUVE B., PETITCLERC C., GARNEAU R. y DELAGE J.M.: Porphyrie érythropoietique congenitale.

Can. Med. Assoc. J. 106:1002, 1972.

SIMON N., BERKO G. y SCHNEIDER I.: Hepatoeritropoietic porphyria presenting as scleroderma and acrosclerosis in a sibling pair.

Brit. J. Dermatol. 96:663, 1977.

SINCLAIR P.R. y GRANICK S.; Heme control of the synthesis of δ -aminolevulinic acid synthetase in cultured chick embryo liver cells.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 244:509, 1975.

SMITH S.G.: The porphobilinogen in fresh postmortem tissues from a case of acute intermittent porphyria.

Arch. Pathol. 70:361, 1960.

SMITH S.G.: Biochemical studies in porphyria, with some relevant investigations of porphyrins in various tissues. Thesis. Cardiff 1970.

SMITH S.G.: The use of thin layer chromatography in the separation of free porphyrin and porphyrin methyl esters.

Brit. J. Dermatol. 93:291, 1975.

SMITH S.G.: Comunicación personal, 1978.

SOLIS HERRUZO J.A., MUÑOZ YAGUE M.T. y ENRIQUEZ DE SALAMANCA R.: Algunas investigaciones sobre la significación de la imagen laparoscópica del hígado en la porfiria hepática crónica.
Gastroent. Hepat. 1:155, 1978.

STEIN J.A. y TSCHUDY D.P.: Acute intermittent porphyria
A clinical and biochemical study of 46 patients.
Medicine 49:1, 1970.

STEIN J.A., TSCHUDY D.P., COROCORAN P.L. y cols.: Delta-aminolevulinic acid synthetase. III. Synergistic effect of chelated iron on induction.
J. Biol. Chem. 245:2213, 1970.

STEINER H. y cols.: 1966.
Citado por Gajdos A. en Porphyrines et Porphyrines.
Edit. Masson, Paris, 1969.

STERLING K., SILVER M. y RICKETTS H.T.: Development of porphyria in diabetes meelitus. Report of three cases.
Arch. Int. Med. 84:965, 1949.

STERNLIER I., BERGER J.E., BIEMPICA L. y cols.: Cytoplasmic crystals in human hepatocytes.
Lab. Invest. 25:503, 1971.

STOKVIS B.J.: Zeistschv. Klin. Med. 28:1, 1895.
Citado por DEAN en The porphyria. A story of Inheritance and environment.
2ª edición. Pitman Medical Ltd., London, 1971.

STOR H. y cols.: A case of porphyria cutanea tarda in a five years old child.

Bull. Soc. Franç. Dermat. Syphyl. 79:240, 1972.

STRAND L.J., MEYER V.A., FELSHER B.I., REDEKER A.G. y MARVER H.S.: Decreased red cell uroporphyrinogen I synthetase activity in intermittent acute porphyria.

J. Clin. Invest. 51:2530, 1972.

STRAND L.J., FELSHER B.W., REDEKER A.G. y MARVER H.S.: Enzymatic abnormalities in heme biosynthesis in acute intermittent porphyria and increased δ -aminolevulinic synthetase activity.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 67:1315, 1970.

STRETCHER G.S.: Erythropoietic porphyria: Two cases and the results of metabolic alkalization.

Dtsch. Med. Wochenschr. 102:1051, 1977.

SURMOND D.: Erythropoietic protoporphyria.

Dermatologica 131:276, 1965.

SWANBECK G. y WENNERSTEN G.: Treatment of porphyria cutanea tarda with chloroquine and phlebotomy.

Brit. J. Dermatol. 97:77, 1977.

SWEENEY G.D.: Pattern of porphyrin excretion in South Africa porphyrics patients.

S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 9:182, 1963.

SWEENEY V.P., PATHAK M.A. y ASBURY A.K.: Acute intermittent porphyria: Increased ALA-synthetase activity during an acute attack.

Brain 93:369, 1970.

SWEENEY R.E., SAUNDERS S.J., DOWDLE E.B. y EALES L.:
Effects of chloroquine on patients with cutaneous por-
phyria of the "symptomatic" type.
Brit. J. Med. 1:1281, 1965.

SZUTKA A.: Porphyrin-like substances; probable synthe-
sis during chemical evolution.
Nature 202:1231, 1964.

TADDEIN I. y WATSON C.J.: The clinical porphyrias.
Semn. Hematol. 5:335, 1968.

TAIT G.H.: General aspects of haem synthetases in Porphy-
rin and related compounds. T.W. GOODWIN.
Academic New York, 1968.

TAIT G.H.: Aminolaevulinate synthetase of *Micrococcus*
denitrificans.
Biochem. J. 131:389, 1973.

TALJARD J.J.F., SHANLEY B.C. y DEPPE W.M.: Porphyrin
metabolism in experimental hepatic siderosis in the
rat. III. Effect of iron overload and hexachloroben-
zene on liver haem biosynthesis.
Brit. J. Haematol. 23:587, 1972.

TALJAARD J.J.F., SHANLEY B.C., STEWART-WYNNE E.G.,
DEPPE W.M. y JOUBERT S.M.: Studies on low dose chloro-
quine therapy and the action of chloroquine in sympto-
matic porphyria.
Brit. J. Dermatol. 87:261, 1972.

TAYLOR J.S.: Porphyria Cutanea tarda symptomatica.
Ctuis 6:1261, 1970.

TAYLOR J.S., ROENICK H.H.: Estrogen-induced Porphyria
cutanea tarda.

En Porphyrins in human disease. DOSS. Pág. 328.

Karger, Basel, 1976.

TEODORESCU S., BADANIOU A. y GHEORGHIO G.: Uber einem
eigenartigen Zwischenfall in Verlanfe der Behandlung
der kutanen Porphyrie des Erwachsenen mit synthetischen
weissen antipaludike.

Derm. Wschr. 139:445, 1959.

THEOLOGIDES A., KENNEDY B.J., WATSON C.I: A study of
the urinary porphyrin recursors in patients with ma-
lignant disease receiving diethylstiltestrol.

Metabolism 13:391, 1964.

THIVOLET J., EUVRARD S., PERROT H., MOSKOVTCHEENKO J.F.
CLAUDY A.L. y ORTONNE J.P.: La pseudo-porphyrrie cutanée
tardive des hemodialyses. Aspects cliniques et histolo-
giques à propos de 9 cas.

Ann. Derm. Vénéréol. 104:12, 1977.

THOMPSON R.P.H., MOLLAND E.A., NICHOLSON D.C., GRAY C.H.:
Erythropoietic protoporphyria and cirrhosis in sisters.
Gut. 14:934, 1973.

THOMPSON R.P.H., NICHOLSON D.C., FARNAN T., WHITTMORE D.N. y WILLIAMS R.: Cutaneous porphyria due to a malignant primary hepatoma. Gastroent. 59:779, 1970.

THUDICHUM J.L.: 1867.

Tenth report of the Medical Officer of the Privy Council (London, H.M. Stationery Office,) 1868.

Citado por DEAN en The Porphyria. A story of Inheritance and environment.

2ª edición. Pitman Medical Ltd. London, 1971.

TIMME A.H.: The ultraestructure of the liver in human symptomatic porphyria.

S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 17:59, 1971.

TIMME A.H., DOWDLE E.B. y EALES L.: Symptomatic porphyria. I. The pathology of the liver in human symptomatic porphyria.

S. Afr. Med. J. 48:1803, 1974.

TIO T.H.: Beschomwingen over the porphyria cutanea tarda. Thèse, Amsterdam 1956.

TIO T.H., LEIJNST B., JARRET A. y cols.: Acquired porphyria from a liver tumor.

Clin. Sci. 16:517, 1957.

TIO T.H., LEYNSE B., FELTKAMP T.E.W. y NEUMANN H.:
Auto-immunity and cutaneous porphyria.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 17:199, 1971.

TOMIO J.M., GARCIA R.C., SAN MARTIN DE VIALE L.C. y
GRINSTEIN M.: Porphyrin biosynthesis. VII. Porphyrino-
gen decarboxylase from avian erythrocytes. Purification
and properties.
Biochim. Biophys. Acta 198:353, 1970.

TOPI G. y D'ALESSANDRO GANDOLFO: Inheritance of porphy-
ria cutanea tarda. Analysis of 14 cases in five families.
Brit. J. Dermatol. 97:617, 1977.

TOPI G., D'ALESSANDRO L., FAZIO M. y MARIANI L.: Copro-
porphyrie éritrhopoiótiqúe congenitale observée chez
un frère et une soeur.
Ann. Dermato-Venereol. 104:68, 1977.

TSCHUDY D.P.: Porphyrin metabolism and the porphyria
in diseases of metabolism. BONDY and ROSENBERG.
Sanders, Philadelphia, 1974.

TSCHUDY D.P., PERLROTH M.G., MARVER H.S., COLLINS A.,
HUNTER G. y RECHCGL M.: Acute intermittent porphyria:
The first "overproduction disease" localized to a spe-
cific enzyme.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 53:841, 1965.

TSCHUDY D.P., VALSAMIS M., MAGNUSSON G.R.: Acute inter-
mittent porphyria. Clinical and selected research as-
pects.
Ann. Intern. Med. 83:864, 1975.

TSCHUDY D.P., WAXMAN A. y COLLINS A.: Oscillations of hepatic ALA synthetase produced by strogen: a possible role of "rebound induction" in biological clock mechanisms.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA 58:1944, 1967.

TUFFANELLI D.L.: Porphyria Cutanea Tarda associated with hemochromatosis.

U.S.A Forces Med. J. 11:1210, 1960.

TURNBULL A., BAKER H., VERNON-ROBERTS B. y cols.: Iron metabolism in porphyria cutanea tarda and in erythropoietic protoporphyria.

Quart. J. Med. 42:341, 1973.

URBACH, BLOCH: 1934.

Citados por J. PIÑOL AGUADE y cols. en Fotobiología y Dermatología. Barcelona, 1972.

UYS G.J. y EALES L.: The histopathology of the liver in acquired (symptomatic) porphyria.

S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 9:190, 1963.

VANOTTI A.: Porphyrins.

Hilger et Watts edit., London, 1954.

VARADI S.: Haematological aspects in a case of erythropoietic porphyria.

Brit. J. Haematol. 4:270, 1958.

VILANOVA X. y PIÑOL AGUADE J.: Porfiria crónica del adulto.

Edit. Ariel 1957. Barcelona.

VILANOVA X. y PIÑOL AGUADE J.: Hipertrichosis, melanosis y dermatosclerosis circunscritas consecutivas a la inyección subcutánea de hematoporfirina seguida de irradiación solar.

Dermatologica I:146, 1956.

WADDINGTON R.T.: A case of primary liver tumor associated with porphyria.

Brit. J. Surg. 59:653, 1972.

WAGNER G.S., DINAMARCA M.L. y TEPHLY T.R.: Studies on ferrochelatase activity: Role in regulation of hepatic heme biosynthesis.

En Porphyrins in Human diseases. M. DOSS.

S. Karger, Basel, 1976.

WALDENSTROM J.: Some observations on acute porphyria and other conditions with change in the excretion of porphyrins.

Acta Med. Scand. 83:281, 1934.

WALDENSTROM J.: Acta Med. Scand. suppl. 82, 1937.

Studien über porphyrie.

Citado por DEAN G. en The porphyrias.

Pitman edit. London, 1963.

WALDENSTROM J.: The porphyrias as inborn errors of metabolism.

Am. J. Med. 22:758, 1957.

WALDENSTROM J. y HAEGER ARONSEN B.: The porphyrias:
A genetic problem.

Proc. Med. Genet. 5:58, 1967.

WALDENSTROM J. y VAHLQUIST B.: Studien neter die Entsch-
my der roten Harnpigmente (Uroporphyrin and Porphobilin)
bein der akuten Porphyrie aus ichres farbessen Vostufe
(Porfibrobilinogen).

". Physiol. Chem. 260:189, 1939.

WALDO E.D. y TOBIAS H.: Needle-like cytoplasmatic in-
clusion in the liver in porphyria cutanea tarda.

Arch. Pathol. 96:386, 1973.

WALSH J.R., LOBITZ W.C., MAHLER D.J. y KINGERY F.A.J.:
Phlebotomy therapy in Cutaneous porphyria. Effect on
iron and tace metals.

Arch. Dermatol. 101:167, 1970.

WARIN R.P.: Porphyria cutanea tarda associated with
estrogen therapy for prostatic carcinoma.

Brit. J. Dermatol. 75:298, 1963.

WATSON C.J.: Concerning the naturally occurring porphy-
rias. V. Porphyrins in feces.

J. Clin. Invest. 16:383, 1937.

WATSON C.J.: Porphyrin metabolism in the anemias.

A.M.A. Arch. Intern. Med. 99:323, 1957.

WATSON C.J.: The problem of porphyria. Some facts and questions.

New Engl. J. Med. 263:1205, 1960.

WATSON C.J.: Pursuit of the purple.

J.A.M.A. 197:1074, 1966.

WATSON C.J.: Hematin and Porphyria.

New. Engl. J. Med. 293:605, 1975.

WATSON C.J. y cols.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71:278, 1974. Citado en Year Book of Dermatology, pág. 77, 1978. Edit. Malkinson Pearson.

WATSON C.J., BOSSENMAIER I. y CARDINAR R.: Acute intermittent porphyria: Urinary porphobilinogen and other Ehrlich reactors in diagnosis.

J.A.M.A. 175:1087, 1961.

WATSON C.J.: CARDINAL R.A., BOSSENMAIER I. y cols.: Porphyria variegata and porphyria cutanea tarda in sibling chemical and genetic aspects. (Addendum).

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73:1323, 1976.

WATSON C.J., PERMAN V., SPURRELL F.A., HOYT H.H. y SCHWARTZ S.: Some studies of the comparative biology of human and bovine porphyria erythropoietica.

Trans. Assoc. Am. Phys. 71:196, 1958.

WATSON C.J., PIMENTA DE MELLO R., SCHWARTZ S., HAWKINSON V.E. y BOSSENMAIER I.: Porphyrin chromogens of precursors in urine, blood, bile and feces.

J. Lab. Clin. Med. 37:831, 1951.

WATSON C.J., RUNGE W. y BOSSENMAIER I.: Increased urinary porphobilinogen and uroporphyrin after administration of streboestrol in a case of latent porphyria. *Metabolism* 11:1129, 1962.

WATSON C.J., RUNGE W., TADPEINI I., BOSSENMAIER I. y CARDINAL R.: A suggested control gene mechanism for the excessive production of type I and III porphyrins in congenital erythropoietic porphyria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 52:478, 1964.

WATSON C.J., SCHWARTZ S., SCHULZE W., JACOBSON L.O. y ZAGARIA R.: Studies on coproporphyrinuria: a hitherto unrecognized form characterized by lack of symptoms in spite of the excretion of large amounts of coproporphyrin. *J. Clin. Invest.* 28:465, 1949.

WAXMAN A.D., BERK P.D., SCHALCH D. y TSCHUDY D.P.: Isolated ACTH deficiency in acute intermittent porphyria. *Ann. Intern. Med.* 70, 317, 1969.

WELLAND F.H. y CARLSEN R.A.: Porphyria cutanea tarda in an 8 year old boy. *Arch. Dermatol.* 99:451, 1969.

WELLS G. y RIMINGTON C.: Studies on a case of porphyria cutanea tarda. *Brit. J. Dermatol.* 65:337, 1953.

WESTALL R.G.: Isolation of porphobilinogeno from the urine of a patient with acute porphyria. *Nature (London)* 170:614, 1952.

WESTON M.J., NICHOLSON D., LIM C.K., CLARK K.C., MAC DONALD A., HENDERSON M.A. y WILLIAMS B.: Congenital erythropoietic uroporphyrin (Gunther's disease) presenting in a middle aged man.
Int. J. Biochem. 9:921, 1978.

WETTERBERG L.: A neuropsychiatric and genetical investigation of acute intermittent porphyria.
Svenska. Nordsteats, Swede, 1967.

WETTERBERG L.: Oral contraceptives and acute intermittent porphyria.
Lancet ii:1178, 1964.

WETTERBERG L.: Proceedings: Porphyrins in Human disease. (Supplement) pág. 191.
DOSS M. y NAWROCKI P., Fribourg, 1976.

WETTERBERG L., HAEGER-ARONSEN B. y STATHERG G.: Faecal porphyrias as a diagnostic index between acute intermittent porphyria and porphyria variegata.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21:131, 1968.

WETTERBURG L.: Supplement to the Proceeding of the 1st. International Meeting on Porphyrin in Human disease.
M. DOSS. Nawrocks P., edit. Basel, 1976.

WIEGAND S.E., MONCKTON COPEMAN P.W., PERRY H.O.: Metabolic alkalization in Porphyria Cutanea Tarda.
Arch. Dermatol. 100:544, 1969.

WISKEMANN, WULF: 1959.

Citado por J. PIÑOL AGUADE y cols. en Fotobiología y Dermatología, 1972.

WHITING M.J. y ELLIOT W.H.: Purification and properties of solubilidad mitochondrial δ -aminolevulinic acid synthetase and comparison with cytosol enzyme. J. Biol. Chem. 247:6818, 1972.

WHITING M.J. y GRANICK S.: δ -Aminolevulinic acid synthetase from chick embryo liver mitochondria. I. Purification and some properties. J. Biol. Chem. 251:1340, 1976.

WITH T.K.: Acute intermittent porphyria: Family studies on the excretion of PBG and ALA with ion exchange chromatography. Z. Klin. Chem. 1:134, 1963.

ZIMMERMAN T.S., Mc MILLIN J.M. y WATSON C.J.: Onset of manifestations of hepatic Porphyria in relation to the influenc of female sex hormones. Arch. Intern. Med. 118:229, 1966.

