

# PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

## ESTUDIO DE 23 CASOS

M. ARGÜELLO, I. VERGARA, M.C. MORA, G. LASTRA, J. E. OSPINA, E. YUNIS,

H. CAMARGO, B. DE MORENO

**La Porfiria Intermitente Aguda (PIA) es transmitida por un gene autosómico dominante que determina la alteración de la biosíntesis de las porfirinas produciendo acúmulo de los precursores ALA y PBG y una mayor excreción en la orina que se oscurece con la exposición a la luz. Las manifestaciones clínicas son muy variadas; el síntoma inicial más frecuente es el dolor abdominal que casi siempre precede a la polineuropatía.**

---

Trabajo realizado en los departamentos de Medicina Interna y Patología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, Instituto Nacional de Cancerología y Sección de Genética de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá.

Dr. Milton Argüello: Profesor Titular de Medicina Interna, Jefe de la Sección de Gastroenterología; Dr. Ignacio Vergara: Profesor Asociado de Medicina Interna, Jefe de la Sección de Neurología; Dra. María Cristina Mora B.: Médico Universidad Nacional; Dr. Guido Lastra: Profesor Asociado de Bioquímica; Dr. Julio Enrique Ospina: Director Instituto Nacional de Cancerología; Dr. Emilio Yunis: Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Genética Médica; Dr. Hernán Camargo P.: Profesor Asistente de Patología; Dra. Blanca de Moreno: Bacterióloga de la Sección de Gastroenterología.

Solicitud de separatas al Dr. Argüello.

Se presentan 23 pacientes, 14 de un estudio retrospectivo y 9 estudiados en forma prospectiva, en quienes el diagnóstico se hizo basándose en el cuadro clínico, la historia familiar y la presencia de porfobilinógeno en orina.

En los pacientes del estudio prospectivo se hizo el estudio familiar elaborando el árbol genealógico y examinando los familiares cuando fue posible. Además de los exámenes paraclínicos usuales se practicaron pruebas de funcionamiento hepático y se determinó cuantitativamente el PBG urinario.

El estudio histopatológico del hígado se realizó en 7 biopsias y en 3 necropsias, encontrándose depósito de hierro en 4 casos; la ultraestructura de 6 biopsias mostró cambios mitocondriales.

### INTRODUCCION

Las porfirias constituyen un conjunto de enfermedades que presentan como característica común, trastornos en el metabolismo de las hemoproteínas con acúmulo de precursores de la síntesis de estos compuestos. Algunas se heredan en

forma autosómica dominante o recesiva y se desencadenan por factores endógenos o exógenos, otras son inducidas por acción de drogas o tóxicos.

Los primeros casos confirmados de porfiria fueron informados en 1.874 por Schultz (1) y Baumstark (2) con el nombre de "penfigus leprosus". En 1.833 Mac Munn (3) publicó su estudio sobre cinco casos de porfiria cuyas características correspondían a la coproporfiria. Garrod (4), diez años más tarde estudiando la orina de 126 personas, concluyó que algunos de los pigmentos, cuya excreción se aumentaba en ciertos casos de porfiria, eran constituyentes normales de la orina. Gunther (1.911) tiene el mérito de haber hecho la primera clasificación clínica de las porfirias dividiéndolas en tres grupos: Hematoporfiria aguda, Hematoporfiria crónica y Hematoporfiria congénita (5).

El término porfiria fue introducido por Fischer (6), y generalizado por los trabajos de Waldenström, quien denominó la hematoporfiria crónica, como porfiria cutánea tarda (7); incluyó en la porfiria aguda varias subformas caracterizadas por cólicos abdominales, neuropatía periférica, parálisis, psicosis y coma. El término porfiria latente lo reservó para aquellos pacientes que a pesar de excretar cantidades altas de metabolitos intermediarios, permanecen libres de síntomas y en quienes se puede precipitar la forma aguda por la ingestión de barbitúricos (8).

Stokvis informó en 1.889 un caso de porfiria intermitente aguda (PIA) en una paciente que recibía Sulfonmetano (9); Ranking y Pordington (10) publicaron dos casos de esta enfermedad un año más tarde.

Uno de los grandes avances en el diagnóstico bioquímico de la PIA, fue el descubrimiento hecho por Sachs en 1.931 de un cromógeno Ehrlich positivo, diferente de los porfirinógenos, en la orina de estos pacientes (11).

En la Tabla 1 se presenta la lista de los desórdenes en el metabolismo de las

porfirinas propuesto por Eales (12), que incluye las coproporfirinurias secundarias, sin que difiera substancialmente de las clasificaciones de Goldberg y Rimington (13) y Watson (14) que dieron la base para la clasificación de Tschudy (15).

En Sud Africa la forma variegata predomina en la población blanca y la cutánea en la población negra de origen Bantú. En Estados Unidos y en Europa la forma intermitente aguda (PIA) es la más frecuente (16,17). En la mayor parte de los países la prevalencia de la PIA es de 1 a 2 por cada 100.000 habitantes (17) lo cual nos permite calcular en 400 los posibles casos colombianos; sin embargo, solo hemos encontrado siete casos informados (18-21) y por esto creemos importante presentar 23 nuevos pacientes estudiados en sus aspectos genético, clínico, bioquímico y morfológico del hígado.

## MATERIAL Y METODOS

Se presentan 23 casos de PIA diagnosticados en el Departamento de Medicina del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, 14 de una revisión retrospectiva de 1.962 a 1.972 y 9 estudiados en forma prospectiva en el periodo comprendido entre 1.972 y 1.979.

El diagnóstico de PIA se basó en el cuadro clínico, la historia familiar y la presencia de porfobilinógeno (PBG) en orina. En el segundo grupo se hizo además un estudio genético elaborando el árbol genealógico y estudiando los familiares cuando fue posible. Además de los exámenes de cuadro hemático, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina y colesterol, se practicaron pruebas de funcionamiento hepático (excreción de bromosulfaleína, tiempo de protrombina y dosificación de bilirrubinas séricas), y se determinó el porfobilinógeno urinario en forma cualitativa y cuantitativa. En algunos casos se practicó curva de tolerancia a la glucosa, estudio de LCR y estudios electrodiagnósticos.

El estudio histopatológico del hígado se realizó en siete biopsias y tres ne-

crospias, y el de ultraestructura en seis biopsias.

**Presentación de casos**

Se presenta un breve resumen de las historias clínicas de los 9 pacientes estudiados en forma prospectiva.

Caso 1 (H.C. No. 631991 - H.S.J.D.) Hombre de 42 años, natural del Líbano (Tolima) y procedente de Bucaramanga, quien ingresó por cuadriparesia flaccida, disfonía, dificultad respiratoria y estado confusional.

Tabla 1.- Clasificación.

I. PORFIRIA ERITROPOYETICA	
II. PORFIRIA HEPATICA	
a. - P. I. A.	} MANIFESTA LATENTE
b. - VARIEGATA	
c. - COPROPORFIRINURIA	} CUTANEA NO CUTANEA LATENTE MIXTA
d. - CONSTITUCIONAL	
III. COPROPORFIRINURIAS SECUNDARIAS	
a. ALCOHOL	
b. ENF. HEPATICA	
c. INFECCIONES	
d. TOXICOS (TETRACLORURO DE CARBONO, PLOMO ETC.)	

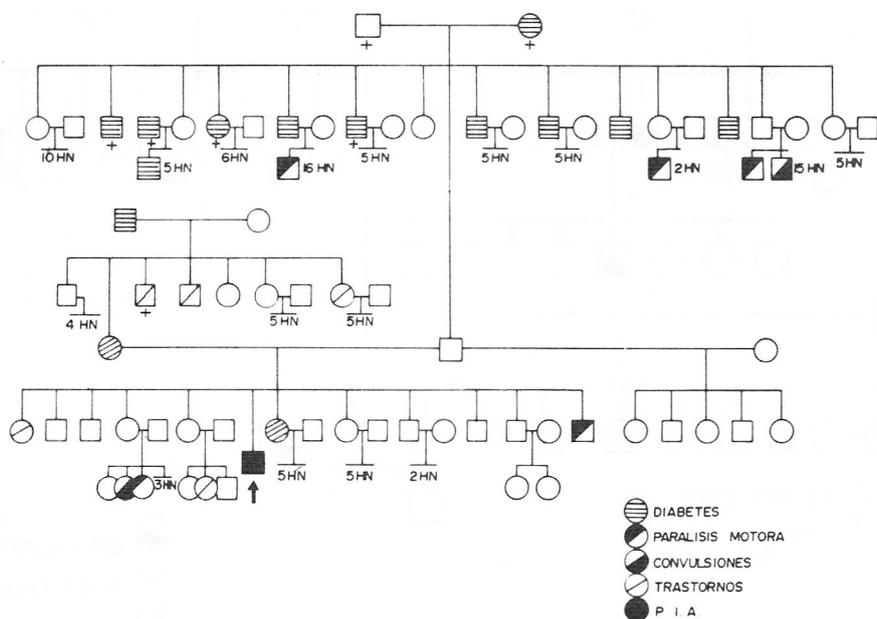
Los síntomas se iniciaron cuarenta días antes por dolor abdominal tipo cólico, diez días después orinas que se oscurecían con a luz, veinte días antes del ingreso mialgias, parestesias y debilidad muscular que progresó hasta imposibilitarlo para caminar. Además presentó diarrea, náuseas y astenia.

Al examen se encontró un paciente confuso con cuadriparesia flácida de predominio superior y proximal, arreflexia generalizada, atrofia muscular en grupos proximales, dificultad respiratoria moderada, disfonía y retención urinaria. La orina era de color oscuro, "vino tinto".

Laboratorio: tiempo de protrombina 20" (52%), bilirrubina directa 1 mg.%, indirecta 2.1 mg.%, PBG fuertemente positivo en orina durante las dos primeras semanas, curva de tolerancia a la glucosa anormal, cifra máxima de 173 mg. a las dos horas, BSP: retención del 4% a los 45 minutos, L.C.R. y E.E.G. normales. E.M.G.: lesión difusa de neurona motora y signos de denervación. Biopsia muscular demostrativa de atrofia neurogénica. Biopsia hepática que muestra hemosiderosis severa.

Historia familiar: es notable la presencia de diabetes en las familias paterna y materna, consanguinidad y presencia en varios miembros de la familia de episodios de parálisis, trastornos mentales, episodios de dolor abdominal y otras alteraciones neurológicas compatibles con PIA (Gráfica 1).

Evolución: el paciente se recuperó lentamente, volvió a deambular con dificultad y su estado mental se normalizó. Persistieron discreta cuadriparesia, con atrofias musculares de predominio proximal (Figura 1) y disfonía por moderada paresia de cuerdas vocales. Desapareció la porfirinuria. Recibió tratamiento sintomático y clorpromazina.



Gráfica 1.- Arbol genealógico del caso 1.

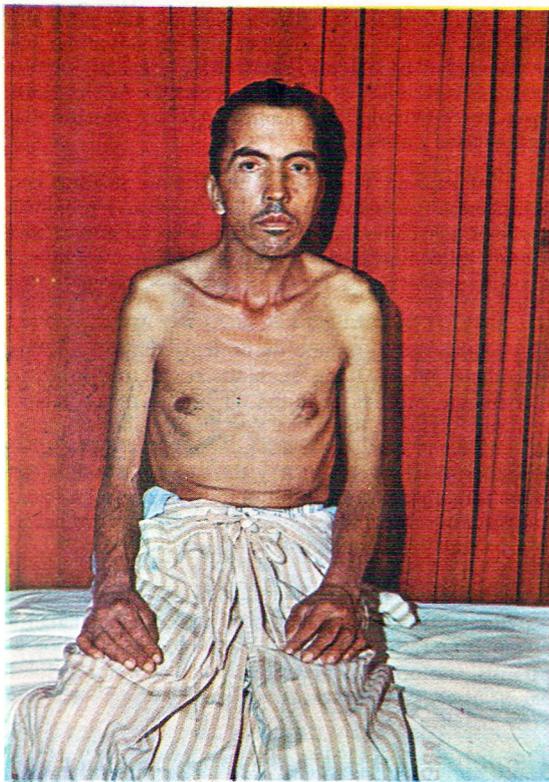


Figura 1.— Paciente con marcada atrofia de músculos intercostales y miembros superiores con predominio proximal.

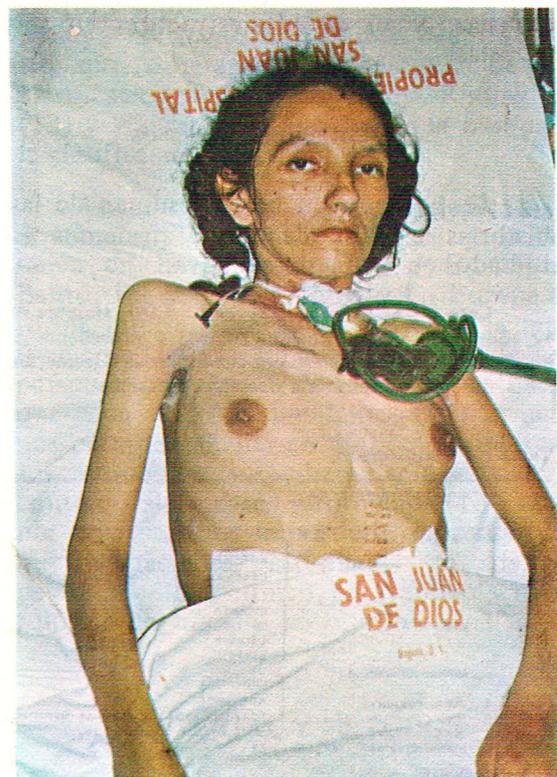
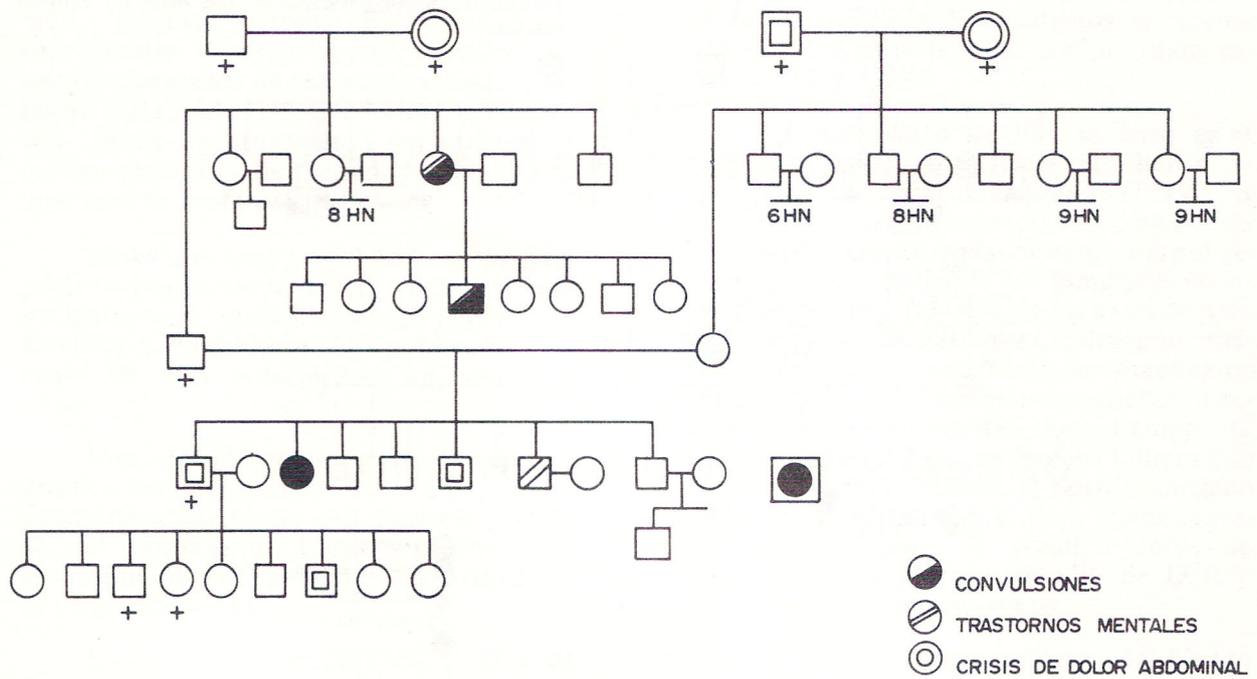


Figura 2.— Paciente con cuadriparesia flácida que requirió gastrostomía, traqueostomía y respiración asistida. Son notorios el enflaquecimiento y la atrofia muscular.



Gráfica 2.— Arbol genealogico del caso 2

Caso 2 (H.C. No. 634183 - H.S.J.D.) Mujer de 24 años, natural y procedente de Gachalá, quien ingresó por dolor abdominal tipo cólico, astenia y parestesias generalizadas. Los síntomas se manifestaron cuatro meses antes por dolor abdominal tipo cólico, astenia, parestesias generalizadas con sensación de quemadura en la planta de los pies y orinas que se oscurecían con la luz.

Al examen físico se encontró una paciente alerta con cuadriparesia flácida, mialgias y parestesias, posteriormente presentó parálisis respiratoria y de pares bulbares, facial y trigémino; veinte días después requirió traqueostomía y respiración asistida (Figura 2). Persistía la orina oscura color "vino tinto".

Laboratorio: L.C.R. y E.E.G. normales. Colesterol 275 mg. Urocultivo: infección urinaria por E. coli, PBG 3.5mg./24 horas. Pruebas de función hepática normales. El EMG mostró lesión difusa de neurona motora periférica. Biopsia hepática normal. Historia Familiar: es la menor de ocho hermanos, cuatro de ellos con cuadros compatibles con PIA lo mismo que una tía y un sobrino por la línea paterna (Gráfica 2).

Evolución: a partir de la tercera semana se inició una lenta recuperación del cuadro motor y respiratorio (Figura 3). Desaparecieron los dolores y parestesias, la orina era clara; el PBG fue débilmente positivo durante varias semanas. La paciente continuó en programa de rehabilitación a largo plazo con mejoría progresiva.

Caso 3 (H.C. No. 626281 - H.S.J.D.) Hombre de 18 años, natural y procedente de Bogotá, que consultó por dolor abdominal y visión borrosa. La enfermedad se manifestó dos años y cinco meses antes por dolor abdominal, estreñimiento, íleo reflejo, orinas oscuras y PBG positivo. Quince días antes de su ingreso presentó nuevamente dolor abdominal, visión borrosa y orinas que se oscurecían con la luz.

Al examen físico se encontró un paciente irritable con dolor a la palpación en epigastrio e hiporreflexia generalizada.

Laboratorio: cuadro hemático, sideremia, protrombina, bilirrubina, transaminasas, colesterol y E.M.G. normales. B.S.P.: retención del 13% a los 45 minutos. E.E.G. normal, PBG: 16.8mg. en orina de 24 horas.

Biopsia hepática: citoplasma finamente granular, coloraciones para hierro negativas.

En la historia familiar no se encontraron antecedentes de enfermedad similar.

Evolución: ocho días después de su hospitalización desaparecen los síntomas y el PBG de la orina.

Caso 4 (H.C. No. 680535-H.S.J.D.) Mujer de 21 años, natural y procedente de Bogotá, quien ingresó por imposibilidad para caminar y dificultad respiratoria. La enfermedad se manifestó un mes antes por dolor abdominal tipo cólico; ocho días antes del ingreso se iniciaron severos dolores y cuadriparesia progresiva, dolor torácico que se acentuaba con los movimientos respiratorios y aparecieron orinas que se oscurecían con la luz.

Al examen físico se encontró una paciente delgada, ansiosa, desorientada, taquicárdica (F.C. 120/min.). con disnea, tiraje intercostal y dolor a la palpación abdominal. La fundoscopia mostró espasmo de arterias y arteriolas retinianas. Presentaba paresia del velo del paladar, disfagia, disfonía y marcada cuadriparesia flácida con atrofiyas musculares, arreflexia generalizada e hiperestesia cutánea. La orina era de color "vino tinto".

Laboratorio: cuadro hemático, protrombina, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, transaminasas, bilirrubinas, serología y L.C.R. normales. El urocultivo mostró infección por *Proteus mirabilis*. El PBG fue de 18mg. en 24 horas. B.S.P.: retención del 24% a los 45, del 10% a los 90 y del 8% a los 120 minutos. Las radiografías de tórax fueron normales.

Historia familiar: uno de los hermanos fue hospitalizado 8 años antes en esta institución (H.C. No. 423071) por cuadro de dolor abdominal, que había sido intervenido quirúrgicamente en otro hospital por "abdomen agudo", y cuadriparesia con compromiso de pares bulbares. El PBG fue positivo en la orina. Se recuperó parcialmente de la cuadriparesia y salió luego de 28 días de hospitalización, muriendo súbitamente 20 días después en el hogar. El padre, quien presentó un cuadro de parestesias y dolores abdominales, murió al año y medio de iniciados estos síntomas. No se obtuvieron más datos.

Evolución: en los días siguientes se acentuaron los síntomas, necesitando traqueostomía, respiración asistida y gastrostomía. Murió en shock al décimo día de hospitalización.

La necropsia (No. 031-74) mostró el cadáver de una mujer con marcada disminución de masas musculares y severa palidez mucocutánea que murió con cuadro de traqueo-bronquitis purulenta, edema pulmonar y broncoaspiración.

El hígado mostró citoplasma de aspecto granular, con discreto aumento del tamaño de los hepatocitos; en algunas áreas la coloración para hierro fue positiva, con aspecto granular del pigmento plasmático. El sistema nervioso central fue normal, el periférico no se estudió.

Caso 5 (H.C. No. 681070 - H.S.J.D.) Hombre de 33 años, natural y procedente de Bogotá, que fue hospitalizado por presentar síntomas de infección urinaria, dolor abdominal y adinamia. Al ingreso presentaba dolor abdominal severo y una radiografía simple de abdomen mostró íleo reflejo; la orina era de color vino tinto. Al noveno día de su hospitalización presentó cuadriparesia e insuficiencia respiratoria aguda.

En el examen físico se encontró un paciente alerta, ansioso, con T.A. de 180x100, F.C.88/min..Fundoscopia normal, paresia de músculos interscostales, masticatorios, faciales, del velo del paladar y la lengua, cuadriparesia flácida con arreflexia, dolores musculares generalizados e incontinencia vesical.

Laboratorio: cuadro hemático: anemia ferropénica; la glicemia fluctuó entre 125 y 300mgrs. %, bilirrubina total 1.8mg.%, directa de 1.45mg.%, L.C.R. normal, PBG: positivo en varias determinaciones fluctuando alrededor de 10mg. en las 24 horas. B.S.P.: retención del

Caso 2 (H.C. No. 634183 - H.S.J.D.) Mujer de 24 años, natural y procedente de Gachalá, quien ingresó por dolor abdominal tipo cólico, astenia y parestesias generalizadas. Los síntomas se manifestaron cuatro meses antes por dolor abdominal tipo cólico, astenia, parestesias generalizadas con sensación de quemadura en la planta de los pies y orinas que se oscurecían con la luz.

Al examen físico se encontró una paciente alerta con cuadriparesia flácida, mialgias y parestesias, posteriormente presentó parálisis respiratoria y de pares bulbares, facial y trigémino; veinte días después requirió traqueostomía y respiración asistida (Figura 2). Persistía la orina oscura color "vino tinto".

Laboratorio: L.C.R. y E.E.G. normales. Colesterol 275mg.%. Urocultivo: infección urinaria por E. coli, PBG 3.5mg./24 horas. Pruebas de función hepática normales. El EMG mostró lesión difusa de neurona motora periférica. Biopsia hepática normal. Historia Familiar: es la menor de ocho hermanos, cuatro de ellos con cuadros compatibles con PIA lo mismo que una tía y un sobrino por la línea paterna (Gráfica 2).

Evolución: a partir de la tercera semana se inició una lenta recuperación del cuadro motor y respiratorio (Figura 3). Desaparecieron los dolores y parestesias, la orina era clara; el PBG fue débilmente positivo durante varias semanas. La paciente continuó en programa de rehabilitación a largo plazo con mejoría progresiva.

— Caso 3 (H.C. No. 626281 - H.S.J.D.) Hombre de 18 años, natural y procedente de Bogotá, que consultó por dolor abdominal y visión borrosa. La enfermedad se manifestó dos años y cinco meses antes por dolor abdominal, estreñimiento, íleo reflejo, orinas oscuras y PBG positivo. Quince días antes de su ingreso presentó nuevamente dolor abdominal, visión borrosa y orinas que se oscurecían con la luz.

Al examen físico se encontró un paciente irritable con dolor a la palpación en epigastrio e hiporreflexia generalizada.

Laboratorio: cuadro hemático, sideremia, protrombina, bilirrubina, transaminasas, colesterol y E.M.G. normales. B.S.P.: retención del 13% a los 45 minutos. E.E.G. normal, PBG: 16.8mg. en orina de 24 horas.

Biopsia hepática: citoplasma finamente granular, coloraciones para hierro negativas.

En la historia familiar no se encontraron antecedentes de enfermedad similar.

Evolución: ocho días después de su hospitalización desaparecen los síntomas y el PBG de la orina.

Caso 4 (H.C. No. 680535-H.S.J.D.) Mujer de 21 años, natural y procedente de Bogotá, quien ingresó por imposibilidad para caminar y dificultad respiratoria. La enfermedad se manifestó un mes antes por dolor abdominal tipo cólico; ocho días antes del ingreso se iniciaron severos dolores y cuadriparesia progresiva, dolor torácico que se acentuaba con los movimientos respiratorios y aparecieron orinas que se oscurecían con la luz.

Al examen físico se encontró una paciente delgada, ansiosa, desorientada, taquicárdica (F.C. 120/min.). con disnea, tiraje intercostal y dolor a la palpación abdominal. La fundoscopia mostró espasmo de arterias y arteriolas retinianas. Presentaba paresia del velo del paladar, disfagia, disfonía y marcada cuadriparesia flácida con atrofia muscular, arreflexia generalizada e hiperestesia cutánea. La orina era de color "vino tinto".

Laboratorio: cuadro hemático, protrombina, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, transaminasas, bilirrubinas, serología y L.C.R. normales. El urocultivo mostró infección por *Proteus mirabilis*. El PBG fue de 18mg. en 24 horas. B.S.P.: retención del 24% a los 45, del 10' a los 90 y del : ' a los 120 minutos. Las radiografías de tórax fueron normales.

Historia familiar: uno de los hermanos fue hospitalizado 8 años antes en esta institución (H.C. No. 423071) por cuadro de dolor abdominal, que había sido intervenido quirúrgicamente en otro hospital por "abdomen agudo", y cuadriparesia con compromiso de pares bulbares. El PBG fue positivo en la orina. Se recuperó parcialmente de la cuadriparesia y salió luego de 28 días de hospitalización, muriendo súbitamente 20 días después en el hogar. El padre, quien presentó un cuadro de parestesias y dolores abdominales, murió al año y medio de iniciados estos síntomas. No se obtuvieron más datos.

Evolución: en los días siguientes se acentuaron los síntomas, necesitando traqueostomía, respiración asistida y gastrostomía. Murió en shock al décimo día de hospitalización.

La necropsia (No. 031-74) mostró el cadáver de una mujer con marcada disminución de masas musculares y severa palidez mucocutánea que murió con cuadro de traqueo-bronquitis purulenta, edema pulmonar y broncoaspiración.

El hígado mostró citoplasma de aspecto granular, con discreto aumento del tamaño de los hepatocitos; en algunas áreas la coloración para hierro fue positiva, con aspecto granular del pigmento plasmático. El sistema nervioso central fue normal, el periférico no se estudió.

Caso 5 (H.C. No. 681070 - H.S.J.D.) Hombre de 33 años, natural y procedente de Bogotá, que fue hospitalizado por presentar síntomas de infección urinaria, dolor abdominal y adinamia. Al ingreso presentaba dolor abdominal severo y una radiografía simple de abdomen mostró íleo reflejo; la orina era de color vino tinto. Al noveno día de su hospitalización presentó cuadriparesia e insuficiencia respiratoria aguda.

En el examen físico se encontró un paciente alerta, ansioso, con T.A. de 180x100, F.C.88/min. Fundoscopia normal, paresia de músculos intercostales, masticatorios, faciales, del velo del paladar y la lengua, cuadriparesia flácida con arreflexia, dolores musculares generalizados e incontinencia vesical.

Laboratorio: cuadro hemático: anemia ferropénica; la glicemia fluctuó entre 125 y 300mgrs. %, bilirrubina total 1.8mg.%, directa de 1.45mg.%, fci, L.C.R. normal, PBG: positivo en varias determinaciones fluctuando alrededor de 10mg. en las 24 horas. B.S.P.: retención del

n% a los 45, del 13% a los 90 y del 10' a los 120 minutos.

La biopsia hepática (No. 128-74) mostró arquitectura conservada y presencia de abundante pigmento finamente granular intracitoplasmático con reacción positiva en las coloraciones para hierro.

Historia familiar: no hay datos que sugieran la presencia de PIA en los familiares.

Evolución: se acentúa el cuadro motor con parálisis de los pares comprometidos, cuadriplejía flácida, persisten los dolores musculares y presenta parálisis respiratoria requiriendo respiración asistida. Muere en paro cardíaco 21 días después de su ingreso.

En este caso no fue posible practicar necropsia por oposición de la familia.

Caso 6 (H.C. No. 723717 - H.S.J.D.) Mujer de 26 años, estudiante, natural y procedente de Bogotá, quien ingresó con dificultad respiratoria y debilidad generalizada que se iniciaron 3 días antes por parestesias y debilidad en las extremidades que progresó a cuadriparexia. Como antecedente refiere tratamiento para dismenorrea con anovulatorios en los últimos 6 meses.

Examen físico: paciente lúcida, ansiosa, con marcada insuficiencia respiratoria, fundoscopia normal, paresia facial bilateral, cuadriplejía flácida con arreflexia generalizada y moderadas atrofas musculares; dolor severo en las extremidades y disminución de la sensibilidad superficial de tipo distal.

Laboratorio: cuadro hemático, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, colesterol, bilirrubina y LCR normales; PBG: 5.5mg. en orina de 24 horas. Los controles posteriores fueron negativos. B.S.P.: retención del 7.5% a los 45, 3% a los 90 y 2% a los 120 minutos.

La biopsia hepática (No. 1968-75) mostró arquitectura normal sin alteraciones celulares y las coloraciones para hierro fueron negativas.

Historia familiar: una prima hermana fue hospitalizada por un episodio psicótico agudo (no fue posible examinarla), además una tía abuela murió con trastornos mentales e inválida. Se examinaron los padres y hermanos y a todos se les buscó PBG en orina el cual fue negativo.

Evolución: se practicó gastrostomía y traqueostomía, requiriendo asistencia respiratoria durante 12 días; presentó dolores radicales y abdominales de tipo cólico. Continuó un programa de rehabilitación, recuperándose lentamente; dos años después tuvo un embarazo normal que no causó reactivación de su enfermedad.

Caso 7 (H.C. No. 731035 - H.S.J.D.) Mujer de 43 años, natural y procedente de Bogotá, quien ingresó por cuadriparexia e insuficiencia respiratoria. La enfermedad se manifestó un mes antes por dolor abdominal y de las extremidades inferiores y orina color "vino tinto". Quince días antes de su ingreso presentó cuadriparexia progresiva y diez horas antes presentó insuficiencia respiratoria aguda.

Examen físico: paciente alerta, T.A. 190/100; F.C. 100/min., cianótica, polipneica, fondo de ojo normal, debilidad del velo del paladar, disfagia y disfonía, cuadriparexia con arreflexia generalizada, severos dolores a la movilización de los miembros, hiperestesias palmares y plantares y disminución de la sensibilidad superficial de los miembros superiores.

Laboratorio: anemia severa, glicemia 142mg.%, nitrógeno ureico 46mg.%, creatinina 2.2mg.%, bilirrubina total 16.5mg.%, S.G.O.-T. 100 U., S.G.P.-T 40 U., PBG positivo en orina (Figura 4).

Biopsia hepática: (No. 020-76) muestra tejido hepático con retención biliar y escaso pigmento de hierro en el citoplasma de algunos hepatocitos.

La historia familiar no reveló datos de enfermedad similar.

Se practicó gastrostomía, traqueostomía, y se sostuvo con respiración asistida. Al cuarto día presentó ictericia, hepatomegalia dolorosa, persistiendo la hipertensión y la taquicardia. Doce días después presentó infección respiratoria, insuficiencias cardíaca y renal agudas, esta última después de transfusión sanguínea; persistiendo el PBG positivo, muere en estado de shock.



Figura 3.— Caso 2. Se observa la recuperación de la paciente después del tratamiento médico y de iniciar la fisioterapia. Continúa con gastrostomía para alimentarse.

La necropsia (No. 006-76) mostró el cadáver de una mujer con tinte icterico de piel y mucosas, anasarca, cuadro de traqueobronquitis con bronconeumonía y necrosis tubular aguda del riñon. El hígado mostró retención biliar y presencia de hierro. El sistema nervioso central fue normal, el periférico no se estudió.

Caso 8 (H.C. No. 741420 - H.S.J.D.) Hombre de 17 años, natural de Enciso, procedente de Turbo, quien ingresó por dolor abdominal tipo cólico de 20 días de evolución.

Examen físico: Paciente conciente, T.A. 130/85, F.C. 80/min., F.R.: 24/min., Temp. 37°C., con dolor difuso a la palpación abdominal. Pares craneanos, sensibilidad y motilidad normales.

Laboratorio: cuadro hemático, glicemia y BUN normales, radiografía de tórax: bronconeumonía; PBG en orina positivo.

Historia familiar: no hay antecedentes de enfermedad similar.

Evolución: cuatro días después de su ingreso presenta cuadriparesia flácida, dificultad para respirar y taquicardia (F.C. 160/min.). Se agrava su insuficiencia

respiratoria por infección pulmonar y muere al séptimo día de hospitalizado por fibrilación ventricular.

La necropsia (No. 087-76) muestra el cadáver de un adolescente con cuadro de bronconeumonía severa. En el hígado, al observar los cortes con luz ultravioleta, se encuentra un color rojo intenso en comparación con el control normal. El estudio microscópico del hígado mostró congestión aguda. El sistema nervioso central fue normal y el periférico no se estudió.

Caso 9 (H.C. No. 769109 - H.S.J.D.) Mujer de 22 años, natural de Suárez (Tolima) y procedente de Bogotá (1 mes) quien consultó por dolor abdominal tipo cólico, diarrea y vómito de 2 días de evolución. Tres días después el dolor aumentó en intensidad acompañándose de mialgias, hiperestesia de miembros inferiores y orinas oscuras, por lo cual fue hospitalizada.

Al examen físico se encontró una paciente en buenas condiciones generales, alerta, que acusaba severo dolor abdominal; TA; 140/90, F.C.: 112/min. El abdomen fue doloroso a la palpación. Presentaba mialgias e hiperestesia cutánea en miembros inferiores. Las orinas se oscurecían con la luz.

Laboratorio: cuadro hemático, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, nitrógeno ureico normales, glicemia 110mg.%, retención de BSP: 29.5% a los 15, 23% a los 30, 20% a los 45, 14% a los 60 y 10% a los 90 minutos. PBG: 17.5mg.% en orina de 24 horas. EMG normal. Biopsia hepática normal.

La radiografía simple de abdomen mostró dilatación de asas intestinales delgadas y gruesas; la colecistografía fue normal.

Historia familiar: se encontraron manifestaciones de la enfermedad en una tía materna, una tía abuela y dos primas en segundo grado (Gráfica 3). El PBG urinario en una hermana fue negativo.

Evolución: la paciente recibió tratamiento a base de Clorpromazina y dieta rica en carbohidratos, obteniéndose mejoría del dolor abdominal, de las mialgias e hiperestesias.

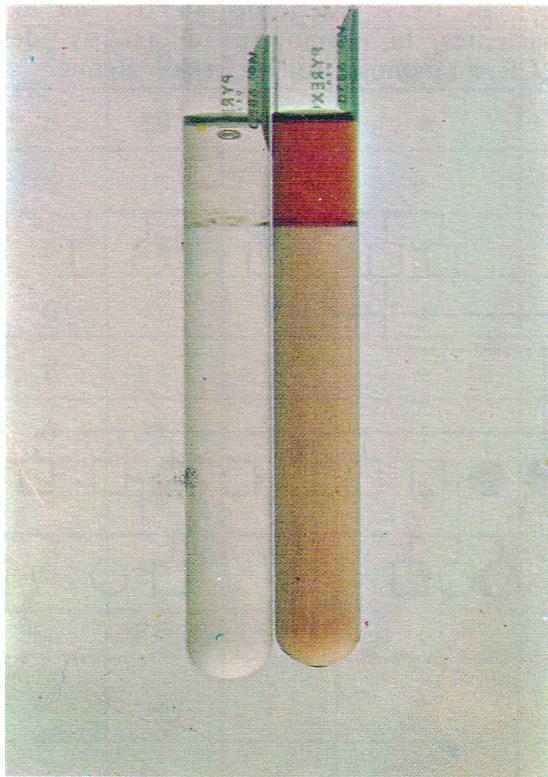


Figura 4.— Prueba de Watson-Schwartz. El PBG es positivo en la muestra de orina del lado derecho donde forma un anillo de color rosado púrpuro en la parte superior; en la inferior se observa el color producido por el uroporfirinógeno. El de la izquierda es un control negativo.

**RESULTADOS**

De los veintitrés pacientes con PIA dieciseis fueron del sexo femenino y siete del sexo masculino; los síntomas se manifestaron entre los 15 y 20 años en cinco casos, entre los 20 y los 30 en diez casos, entre los 10 y 40 en tres casos y entre los 40 y 50 años en otros cinco casos. Todos los pacientes presentaron dolor abdominal y otras manifestaciones digestivas como episodios de estreñimiento, diarrea y náuseas, lo mismo que orinas que se oscurecían con la luz; 22 presentaron polineuropatía. Otras

manifestaciones clínicas no figuran claramente en los casos de revisión (Tabla 2) por lo cual sólo se analizan en los nueve pacientes estudiados en forma prospectiva (Tabla 3).

Las alteraciones más frecuentes desde el punto de vista neurológico fueron parestesias en nueve y retención urinaria en siete casos. Hubo mialgias, dolores radiculares y polineuropatía motora simétrica con atrofas musculares, compromiso de músculos intercostales y de pares craneanos en siete pacientes. El compromiso motor se presentó en forma aguda en tres casos (2 y 3 días). En 4 evolucionó a parálisis flácida en menos de 3 semanas y en un paciente a los 4 meses de iniciados los síntomas.

Se presentaron alteraciones mentales de tipo confusión en 2 y ansiedad en 3 pacientes.

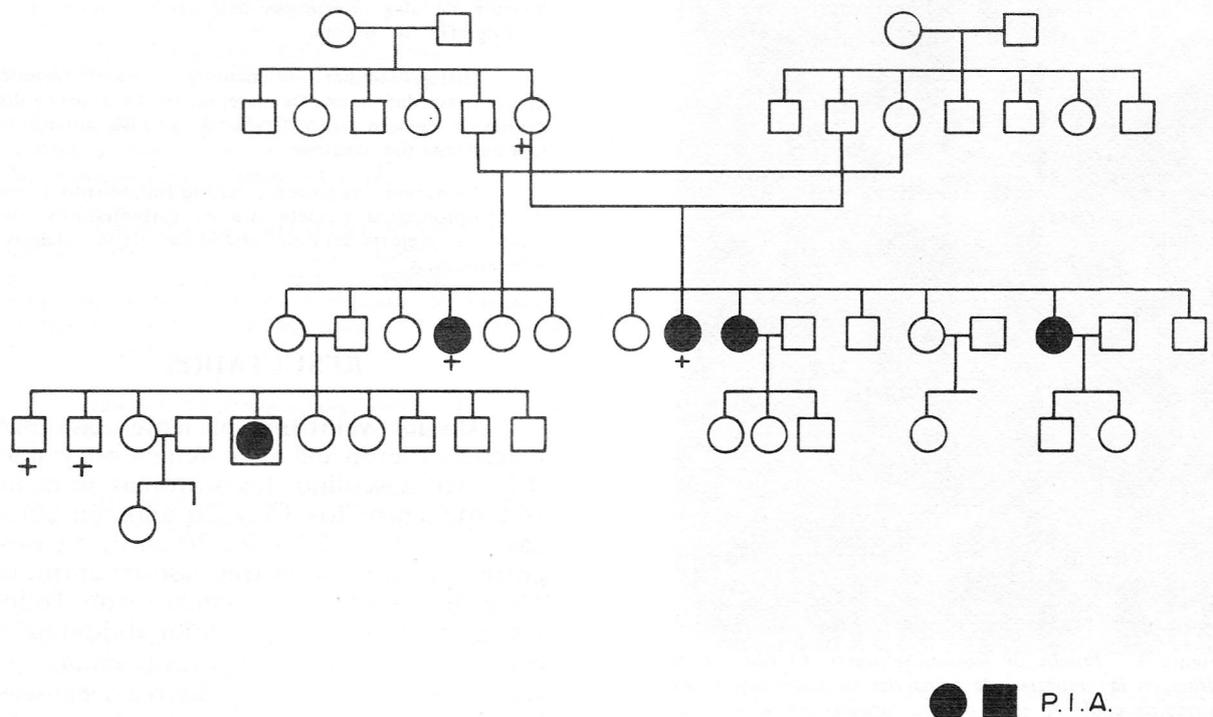
Uno de los parámetros para hacer el diagnóstico de PIA además del cuadro clínico fue la presencia de porfobilinógeno en

orina en los veintitrés pacientes, que en 6 casos del estudio prospectivo se cuantificó encontrándose cifras entre 3.5mg. y 18 mg. en 24 horas.

De los nueve pacientes en los cuales se practicaron pruebas de funcionamiento hepático durante el episodio agudo de su enfermedad la retención de bromoáulfaleína se encontró aumentada en cinco, con cifras entre 7.5% y 24% a los 45 minutos, y normal en uno; la bilirrubinemia, dosificada en todos, se encontró aumentada en tres con cifra extrema de 16.5mg.%. Hubo hiperglicemia en estos mismos tres pacientes y en el caso 9.

El electromiograma practicado en seis pacientes mostró alteración de neurona motora periférica en cuatro y fue normal en el caso 3 que no presentó neuropatía, y en el caso 9 que presentó mialgias y parestesias.

El EEG practicado en tres de los pacientes, lo mismo que el análisis del LCR, no demostraron alteración alguna.



Gráfica 3.— Arbol genealógico del caso 9.

El tratamiento incluyó medidas generales, dieta rica en carbohidratos y clorpromazina por vía parenteral.

De los siete pacientes con compromiso de músculos bulbares e intercostales que presentaron insuficiencia respiratoria aguda fue necesario dar asistencia respiratoria a cuatro, en tres de los cuales se requirió traqueostomía; además en dos se practicó gastrostomía para alimentación.

El estudio histopatológico del hígado con microscopía de luz (Tabla 4) de los nueve pacientes fue normal en tres, en cuatro se observó depósito de material intracitoplasmático con reacción positiva en la coloración para hierro dando el aspecto

de granulación fina en el citoplasma (Figura 5); otros cambios observados fueron retención biliar en uno y congestión sinusoidal aguda en otro.

El estudio de ultraestructura del hígado fue similar en las seis biopsias encontrándose disolución de las membranas del retículo endoplásmico rugoso, núcleos bien conservados con nucléolos prominentes, ribosomas dispersos, depósito de triglicéridos y en algunos hepatocitos numerosos cuerpos densos a los electrones, de tipo lisosómico.

El hallazgo más importante se observó en las mitocondrias las cuales eran numerosas, alargadas, de formas bizarras,

Tabla 2.- Porfiria Intermitente Aguda. Estudio retrospectivo de 14 casos.

CASO	EDAD	SEXO	DOLOR ABDOMINAL	POLI-NEUROPATIA	OTRAS MANIFESTACIONES	P.B.G	EVOLUCION
1	35	♀	+	+	Epilepsia	+	Mejoría
2	15	♀	+	+		+	Muerte
3	28	♀	+	+		+	Muerte
4	15	♂	+	+		+	Muerte
5	26	♀	+	+	Trastornos mentales	+	Mejoría
6	40	♀	+	+		+	Muerte
7	23	♀	+		Trastornos visuales	+	Mejoría
8	35	♀	+	+	Trastornos mentales	+	Mejoría
9	28	♂	+	+		+	Muerte
10	27	♀	+	+	Trastornos mentales	+	Muerte
11	26	♀	+	+	Hipertensión	+	Mejoría
12	42	♀	+	+	Hipertensión arterial	+	Muerte
13	33	♀	+	+	Epilepsia Trast. mentales	+	Mejoría
14	15	♂	+	+		+	Mejoría

Tabla 3.— *Cuadro clínico.*

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sexo	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♀	♂	♀
Edad	42	24	18	21	33	26	43	17	22
Dolor Abdominal	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ictericia	+	-	-	-	+	-	+	-	-
Otras manifestaciones digestivas	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Trastornos Mentales	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Parestesias	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Polineuropatía severa	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Retención Urinaria	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Orinas oscuras	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabla 4.— *Estudio histopatológico del hígado.*

CASO 1	BIOPSIA	TEJIDO NORMAL	HIERRO +
CASO 2	BIOPSIA	TEJIDO NORMAL	HIERRO -
CASO 3	BIOPSIA	CITOPLASMA GRANULAR	HIERRO -
CASO 4	AUTOPSIA	CITOPLASMA GRANULAR	HIERRO +
CASO 5	BIOPSIA	CITOPLASMA GRANULAR	HIERRO +
CASO 6	BIOPSIA	TEJIDO NORMAL	HIERRO -
CASO 7	BIOPSIA AUTOPSIA	RETENCION BILIAR	HIERRO +
CASO 8	AUTOPSIA	CONGESTION AGUDA	HIERRO -
CASO 9	BIOPSIA	TEJIDO NORMAL	HIERRO -

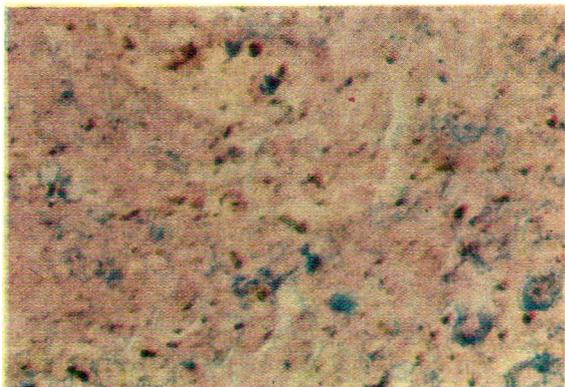


Figura 5.— En las células de Kupffer y en algunos de los hepatocitos se comprueba la presencia de pigmento ligeramente granular que es positivo (azul) con la coloración para hierro. 10X.

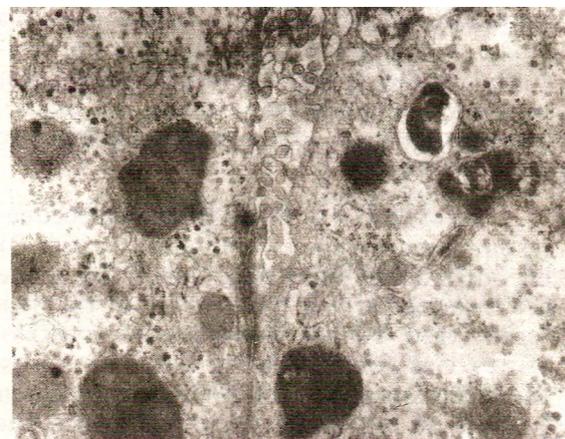


Figura 6.— Se observa destrucción citoplásmica y acúmulo de glucosa dentro de los hepatocitos, y aplastamiento de las vellosidades en el espacio biliar. 16.000 X.

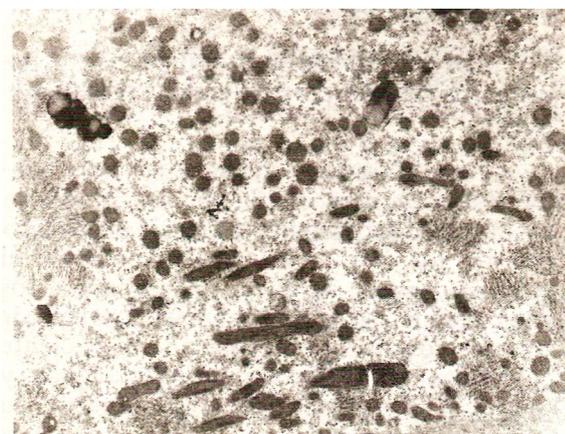


Figura 7.— Hepatocito con mitocondrias gigantes, algunas con figuras de tipo mielínico en su interior. Se observan lisosomas, restos de retículo endoplásmico rugoso y ribosomas libres. 8000 X.



Figura 8.— Mitocondria gigante deformada, densa, con gránulos mitocondriales densos, oscuros y redondos y figuras de tipo mielínico en su interior. Se observan gránulos de glucógeno en el citoplasma. 16.000 X.

muy densas a los electrones, con disolución de las membranas externas y desaparición de sus crestas. Dentro del organito se encontraron cuerpos de tipo mielínico paralelos a su eje mayor (Figuras 6, 7 y 8).

Además se encontró disminución del calibre de los espacios sinusoidales con depósito de material fibrilar osmiofílico así como células inflamatorias de diversos tipos (Figura 9) y acúmulos de glucógeno (Figura 10).

Los bordes citoplásmicos no mostraron alteraciones marcadas pero se observó aplastamiento de las microvellosidades en los espacios biliares (Figura 6).

De los nueve pacientes, cuatro murieron en el hospital y en tres se practicó autopsia. La muerte se debió a complicaciones cardiopulmonares y en un caso además se presentó insuficiencia renal aguda posterior a transfusión sanguínea.

Como hallazgo de autopsia cabe anotar bronconeumonía severa y traqueobronquitis en dos casos, necrosis tubular aguda en uno y broncoaspiración con edema pulmonar en otro.

Se investigaron alteraciones de tipo neurológico y endocrino en ciento setenta y siete familiares del primer paciente (Grá-

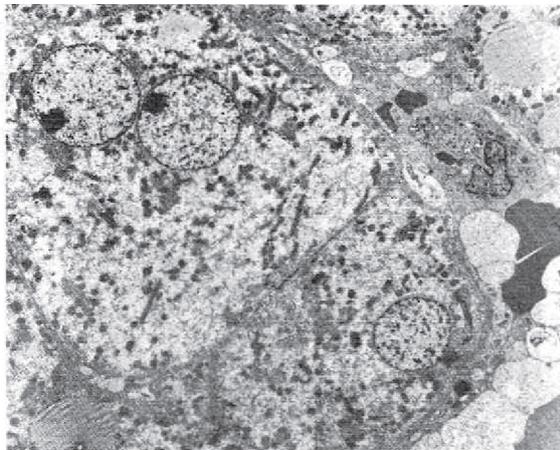


Figura 9. - Se observan los hepatocitos, uno de ellos binucleado, con disolución del retículo endoplásmico rugoso, abundantes mitocondrias alargadas, voluminosas y numerosas ribosomas dispersos. El espacio sinusoidal encierra células inflamatorias y eritrocitos. 2.000 X.

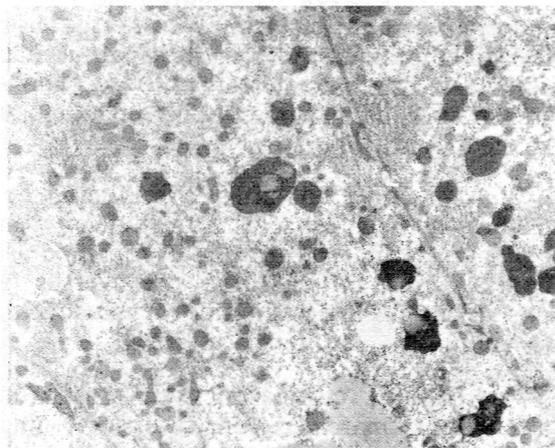


Figura 10.- Hepatocitos con abundantes lisosomas muy densos a los electrones y acúmulos de glucógeno. 3.500 X.

figura 1) y se encontraron alteraciones en veintiocho de ellos así: trastornos mentales en tres tíos maternos, una hermana, un medio hermano y un sobrino; alteraciones mentales y diabetes en la madre; parálisis motora en un hermano, tres primos por línea paterna y una sobrina; síndrome convulsivo en un primo y en una sobrina, diabetes en el abuelo materno, la abuela paterna, diez tíos paternos, una hermana y un primo.

En el segundo caso se estudiaron noventa y dos familiares (Gráfica 2) encontrándose alteraciones en diez de ellos:

crisis de dolor abdominal en los abuelos maternos, un tío materno, dos hermanos y un sobrino; crisis convulsivas y trastornos mentales en una tía paterna y un primo; y además una hermana con cuadro clínico de PIA.

En el caso 4 un hermano del paciente presentó cuadro clínico de PIA y el padre episodios de parestesias y dolor abdominal

En el caso 5 sólo se pudieron poner en evidencia antecedentes diabéticos en la línea paterna.

En el caso 6 se investigó el porfobilinógeno en los padres y dos hermanos dando resultados negativos. Una prima hermana murió hospitalizada por un episodio psicótico agudo y una tía abuela murió con trastornos mentales e inválida. La madre, una hermana y dos primos sufren de asma bronquial.

En el caso 9 se investigaron antecedentes en cuarenta y cinco familiares (Gráfica 3) encontrándose manifestaciones clínicas de la enfermedad en cuatro: una tía materna (caso 10 del estudio retrospectivo) y tres tías (entre ellas el caso 11 del estudio retrospectivo). El PBG, investigado en la orina de los seis hermanos y la madre, fue negativo.

En el resto de los pacientes no se encontraron antecedentes de la enfermedad en los familiares.

Los estudios cromosómicos de los dos primeros casos fueron de características normales.

No se identificaron factores desencadenantes en la mayoría de los casos y sólo se destaca que la paciente 6 ingirió anovulatorios en los seis meses que precedieron al episodio agudo de PIA, sin embargo, dos años después tuvo un embarazo normal sin reactivación de su enfermedad. El paciente 5 ingresó por infección urinaria aguda y presentó el episodio de PIA durante su hospitalización. Además en la paciente 4 es de anotar el estado de enflaquecimiento por la deficiencia de la ingesta, previa a la crisis de PIA.

## DISCUSION

**Biosíntesis de las porfirinas:** las hemoproteínas son proteínas conjugadas con el anillo porfirínico heme, grupo prostético, que participan en importantes procesos fisiológicos tales como el transporte de oxígeno (hemoglobina, mioglobulina), la reducción de peróxidos (catalasas, peroxidasas), la transferencia de electrones (citosomas) y la oxidación del triptófano (triptófano pirrolasa).

La síntesis de las porfirinas (Gráfica 4) se inicia dentro de la mitocondria por condensación de la glicina activada con la succinil coenzima A (Co A), proveniente principalmente del ciclo tricarbólico (TCA) que dan lugar al ácido delta aminolevulínico (ALA); esta reacción está catalizada por la delta-aminolevulínico sintetasa (ALA-S) (22), y en ella intervienen el fosfato de piridoxal y el ácido pantoténico que forma parte de la Co A (23).

En el citosol, dos moléculas de ALA se condensan para formar el porfobilinógeno (PBG), por acción de la ALA dehidrasa. En un tercer paso mediado por la uroporfirinógeno I sintetasa (6 PBG - ciclo desaminasa), 4 moléculas de PBG se unen sucesivamente hasta formar el tetrapirrol (24) que se cicliza en uroporfirinógeno I, o por medio de la uroporfirinógeno III cosintetasa (25), en uroporfirinógeno III.

Esté último se decarboxila a coproporfirinógeno III (26) y, de nuevo en la mitocondria, da lugar al protoporfirinógeno III (27), el cual se oxida a protoporfirina III (28) que al incorporar hierro en su anillo por medio de la ferroquelatasa, forma el producto final, el heme (29).

La regulación de la biosíntesis de las porfirinas en los organismos superiores es compleja y en ella intervienen factores como la dieta, agentes químicos exógenos y varias hormonas, pero está dada fundamentalmente por represión sobre la ALA-S (30-33), facilitada por su corta vida media que es de 72 minutos (34-35) y por retroinhibición (36) del producto final (Gráfica 5).

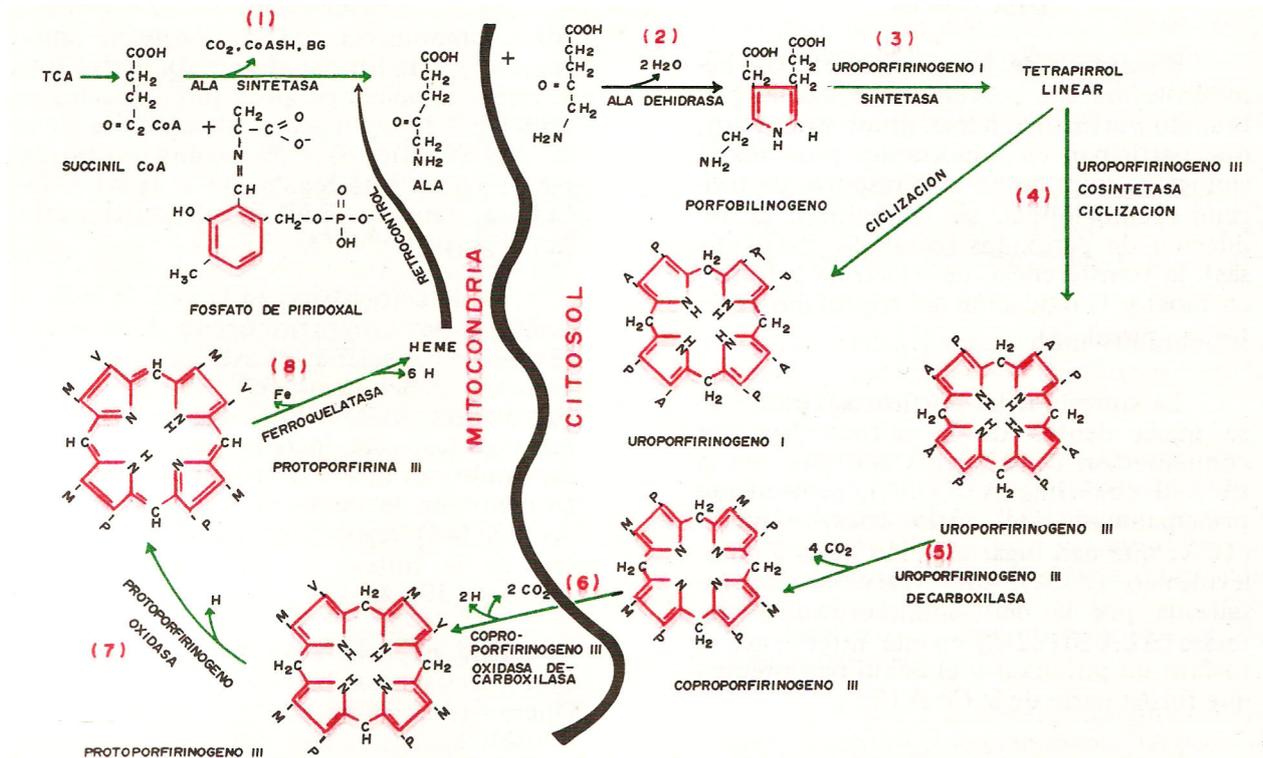
El heme funcionando como corepresor se combinaría con una proteína (aprepresor) para formar el represor activo que, al unirse al gene operador, impide la transcripción del gene o genes estructurales de la ALA-S (Gráfica 6). Otra enzima que puede participar en esta regulación es la ALA-dehidrasa, también inhibida alostéricamente por el grupo heme (33, 37).

El defecto básico en la PIA se sitúa a nivel de la uroporfirinógeno I sintetasa (38—43) produciendo escasez de uroporfobilinógeno y del heme con aumento de los precursores ALA y PBG que aparecen en las excretas; este incremento ha sido demostrado por diversos autores, así como un aumento en la cantidad y actividad de la ALA-S (44) reguladora, como se dijo antes, de la síntesis de los compuestos pirrólicos (39, 45-47).

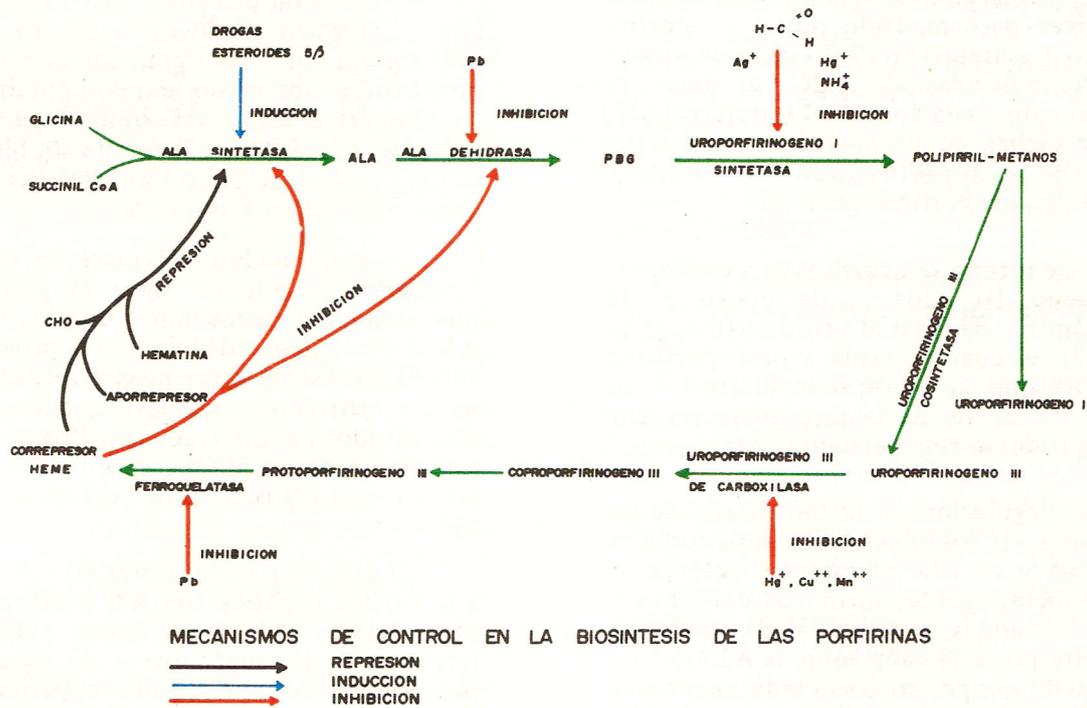
Para explicar estos hechos se propusieron tres teorías basadas en el modelo del Operon (48): mutación del gene regulador, mutación constitutiva del gene operador (47) y bloqueo parcial en la síntesis del heme. Esta última fue la más acertada y ha podido comprobarse (40-43,49). En efecto, el poco o ningún aumento de las porfirinas, a pesar del gran incremento de precursores observado experimentalmente en animales (50,51), así como en pacientes (40, 46, 47), está en favor de un bloqueo parcial a nivel de la acción catalítica de la uroporfirinógeno I sintetasa.

La disminución del nivel de uroporfirinógeno I sintetasa sigue el patrón de una mutación autosómica dominante: la mitad de la descendencia de un progenitor con PIA presenta estos niveles disminuidos en los eritrocitos; además, se encuentran disminuidos en enfermos con PIA en aproximadamente un 50% respecto a personas sanas o con otros tipos de porfiria hepática (44).

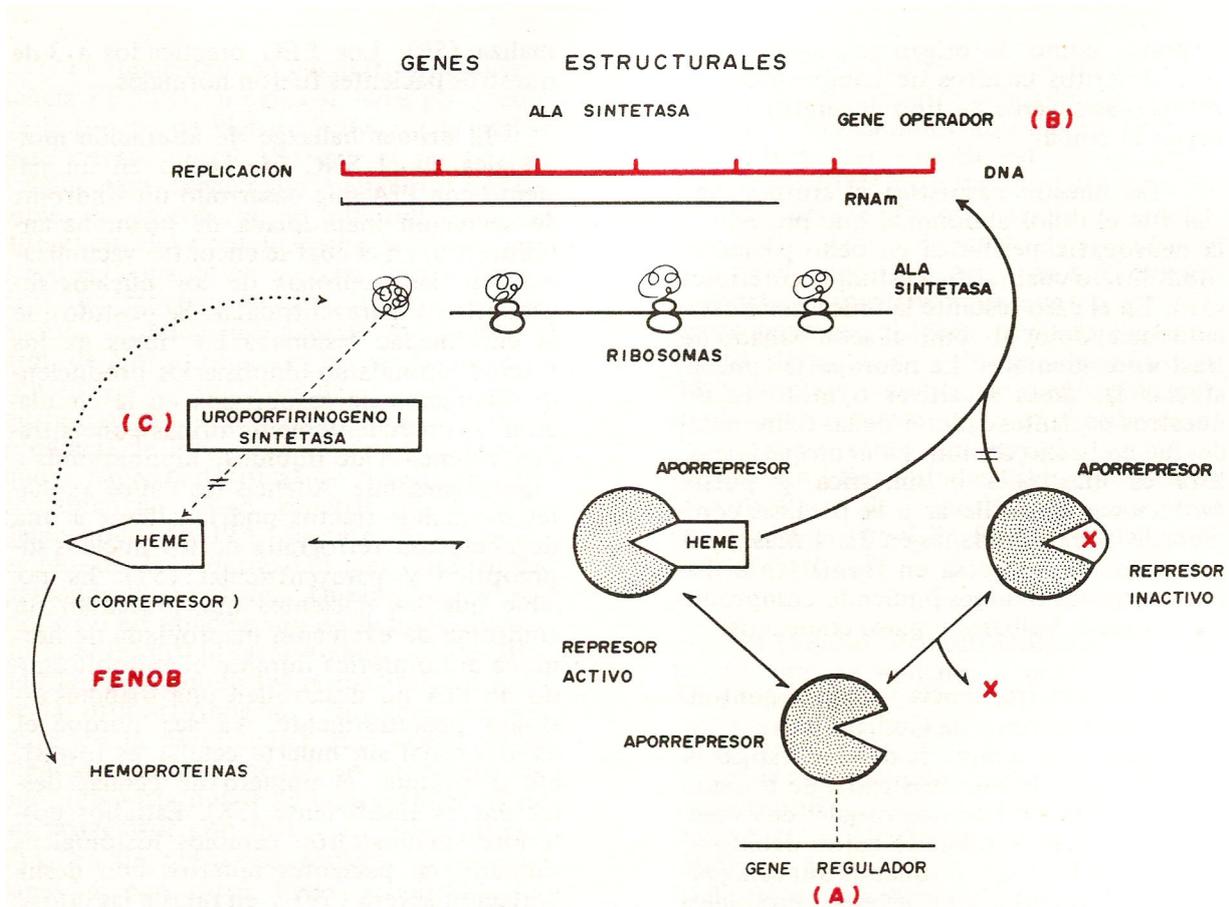
El defecto parece alterar no solamente a la enzima hepática sino a la localizada en otros tejidos (44), pero deben existir diferencias en los mecanismos de regulación pues, según lo encontrado experimentalmente, el marcado aumento en los niveles de ALA-S parece limitarse al hígado; la



Gráfica 4. - Biosíntesis de las porfirinas.



Gráfica 5. - Mecanismos de control en la biosíntesis de las porfirinas.



Gráfica 6.- Defecto básico en la PIA.

excepción a esto es la inducción de dicha enzima en los eritrocitos por los 5 beta - H esteroides.

Cuadro clínico: la porfiria intermitente aguda es una entidad compleja debido a sus variadas manifestaciones clínicas. De éstas las más comunes resultan de la alteración del sistema nervioso autónomo produciendo dolor abdominal tipo cólico que puede simular cuadros agudos como apendicitis, obstrucción intestinal y litiasis renal o de vías biliares, que en ocasiones, con una discreta leucocitosis y fiebre, han llevado a laparotomías innecesarias en algunos pacientes hasta 10 veces (44).

El dolor posiblemente resulta de un desequilibrio en la inervación del intestino que produce áreas de espasmo y dilatación (52) lo cual fue observado en 1.933 (53) en laparotomías exploratorias y fue atribuido a lesiones ganglionares, que han sido de-

mostradas en estudios histológicos de necropsias(52). Es posible que la clorpromacina y otras fenotiazinas sean útiles para aliviar estos síntomas, por su efecto bloqueador a nivel ganglionar (54).

Otras manifestaciones condicionadas por la alteración del sistema nervioso autónomo son taquicardia, crisis de hipertensión o hipotensión arterial, espasmo de las arterias retinianas y de los vasos cutáneos e incontinencia o retención urinaria.

Las alteraciones mentales pueden preceder a la neuropatía periférica en un 5 a 10% de los casos, o presentarse en el curso del episodio agudo como lo observamos en cinco de nuestros pacientes con manifestaciones de inestabilidad emocional, confusión mental, agitación, angustia o depresión severa, que frecuentemente, junto con los síntomas generales se pueden in-

interpretar como de origen psicogénico. Han sido descritos cuadros de compromiso cerebral más severos de tipo encefalítico que llegan al coma.

En nuestra casuística el síntoma inicial fue el dolor abdominal que precedió a la neuropatía periférica en ocho pacientes (88.8%), lo cual ratifica estudios anteriores (55). En el caso restante la única manifestación fue el dolor abdominal acompañado de trastornos mentales. La neuropatía puede afectar las áreas sensitivas o motoras. En nuestros pacientes el dolor de las extremidades fue un hecho común. La neuropatía motora es localizada o simétrica y puede evolucionar hasta llevar a la parálisis completa de las extremidades en 3 a 4 días, pero generalmente progresa en forma lenta durante semanas o meses pudiendo comprometer músculos bulbares y pares craneanos.

Con gran frecuencia se puede confundir con un síndrome de Guillain-Barré y en estos pacientes siempre se debe investigar la PIA. En uno de nuestros casos de revisión se encontraron trastornos visuales cuyo mecanismo se ha considerado como debido al espasmo de los vasos retinianos durante episodios de hipertensión arterial producida por espasmos arteriales generalizados.

En 4 electromiogramas se demostró la presencia de denervación y disminución de la velocidad de conducción que demuestran el compromiso de la neurona periférica, lo cual está relacionado con los cambios histológicos en los nervios periféricos (12): neuropatía múltiple parenquimatosa no específica con predominio de daño en la mielina y en las células de Schwann; además son conocidas las alteraciones difusas espinales a nivel de las motoneuronas de astas anteriores. Sin embargo, en una de nuestras pacientes que presentó mialgias y parestesias (Caso 9) en miembros inferiores, el electromiograma fue normal, lo cual ha sido descrito aún en pacientes con polineuropatía severa (56).

Se ha encontrado lentificación difusa y no específica en el electroencefalograma practicado a pacientes durante el episodio agudo de PIA que generalmente se nor-

maliza (56). Los EEG practicados a 3 de nuestros pacientes fueron normales.

El primer hallazgo de alteración morfológica en el SNC fue hecho en un paciente con PIA que desarrolló un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, en el cual se encontró vacuolización de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular. Se postuló que la enfermedad lesionaba las fibras de los tractos hipotálamo-hipofisarios produciendo liberación de vasopresina en la circulación y consecuentemente orinas concentradas, retención de líquidos, hiponatremia e hipomagnesemia. Además los daños axonales de dichos tractos podrían llevar a una degeneración retrógrada de los núcleos supraóptico y paraventricular (57). Es posible que los pacientes que presentan un síndrome de excreción inapropiada de hormona antidiurética durante el episodio agudo de PIA no desarrollen una diabetes insípida posteriormente, ya sea porque el daño axonal sin muerte celular es reversible o porque el número de células destruidas es insuficiente (58). Estudios posteriores demostraron cambios histológicos similares en pacientes muertos con deshidratación severa (59) y en ratas a las que se les inyectó solución hipertónica en la cavidad peritoneal (60).

Tschudy (44) encontró experimentalmente que las vacuolas, estudiadas con microscopio electrónico, corresponden a cisternas del retículo endoplásmico rugoso muy dilatadas.

Una vez que se presenta la polineuropatía, el diagnóstico se debe establecer teniendo en cuenta los antecedentes familiares, la posible causa desencadenante, el cambio de color de las orinas con la exposición a la luz y confirmarse por la elevación del nivel de porfobilinógeno en orina.

Las orinas se oscurecen por la exposición a la luz en un pH ácido que permite la polimerización espontánea del PBG en porfobilina y otros pigmentos porfirínicos, en un lapso de 1 a 2 días.

La demostración cualitativa de la presencia de PBG en orina se hace por medio de la prueba de Watson-Schwartz, la cual se basa en su interacción con el reactivo de Erlich para formar un pigmento no soluble en cloroformo ni butanol, que lo diferencia del urobilinógeno y otros compuestos. Consiste en mezclar 2ml. de orina, 2ml. de reactivo de Erlich, 4ml. de solución saturada de acetato de sodio y 4ml. de cloroformo, agitar enérgicamente y centrifugar. La aparición de un color rosado púrpuro en la fracción acuosa indica la presencia de PBG. Con esta parte acuosa se puede hacer la dosificación cuantitativa por colorimetría. Estas pruebas facilitan el diagnóstico de PIA durante el episodio agudo de la enfermedad pero no en los períodos de remisión. Durante estos períodos o en quienes aún no se ha manifestado la enfermedad clínicamente, es de utilidad la medición en los eritrocitos del nivel de la uroporfirinógeno I sintetasa, enzima clave de la enfermedad que, como ya se mencionó anteriormente, se encuentra disminuida en la mitad de la descendencia de un progenitor con PIA y en enfermos con PIA, en un 50% con respecto a personas sanas o con otros tipos de porfiria hepática.

La prueba de excreción de BSP se encontró anormal en cinco de nuestros pacientes. Stein y col. sugieren que la captación del medio es normal y la alteración se relaciona con su conjugación y excreción (61); también se describe regurgitación del medio hacia la sangre (62). El hecho de que los estrógenos produzcan retención del BSP (63) sugiere que en la PIA existe un mecanismo similar al del "efecto estrogénico" (64).

En tres de nuestros pacientes se encontraron cifras altas de bilirrubinemia, hasta 16.5 mg.%, con predominio de la bilirrubina conjugada en dos casos; estudios previos describen este hallazgo como poco común (56). Encontramos cambios que sugieren alteración en la captación o conjugación de la bilirrubina, en un paciente; otros autores sugieren una asociación con el síndrome de Gilbert (56).

El estudio del hígado con microscopía de luz ha sido descrito generalmente como normal o con cambios no específicos (16). Sin embargo, en nuestro estudio encontramos depósito de material intracitoplasmático con reacción positiva en la coloración para hierro dando el aspecto de granulación fina en el citoplasma en 4 casos. Esto es de particular importancia ya que en estudios experimentales, el hierro quelado ejerce un efecto sinérgico sobre la inducción de la ALA-sintetasa y es posible que la sobrecarga de hierro pueda estar implicada en el desencadenamiento del episodio agudo de la PIA. Sin lugar a dudas está implicada en la patogénesis de la porfiria cutánea tarda en la cual el papel de la ALA-sintetasa es menos claro (65).

El estudio ultraestructural del hígado reveló cambios similares a los descritos por Jean y col. (66).

Las alteraciones más evidentes se encontraron en las mitocondrias lo que sugiere la existencia de alteraciones metabólicas a ese nivel. Los depósitos de triglicéridos estarían de acuerdo con esta hipótesis y se podría pensar que existe una alteración enzimática de los sistemas de citocromo y succinil-oxidasa, así como en los relacionados con el metabolismo del ALA a nivel mitocondrial.

El daño en el retículo endoplásmico rugoso puede interpretarse como una consecuencia de los cambios mitocondriales. Los ribosomas fueron abundantes. Estos hallazgos no son patognomónicos de la enfermedad pues se presentan también en condiciones como la cirrosis hepática, la hepatitis y la intoxicación etílica.

**Factores desencadenantes:** como todas las porfirias, la PIA es una enfermedad en la cual, sobre la base de un defecto congénito, actúan factores endógenos y exógenos que desencadenan episodios agudos (Tabla 5). Esta es la razón por la cual en estos pacientes es necesario limitar al máximo y seleccionar cuidadosamente el uso de agentes farmacológicos.

Tabla 5. Factores desencadenantes.

1. DROGAS	IMPLICADAS	Barbitúricos sulfonamidas, griseofulvina, clordiazepóxido, meprobamato, difenilhidantoína.
	NO IMPLICADAS	En forma experimental producen P.I.A.: metilfenilhidantoína.
	SEGURAS	Penicilinas, corticosteroides, promazina clorpromazina.
2. HORMONAS	.....	Estrógenos exógenos
3. INFECCIONES	.....	Bacterianas y virales.
4 ALIMENTACION		

Preferiblemente deben utilizarse drogas con las cuales no se ha demostrado alteración del metabolismo de las porfirinas como son: meperidina, codeína, hidrato de doral, penicilinas, estreptomina, tetraciclina, corticosteroides, difenhidramina, prometazina, clorpromazina, atropina, prostigmina, diazepam, etc. (56).

De igual forma debe proibirse el uso de drogas con las cuales se sabe que se desencadena la enfermedad y aquellas que, aunque no se haya establecido con certeza su efecto en humanos, lo desencadenan en forma experimental. Dentro de las primeras se hallan: sulfonal, trional (16), griseofulvina (67, 68), clordiazepóxido, meprobamato, isopropil meprobamato, imipramina (69), barbitúricos, sulfonamidas (56, 70), glutetimid, compuestos pirazolónicos, ergotamina (56), difenilhidantoína (67-69), eucaliptol (71), etc.; dentro de las segundas, cloranfenicol, mefenitoina, fensuximida (46), etc.

Las drogas cuyo posible efecto sobre la PIA no ha sido investigado, si es indispensable su uso, deben utilizarse con un control estricto del paciente.

Por último, debe anotarse que la susceptibilidad a las drogas desencadenantes varía en cada individuo; así, se han informado casos en los que a pesar de ingerir fármacos potencialmente tan peligrosos como los barbitúricos los pacientes no desarrollaron el episodio agudo (56, 72).

Las sustancias que como el fenobarbital inducen la síntesis de citocromo P 450 (73) o el alil-iso-propil-acetamida que lo destruyen (74), desviarían al heme hacia la biosíntesis de esta hemoproteína produciendo una escasez relativa del mismo y disminuyendo la represión con el consecuente aumento de las concentraciones de ALA y PBG.

En un segundo grupo de factores desencadenantes podemos situar a las hormonas sexuales femeninas. Welland en 1.964, demostró que el etinilestradiol aumentaba la excreción de los precursores porfirínicos en la PIA (75).

Granick y Kappas estudiaron experimentalmente esferoides hormonales y sus metabolitos fisiológicos encontrando que

algunos de ellos inducían la ALA-S y la acumulación de precursores.

Los esferoides del tipo de los 5 beta-H fueron los más activos y entre ellos la etiocolanolona, el pregnandiol, la 11-ceto pregnanolona y el pregnantriol (46, 76). Se encontró además que en ciertos pacientes la excreción urinaria de algunos de estos esferoides estaba aumentada (77).

El comportamiento de la enfermedad ante cambios hormonales como los que se presentan en la pubertad, los ciclos menstruales y el embarazo también ponen en evidencia la importancia de las hormonas sexuales. En nuestro estudio, como en muchos otros, predominaron las mujeres (16 de 23) y en todos los casos la enfermedad se manifestó después de la pubertad. No encontramos relación con los ciclos menstruales como otros autores (56, 78). Los anticonceptivos orales pueden desencadenar la enfermedad (77, 79) como posiblemente sucedió en nuestra paciente 6, quien también tuvo un embarazo normal que no reactivó la enfermedad, lo que está de acuerdo con otros autores (80); sin embargo, la paciente 11 del estudio retrospectivo presentó una nueva crisis después de su egreso del hospital cuando se encontraba en el tercer mes de embarazo, lo cual también ha sido informado (56).

Las infecciones bacterianas o virales se han considerado como un tercer factor desencadenante (12, 72). Uno de nuestros pacientes (caso 5) ingresó por una infección urinaria aguda y durante su hospitalización desarrolló las manifestaciones clínicas de la PIA. Aún no se ha dilucidado el mecanismo por el cual las infecciones desencadenan el ataque agudo de la enfermedad. Es posible que el aumento de los esteroides 5 beta-H o la disminución de la ingesta en los pacientes infectados juegue un papel importante (44).

El ayuno puede aumentar en forma moderada la actividad fisiológica de la ALA-S en el hígado. La alimentación deficiente con bajo contenido calórico puede haber sido un factor desencadenante en el caso 4. El efecto de la dieta sobre la

porfiria experimental se estudió por primera vez en 1.961 en ratas, encontrándose que la excreción urinaria de ALA y PBG variaba en forma inversa a la ingestión de carbohidratos y/o proteínas (51). Un hallazgo similar se hizo en pacientes con PIA (81). Posteriormente se demostró que una dieta rica en carbohidratos ejerce el llamado "efecto glucosa" sobre la inducción de la ALA-S hepática al inhibirla (34, 82).

La ingestión de pequeñas cantidades de alcohol aumenta la coproporfirinuria y además el alcoholismo es un factor desencadenante y agravante de la porfiria cutánea tarda, en la que produce un aumento de la actividad de la ALA-S hepática (83), por lo cual se ha pensado que es un posible factor desencadenante de la PIA (70). Sin embargo, Waldenstrom encontró que la incidencia de PIA en alcohólicos es inferior al 1% (38) y otros autores sugieren que su mecanismo de acción se relaciona con la dieta deficiente (44). De cualquier manera no es aconsejable su uso en pacientes con PIA.

Finalmente es importante recordar que todos estos factores desencadenantes también actúan agravando el curso clínico de la enfermedad cuando ésta ya se ha establecido.

Genética: el primer informe del carácter familiar de la PIA fue hecho en 1.912 por Baker quien habló de la "hematoporfirinuria familiar" (84). Diez años más tarde se hizo la misma observación (85), pero sólo hasta 1937 Waldenstrom puso en evidencia definitivamente su transmisión hereditaria (7). Este mismo autor realizó extensos estudios en familiares de pacientes suecos y demostró que la PIA se transmite por un gene autosómico dominante (38, 86).

Los hallazgos en el estudio del árbol genealógico de nuestros pacientes están de acuerdo con el carácter autosómico dominante del gene que condiciona la PIA ya que se encontraron alteraciones familiares que corresponden al cuadro clínico de esta en-

fermedad, como son las convulsiones, los trastornos mentales y la parálisis motora. En el primer caso no se pudo determinar si el gene implicado fue transmitido por el padre o la madre, ambos asintomáticos, ya que en las dos familias hay antecedentes neuropatológicos.

Es importante destacar la asociación de la porfiria con un gran número de diabéticos en esta familia. La alta incidencia de diabetes, especialmente en la familia paterna, llevaría a pensar en un mecanismo de gene recesivo de herencia poligénica. Creemos que en los casos de PIA sintomática debe ser investigada la diabetes pues se sabe que afecta a más del 25% de estos pacientes (12). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que durante el episodio agudo de la enfermedad, la curva de tolerancia a la glucosa puede alterarse (87) regresando a sus valores normales simultáneamente con la mejoría clínica (56).

Burchardt describió aberraciones cromosómicas en un enfermo de PIA (88); pero otros autores han encontrado cariotipos normales (17), lo que está de acuerdo con nuestros hallazgos en los dos primeros casos.

Manejo: con los recientes avances en la investigación sobre el tratamiento de la PIA el pronóstico ha mejorado; ésto se debe a una atención mas eficiente cuando se requiere el cuidado intensivo especialmente por falla respiratoria y a un mejor conocimiento de la enfermedad que permite evitar la acción desfavorable de algunos factores desencadenantes.

En el manejo del paciente que sufre un episodio agudo de la enfermedad se consideran varios aspectos. El tratamiento sintomático está encaminado a aliviar el dolor y tratar las complicaciones que se presenten. El dolor abdominal se puede controlar casi siempre con el uso de la clorpromacina u otras fenotiacinas posiblemente por su efecto bloqueador a nivel ganglionar (54). La meperidina (Demerol) puede utilizarse cuando sea necesario. Los bloqueadores beta-adrenérgicos como el propanolol han sido útiles en algunos pacientes especialmente en casos de taquicardia sinusal persistente (89, 90).

La corrección del desequilibrio hidroelectrolítico debe ser cuidadosa ya sea en pacientes con vómito que lleve a deshidratación con hiponatremia, hipocloremia y aún hipocalemia, o en pacientes que presentan un síndrome de excreción inapropiada de hormona antidiurética. Cabe recordar aquí también que la hipomagnesemia ha llevado a la tetania en algunas ocasiones durante el episodio agudo (91).

La rehabilitación del paciente con parálisis motora debe ser iniciada en forma temprana para lograr una recuperación más rápida.

Cuando se presente compromiso respiratorio severo se debe brindar al enfermo todas las ventajas del tratamiento especializado de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Stein obtuvo la mejoría clínica con anovulatories en 4 pacientes que sufrían ataques con cada período menstrual, pero en dos mujeres que los presentaban menos frecuentemente hubo una exacerbación de la enfermedad (56). Este tipo de terapia no debe utilizarse ya que no se tiene suficiente experiencia.

Por último consideramos los intentos para controlar el proceso fundamental de la enfermedad que hasta ahora incluyen una dieta rica en carbohidratos y más recientemente la administración de hematina intravenosa que al parecer actúan restableciendo la represión enzimática (81, 92).

Como ya se mencionó, una dieta rica en carbohidratos puede prevenir la porfiria producida experimentalmente y disminuir la excreción de los precursores ALA y PBG en la PIA por el llamado "efecto glucosa" sobre la inducción enzimática en el hígado; este tipo de terapia debe intentarse aunque se ha visto que la respuesta clínica es variable. En algunos casos se produce una recuperación espectacular, pero en otros la respuesta es mínima o inexistente. Es interesante anotar que en algunos pacientes, con curva de tolerancia a la glucosa anormal, la administración de pequeñas dosis de insulina simultáneamente con dieta hiperglúcida, pareció ser efectiva para aliviar el dolor (56). Se ha sugerido que una dieta rica en carbohidratos podría proteger a los pacientes con-

tra los ataques desencadenados por el uso de griseofulvina (93).

En 1.966 se demostró experimentalmente que la hematina es tomada por el hígado de los mamíferos y allí reprime la producción de la ALA-S (32). Cinco años más tarde se encontró que al administrarla en un paciente con el episodio agudo disminuyó notoriamente la producción de los precursores ALA y PBG (94).

Investigaciones más recientes sobre su efecto en pacientes con PIA (95, 96) nos permiten ver con optimismo esta nueva terapia, pero aún se requiere más experimentación clínica para que su uso pueda generalizarse.

### SUMMARY

Acute Intermittent Porphiria (AIP) is transmitted by a dominant autosomic gen that determines the biosynthesis alteration of porphyrines. This causes accumulation of ALA and PBG and their increased urinary excretion; urine darkens when exposed to daylight.

Clinical manifestations are varied; the most frequent initial symptom is an abdominal pain which almost always precedes the polyneuropathy.

23 patients are presented; 14 were studied retrospectively and 9 prospectively. A diagnosis of AIP was made on basis of their clinical picture, family history and presence of porphobilinogen in urine.

A family study was undertaken for the prospective study patients; their genealogical tree was elaborated and their relatives were examined whenever possible. Besides the rutinary laboratory tests, liver function tests were practiced and urinary PBG was quantitatively determined.

Liver histopathological studies were done in 7 biopsies and 3 necropsies; iron deposits were found in 4 cases. Ultra structural studies of 6 liver biopsies showed mitochondrial changes.

### AGRADECIMIENTOS

A la Señorita Francisca Rodríguez L. y a la señorita Rosa del Carmen Mora J. por su invaluable colaboración en la realización del presente trabajo.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schultz, J.J.: Ein Fall von Pemphigus leprosus, Kompliziert duch. Lepra visceralis (thesis). Greifswald, 1874.
- 2.- Baumstark, F.: Zwei pathologische Harnfarbstoffe. Arch. Ges. Physiol., 9:568, 1.874.
- 3.- MacMunn, C.A.: Observations on the colouring matters of the so-called bile of invertebrates, on those of the bile of vertebrates, and on some unusual urine pigments. Proc. Roy. Soc. London, 35: 370, 1.883.
- 4.- Garrod, A.E.: On haematoporphyrin as a urinary pigment in disease. J. Path. Bact., 1: 187, 1.893.
- 5.- Gunther, H.: Die Haematoporphiria. Deutsch. Arch. Klin. Med., 105: 89, 1.911.
- 6.- Fischer, H., Dugsberg, R.: Ueber porphyrine bei klinischer und experimenteller porphyrie. Arch. Path. Pharmakol. 166: 95, 1.932.
- 7.- Waldenström, J.: Studien veber porphyrie. Acta. Med. Scand., Suppl. 82, 1.937.
- 8.- Waldenström, J.: Neurological symptoms caused by so - called acute porphyria. Acta Psychiat. Neurol. 14: 375, 1.939.
- 9.- Stokvis, B.J.: Citado por A.E. Garrod: Inborn Errors of Metabolism, 2d. ed. Oxford, London, 1.923.
- 10.- Ranking, J.E., Pardington, G.L.: Two cases of haematoporphyrin in the urine. Lancet 2: 607. 1.890.
- 11.- Sachs, P.: Ein Fall von akuter porphyrie mit hochgradiger Muskelatrophie. Klin. Wochenschr. 10: 1123, 1.931.
- 12.- Eales, L., Dowdle, E.B.: Clinical aspects of importance in the porphyrias. Brit. J. Clin.Pract. 22: 505, 1.968.
- 13.- Goldberg, A., Rimington, C.: Experimentally produced porphyria in animals. Proc. Roy. Soc. London, 143, 257, 1.955.
- 14.- Watson, C. J.: The problems of porphyria. Some facts and questions. New Engl. J. Med. 263: 1205, 1.960.
- 15.- Tschudy, D.P.: Biochemical lesions in porphyria. J.A.M.A. 191: 718, 1.965.
- 16.- Goldberg, A., Rimington, C.: Diseases of Porphyrin Metabolism. Thomas, C.C. (Ed), Springfield, U.S.A. 1.962.
- 17.- Wetterberg, L.: A Neuropsychiatric and Genetical investigation of Acute Intermittent Porphyrin. Svenska Bokforlaget, Stockholm, 1.967.
- 18.- Romero, A.A.: Porfiria Aguda. Rev. Fac. Med. U.N. (Colombia) 21: 151, 1.952.

- 19.- Sanclemente, E., Orrego, A.: Porfiria Intermitente Aguda. *Antioq. Med.* 12: 556, 1.962.
- 20.- Jiménez, O.: Las Porfirias. *Mundo Médico* 9:41 , 1.960.
- 21.- Gutiérrez, R.: Las Porfirias: revisión del problema y presentación de 2 casos. *Public. Hosp. San Juan de Dios (Cali, Col.)* p. 1, 1.958.
- 22.- McKay, R., Druyan, R., Getz, G. S., Rabinowitz, M.: Intramitochondrial localization of delta - Aminolaevulinic Synthetase and Ferrochelatase in rat liver. *Biochem. J.* 114: 455, 1.969.
- 23.- Kikuchi, G., Kuman, A., Talmage, P., Shemin, D.: The enzymatic synthesis of delta-aminolevulinic acid. *J. Biol. Chem.* 233: 1214, 1.958.
- 24.- Lockwood, W. H., Rimington, C.: Purification of an enzyme converting porphobilinogen to uroporphyrin. *Biochem. J.* 68: 8, 1.957.
- 25.- Bogorad, L.: The enzymatic synthesis of porphyrins from porphobilinogen II, uroporphyrin III. *J. Biol. Chem.* 233: 510, 1.958.
- 26.- Mauzerall, D., Granick, S.: Porphyrin biosynthesis in erythrocytes III, uroporphyrinogen and its decarboxylase. *J. Biol. Chem.* 232: 1141, 1.958.
- 27.- Battle, A.M., Del C. Benson, A.M., Rimington, C.: Purification and properties of coproporphyrinogenase. *Biochem. J.* 97: 731, 1.965.
- 28.- Sano, S., Granick, S.: Mitochondrial coproporphyrinogen oxidase and protoporphyrin formation. *J. Biol. Chem.* 236: 1173, 1.961.
- 29.- Labbe, R.F., Hubbard, N., Caughey, W.S. Porphyrin specificity of ferro: Protoporphyrin chelatase from rat liver. *Biochemistry* 2: 372, 1.953.
- 30.- Scholnick, P.L., Hammaker, L.E., Marver, H.S.: Soluble hepatic delta-aminolevulinic acid synthetase: End product inhibition of the partially purified enzyme. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 63: 65, 1.969.
- 31.- Marver, H.S., Schmid, R., Schutzel, H.: Heme and methemoglobin: naturally occurring repressors of microsomal protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 33:969, 1.968.
- 32.- Waxman, A.D., Collins, A., Tschudy, D. P.: Oscillations of hepatic delta-aminolevulinic acid synthetase produced in vivo by heme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 24, 675, 1.966.
- 33.- Burnham, B.F., Lascelles, J.: Control of porphyrin biosynthesis through a negative feedback mechanism. *Biochem. J.* 87: 462, 1.963.
- 34.- Marver, H.S., Collins, A., Tschudy, D.P., et al: Delta aminolevulinic acid synthetase II. Induction in rat liver. *J. Biol. Chem.* 241: 4323, 1.966.
- 35.- Tschudy, D. P., Marver, H. S., Collins, A.: A model for calculating messenger RNA half life.: short lived messenger RNA in the induction of mammalian delta aminolevulinic acid synthetase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 21: 480, 1.965.
- 36.- Schölnick, P. L., Hammaker, L.E., Marver, H.S.: Regulation of the activity of purified hepatic delta-aminolevulinic acid synthetase (Abstract). *Fed. Proc.* 29: 542, 1.970.
- 37.- Doyle, D., Schimke, R.T.: The genetic and developmental regulation of hepatic delta-aminolevulinic dehydratase in mice. *J. Biol. Chem.*, 244:5449, 1.969.
- 38.- Waldenström, J.: The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Amer. J. Med.* 22: 758, 1.957.
- 39.- Kaufman, L., Marver, H.S.: The biochemical defects in two types of human hepatic porphyria. *New Eng. J. Med.* 283: 954, 1.970.
- 40.- Strand, L. J., Felsher, B. F., Redecker, A.G. et al: Heme biosynthesis in intermittent acute porphyria, decreased hepatic conversion of porphobilinogen to porphyrins and increased delta-aminolevulinic acid synthetase activity. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 67: 1315, 1.970.
- 41.- Migayi, R., Cardinal, R., Bossenmaier, J. et al: The serum porphobilinogen and hepatic porphobilinogen desaminase in normal and porphyritic individuals. *J. Lab. Clin. Med.* 78: 683, 1.971.
- 42.- Granick, S., Sassa, S., Granick, J. L. et al.: Assays for porphyrins, delta-aminolevulinic acid dehidrasa and porphyrinogen synthetase in microlitres samples of whole blood: Applications to metabolic defects involving the Heme path way. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 69: 2381, 1.972.
- 43.- Bonkowsky, H. L., Tschudy, D. P., Weinbach, E.C. et al.: Porphyrin synthesis and mitochondrial respiration in acute intermittent porphyria. *J. Clin. Invest.* 51: 2530, 1.972.
- 44.- Tschudy, D. P., Walsamis, M., Magnussen, C. R.: Acute intermittent porphyria: clinical and selected research aspects. *Ann. Int. Med.* 83: 851, 1.975.
- 45.- Smith, S. G.: The porphobilinogen in fresh post-mortem tissues from a case of acute intermittent porphyria. *Arch. Path. (Chicago)*, 70: 361, 1.950.
- 46.- Granick, S.: The induction in vitro of the synthesis of delta-aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: a response to certain drugs, sex hormones and foreign chemicals. *J. Biol. Chem.* 241: 1359, 1.966.
- 47.- Tschudy, D. P., Pelroth, A. G., Marver, H. S., Collins, A., Hunter, G. Jr., Rechcig, L. M. Jr.: Acute intermittent porphyria: The first "Overproduction idease" localized to a specific enzyme. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 53:841, 1.965.
- 48.- Jacob, F., Monod, J.: On the regulation of gene activity in cellular regulatory mechanism. *Sympos. Quant. Biol.* 26: 193, 1.961.
- 49.- Meyer, U.A.: Intermittent acute porphyria. Clinical and biochemical studies of disordered heme biosynthesis enzyme. 16: 334, 1973.
- 50.- Granick, S., Urata, G.: Increase in activity of delta-aminolevulinic acid synthetase in liver mitochondria. induced by feeding of 3.5 dicarboethoxy 1,4 dihidrocollidina. *J. Biol. Chem.* 238: 821, 1.963.
- 51.- Rose, J.A., Hellman, E. S., Tschudy, D. P.: Effect of diet on the induction of experimental porphyria. *Metabolism* 10: 514, 1.961.

- 52.- Gibson, J. B., Goldberg, A.: The neuropathy of acute porphyria. *J. Path. Bact.* 71: 495; 1.956.
- 53.- Mason, V. R., Courville, C., Ziskind, E.: The porphyrins in human disease. *Medicine (Baltimore)* 12: 355, 1.933.
- 54.- Wehrmacher, W. H.: New symptomatic treatment for acute intermittent porphyria. *Arch. Int. Med.* 89: 111, 1.952.
- 55.- Ridley, A.: The neuropathy of acute intermittent porphyria. *Q. J. Med.* 38: 307, 1.969.
- 56.- Stein, J. A., Tschudy, D.P.: Acute intermittent porphyria: a clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 49: 1, 1.970.
- 57.- Perlroth, M. G., Tschudy, D. P., Marvel, H.S. et al.: Acute intermittent porphyria: new morphological and biochemical findings. *Am. J. Med.* 41: 149, 1.966.
- 58.- Maccubin, D. A., Van Buren, J. M.: A quantitative evaluation of hypothalamic degeneration and its relation to diabetes insipidus following interruption of the human hypophyseal stalk. *Brain*, 86: 443, 1.963.
- 59.- Koep, L. J., Konismark, E. W., Sperber, E. E.: Cellular changes in the human supraoptic and paraventricular hypothalamic nuclei in dehydration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 29: 254, 1.970.
- 60.- Leveque, P. F.: Changes in neurosecretory cells of the rat hypothalamus following the ingestion of sodium chloride. *Anat. Rec.* 117: 741, 1.953.
- 61.- Stein, J. A., Bloomer, J. R., Berk, P. D., Tschady, D. P.: Hepatic function in acute intermittent porphyria. *Clin. Invest.* 48: 80a, 1.969.
- 62.- Stein, J. A., Bloomer, J. R., Berk, P. D., et al.: The kinetics of organic anion excretion by the liver in acute intermittent porphyria. *Clin. Sci.* 38: 677, 1.970.
- 63.- Mueller, M. N., Kappas, A.: Impairment of hepatic excretion of sulfobromophthalein (BSP) by natural estrogens. *Trans. Ass. Amer. Phys.*, 78:187, 1.965.
- 64.- Gault, M. H., Stein, J., Aronoff, A.: Serum ceruloplasmin in hepatobiliary and other disorders: significance of abnormal values. *Gastroent.* 50: 8, 1.966.
- 65.- Zail, S.S., Joubert, S.M.: Hepatic delta-aminolevulinic acid synthetase activity in symptomatic porphyria. *Brit. J. Haemat.* 15: 123, 1.968.
- 66.- Jean, G., Lambertenghi, G., Ranzi, T.: Ultrastructural study of liver in hepatic porphyria. *J. Clin. Path.* 21: 501, 1.968.
- 67.- Redeker, A. G., Sterling, R. G., Bronow, R. S.: Effect of griseofulvin in acute intermittent porphyria. *J.A.M.* 188: 466, 1.964.
- 68.- Berman, A., Franklin, R. L.: Precipitation of acute intermittent porphyria by griseofulvin therapy. *J.A.M.A.* 192: 1005, 1.965.
- 69.- Cowger, M. L., Labbe, R. F.: Contraindications of biological oxidation inhibitors in the treatment of porphyria. *Lancet.* 1:88, 1.965.
- 70.- Eales, L.: Acute porphyria: The precipitating and aggravating factors. *S. Af. J. Lab. Clin. Med.* (Special issue). 17: 120- 1.971.
- 71.- Bickers, D. R., Miller, L., Kappas, A.: Exacerbation of hereditary hepatic porphyria by a mouthwash. *N. Engl. J. Med.* 292: 1115, 1.975.
- 72.- Tschudy, D. P.: Porphyrin metabolism and the porphyrias, en *Duncan's Diseases of Metabolism*, p. 775, Bondy, P., Rosseberg, L., (Ed.) Philadelphia, W. B. Saunders, 1.974.
- 73.- Conney, A. H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* 19: 317, 1.957.
- 74.- Meyer, U.A., Marver, H. S.: Hepatic Porphyria inappropriate induction of delta-aminolevulinic acid synthetase by enhanced hemoprotein turnover. *J. Clin. Invest.* 49: 66a., 1.970.
- 75.- Welland, F. H., Hellman, E. S., Collins, A. et al.: Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. II. The effect of ethinyl estradiol. *Metabolism* 13: 251, 1.964.
- 76.- Kappas, A., Song, C.S., Levere, R. D. et al.: The induction of delta-aminolevulinic acid synthetase in vivo in chick embryo liver by natural steroids. *Proc. Ant. Acad. Sci. U.S.A.*, 61: 509. 1968.
- 77.- Goldberg, A., Moore, M.R., Beattie, A. D.: Excessive urinary excretion of certain porphyrinogenic steroids in human acute intermittent porphyria. *Lancet* 1: 115, 1.969.
- 78.- 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.
- 79.- Wetterberg, L.: Oral contraceptives and acute intermittent porphyria. *Lancet.* 11: 1178, 1.964.
- 80.- Zimmerman, T. S., McMillin, J. M., Watson, C. J.: Onset of manifestations of hepatic porphyrin in relation to the influence of female sex hormones. *Arch. Intern. Med.* 118: 229, 1.966.
- 81.- Welland, F. H., Hellman, E. S., Gaddis, E. M. et al.: Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. I, The effect of diet. *Metabolism* 13: 232, 1.964.
- 82.- Tschudy, D. P., Welland, F. H., Collins, A. et al.: The effect of carbohydrate feeding on the induction of deltaaminolevulinic acid synthetase. *Metabolism* 13: 396, 1.964.
- 83.- Shanley, B.C., Zail, S. S., Joubert, S. M.: Effect of ethanol on liver delta-aminolevulinic acid synthetase activity and urinary porphyrin excretion in symptomatic porphyria. *Br. J. Haematol.* 17:389,1.969.
- 84.- Barker, L. F., Estes, W. L.: Family hematoporphyria and its association with chronic gastroduodenal dilatation, peculiar fits and acute polyneuritis. *J.A.M.A.* 59:718, 1.912.
- 85.- Gunther, H.: Die Bedeutung der haematoporphyrie in Physiologie und Pathologie. *Ergeb. Allg. Path. Anat.* 20: 608, 1.922.

- 86.- Waldenström, J., Haeger-Aronsen, B.: The porphyrias. A genetic problem. *Prog. Med. Genet.* 5: 58, 1.967.
- 87.- Waxman, A., Schlach, D. S., Odell, W. D. et al.: Abnormalities of carbohydrate metabolism in acute intermittent porphyria. *J. Clin. Invest.* 46: 1129, 1.967.
- 88.- Burchardt, U., Wichmann, T., Zernahle, K.: Chromosomveränderungen bei der akuten intermittierenden Porphyrie. *Klin. Wochenschr.*, 46: 438, 1.968.
- 89.- Atsmon, A., Blum, I.: Treatment of acute porphyria variegata with propranolol. *Lancet.* 1:196,1.970.
- 90.- Flacks, L. M.: Propranolol in acute porphyria. *Lancet* 1: 363, 1.970.
- 91.- Hellman, E. S., Tschudy, D. P., Bartter, F. C.: Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. The transient inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 32: 734, 1.962.
- 92.- Vannotti, A.: *Porphyryns: Their biological and chemical importance.* Hilger and Watts Ltd. London., 1.954.
- 93.- Felsher, B. F., Redeker, A. G.: Acute intermittent porphyria: effect on diet and griseofulvin. *Medicine (Baltimore)* 46: 217, 1.967.
- 94.- Bonkowsky, H. L., Tschudy, D. P., Collins, A. et al.: Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 68: 2725, 1.971.
- 95.- Watson, C.J., Dhar, G. J., Bossenmaier, I. et al.: Effect of hematin in acute porphyric relapse. *Ann. Intern. Med.* 79: 80, 1.973.
- 96.- Dhar, G. J., Bossenmaier, I., Petryka, Z. J. et al.: Effects of hematin in hepatic porphyria. Further studies. *Ann. Intern. Med.* 83: 20, 1.975.