

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LAS PORFIRIAS CRÓNICAS

Prof. XAVIER VILANOVA y Dr. PIÑOL AGUADÉ

I.—Introducción

LA escuela médica española se ha ocupado ya en anteriores ocasiones del metabolismo de las porfirinas y de los cuadros clínicos que originan en el hombre los disturbios del mismo, y los nombres de COVISA¹³¹, HERNANDO¹³⁰, Enríquez de SALAMANCA, POGGIO y OTERO¹⁴, GAY PRIETO, AZÚA, Bernardo LÓPEZ⁶⁰ y GONZÁLEZ MEDINA¹³² entre otros, encabezan importantes estudios, no sólo de casos clínicos, sino también de aportaciones de nuevas técnicas que han facilitado el aislamiento e identificación de estas sustancias.

Sin embargo, son las porfirinas congénitas hasta hoy las únicas que han llamado la atención de nuestros investigadores, guardando silencio por lo que respecta a las formas agudas y las crónicas o intermediarias. Estas últimas han mostrado en nuestra casuística una mayor incidencia, mereciendo, dos de los casos historiados por nosotros, el honor de haber sido presentados en la Sección Catalana de la Academia Española de Dermatología y Sifiliografía, en las sesiones del día 17 de marzo de 1950 y 12 de mayo de 1950, como primeras aportaciones nacionales. Después de estas observaciones hemos podido recoger tres casos más, los cuales, indiagnosticados, llegaron a nuestras manos.

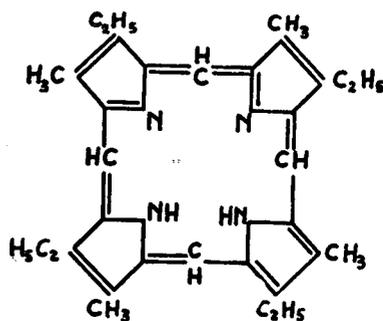
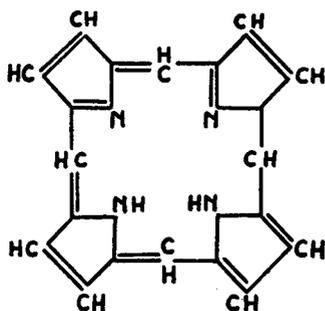
Dado que la totalidad de las observaciones han sido hechas en un período de tiempo relativamente corto, hemos considerado de utilidad la publicación de las mismas, no sólo desde el punto de vista clínico estricto, sino incluso como introducción al estudio comparativo de las manifestaciones de estos pacientes en un país en que una de las condiciones para la exteriorización de algunos de sus síntomas (exposición a la luz solar en sus más diversas longitudes de onda) se da con mucha mayor largueza que en otras naciones en las que han sido señaladas con mayor frecuencia este tipo de afecciones.

Aun cuando nuestro fin primordial es el conocimiento de las porfirias crónicas o intermediarias, las relaciones de las mismas con otras modalidades de porfiria son tan íntimas y sus fronteras tan poco delimitadas,

que para situarlas correctamente dentro de este gran grupo de afecciones creemos que es preciso conocer el conjunto de las mismas, por lo que intentamos efectuar una revisión de este tema tan interesante como complejo y un estudio de estos cuadros clínicos que ofrecen tantas dificultades y cuya patogenia es tan oscura como ignorada.

II.—Resumen sobre fisiopatología de las porfirinas

Las porfirinas son sustancias cromáticas cuyo esqueleto está integrado fundamentalmente por cuatro anillos pirrólicos unidos por enlaces metálicos, constituyendo el producto que químicamente se denomina *Porfina* (FISCHER).



Etioporfirina I

Este cuerpo no existe en la naturaleza y sólo se ha obtenido por síntesis en el laboratorio. De las variadas substituciones posibles en sus ocho átomos de hidrógeno de los anillos pirrólicos por radicales diversos, resultan las porfirinas. Según sean los radicales de substitución y posición esteoquímica en la molécula, se originan una serie de compuestos porfíricos que teniendo en cuenta esta misma estructura química se han clasificado en diversos grupos, de entre los cuales los que ofrecen un interés para el médico son las siguientes:

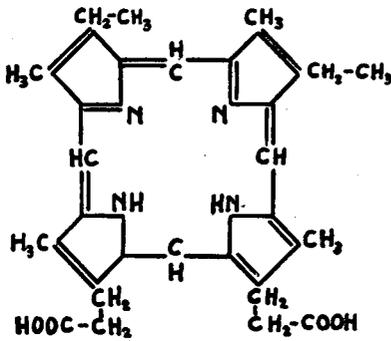
a) *Etioporfirinas*: Con cuatro hidrógenos substituídos por grupos metílicos y cuatro por grupos etílicos, con cuatro isómeros distintos según su posición en el anillo:

b) *Mesoporfirinas*: Con cuatro hidrógenos substituídos por grupos metílicos, dos por grupos etílicos y dos por grupos propanoicos. Son posibles quince isómeros en este tipo de porfirinas.

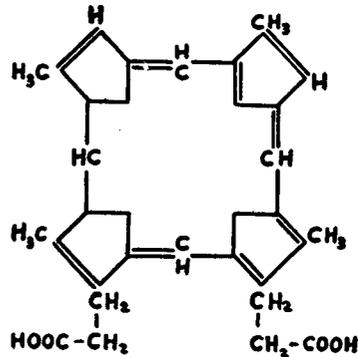
c) *Protoportirinas*: Las que tienen sus hidrógenos substituídos por cuatro grupos metílicos, dos propanoicos y dos vinílicos. Se encuentran excepcionalmente en el organismo humano (gangrena pulmonar) ¹.

d) La *Deuteroporfirina*: Corresponde a una etioporfirina con dos carbóxilos y dos grupos etílicos substituídos por hidrógeno. Se encuentra en las heces en casos de hemorragias del tubo digestivo ².

e) Y, finalmente, las *Hematoporfirinas*: Productos artificiales. Su nombre deriva de que antiguamente se había supuesto que formaba parte del grupo prostético de la hemoglobina.



Mesoporfirina II

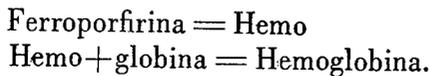


Deuteroporfirina III

La combinación de las porfirinas con hierro divalente (ferroporfirinas) da lugar a los hemos.

La combinación de las porfirinas con hierro trivalente da lugar a las heminas o metahemos.

La combinación de un hemo con una substancia nitrogenada da lugar a los hemocromógenos. Si esta substancia es la globina, nos resulta la hemoglobina.



Los cuerpos resultantes de la combinación de una hemina con substancias nitrogenadas se denominan hematinas. Si la substancia nitrogenada es la globina se forma la metahemoglobina.

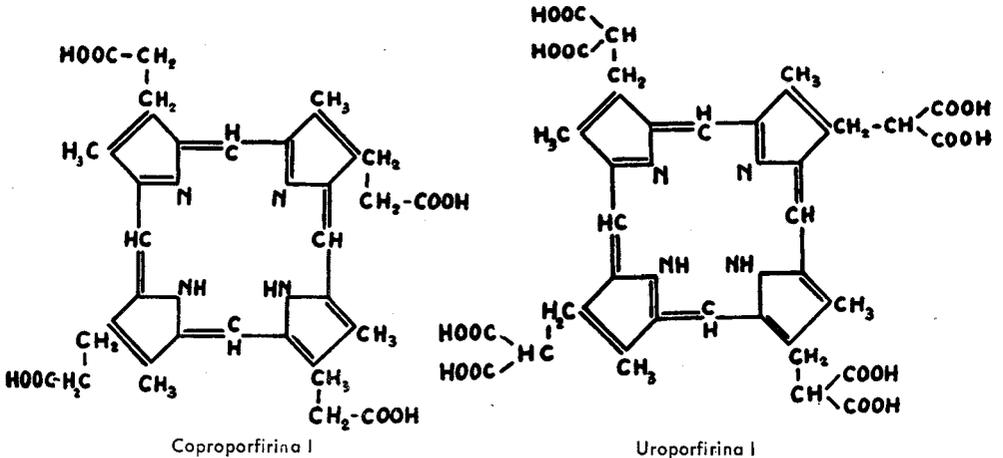
Las etioporfirinas pueden ser consideradas químicamente como las porfirinas fundamentales, aunque ello no implique ninguna derivación fisio-

lógica, que hasta hoy no ha sido demostrada. Una etioporfirina tetracarboxílica es la *coproporfirina*, de gran importancia fisiológica y patológica en lo que se refiere a sus isómeros I y III.

Otra porfirina importante es la *uroporfirina*, análoga a la anterior, pero con ocho grupos carboxílicos en lugar de cuatro. También únicamente tienen importancia fisiológica y patológica sus isómeros I y III.

Las porfirinas son transformables por reducción en un pigmento incoloro, el *porfirinógeno*. La oxidación del mismo se produce en contacto con el aire.

Las porfirinas están caracterizadas por su fluorescencia a la luz de Wood, por su peculiar espectro de dos bandas de absorción y por el color



rojizo que presentan sus soluciones (: púrpura). La diferenciación de cada una de ellas y de sus isómeros se efectúa corrientemente por los distintos puntos de fusión de sus ésteros.

Son sustancias muy importantes fisiológicamente, por formar parte de varias óxido-reductasas, especialmente del citocromo y de la hemoglobina. Abundan en los tejidos embrionarios, particularmente en el núcleo de los eritroblastos, en cuyo interior se combina una protoporfirina y el hierro para dar lugar al hemo. Esta combinación se efectúa en la zona citoplasmática que rodea al núcleo³. También se hallan en cantidades importantes en los huesos en vías de desarrollo, disminuyendo notablemente después del nacimiento, sin llegar a desaparecer por completo, encontrándose en el ser humano adulto en formas diversas, ya ligadas a los componentes celulares o bien constituyendo pigmentos complejos o en forma de gránulos finísimos de porfirina pura⁴. En los hematíes del adulto las protoporfirinas

libres se encuentran en muy escasa cantidad (40 mgrs. por 100 cc. de hematíes) ³. Los reticulocitos son más ricos en ellas y es precisamente éste el pigmento que forma la substancia reticular ³. En el suero no se hallan, a excepción de casos patológicos.

En las heces del individuo normal podemos encontrar proto, meso y deutoporfirinas. También hallamos porfirinas en el meconio del recién nacido y en el líquido amniótico. El sarro dentario, los esputos y la lengua del adulto también las contienen. Igualmente se encuentran en la abertura de algunas glándulas sebáceas y en las escamas psoriásicas. En la vesícula biliar se halla coproporfirina ⁵.

En la orina la coproporfirinuria es normal. La uroporfirinuria sólo aparece en casos patológicos.

Las porfirinas, que en un momento determinado pueden demostrarse en el individuo normal adulto, provienen de dos orígenes, exógeno y endógeno. Las porfirinas exógenas derivan de los alimentos que las contienen en estado puro, o de aquellas que por transformación de hemoglobina y miohemoglobina son potencialmente porfirinógenos (carne, pescado, vísceras, sangre). También los alimentos vegetales, en el curso de la digestión de la clorófila, pueden dar lugar a estas substancias.

Junto a las porfirinas alimenticias, aquellas otras resultantes de la acción putrefactiva de ciertas bacterias en el medio intestinal, son eliminadas en parte por las heces (aproximadamente la mitad). El resto es absorbido por la pared intestinal y llegadas al hígado por la vena porta, son fijadas y quizá utilizadas en la síntesis de la bilirrubina. Bilirrubina y coproporfirina llegarían luego al canalículo biliar y de allí serían excretadas al intestino. Una pequeña parte escaparía a la fijación por el riñón, dando lugar a la porfirinuria fisiológica de coproporfirina I y III (300 a 600 microgramos al día, cantidad que incluso puede doblar en caso de abundante ingestión de determinados alimentos como carne, vísceras, etc.). Este ciclo tendría un gran parecido con el del urobilinógeno ⁶.

En determinados casos patológicos (gastritis, enteritis, aquilia, colitis, hemorragias intestinales, disbacteriosis intestinales), la acción sinérgica de ciertas bacterias, actuando sobre los productos alimenticios o patológicos en los segmentos superiores del intestino delgado y grueso, pueden dar lugar a una mayor producción de ciertas porfirinas (proto y deutoporfirinas) ¹⁻⁶⁻⁷.

Igualmente, en las afecciones que interesan a la glándula hepática se alteraría la eliminación por vía biliar de estas substancias, originando aumentos patológicos de porfirinas en orina. No está aclarado, sin embargo, si la alteración hepática sería la causa o el efecto de esta eliminación anormal ⁸.

Las porfirinas endógenas representan, por lo que se refiere a su origen y metabolismo, un problema todavía no resuelto y sobre ello se ha polemizado grandemente (teorías sintética y analítica) ⁹.

En lo que respecta al origen de las porfirinas del grupo I, halladas en el adulto únicamente en casos patológicos, estas substancias representarían para FISCHER ¹⁰ un retorno a la fisiología fetal, ya que este grupo existe en la médula ósea y los huesos de embrión. Las porfirinas de tipo III tendrían una evidente relación con el pigmento hemático y serían las que al parecer aparecerían en el hígado al convertirse una protoporfirina en bilirrubina. Según FISCHER, creador de la llamada teoría dualista del origen de las porfirinas patológicas, es químicamente imposible el pasar de un tipo de isómero (I) a otro (III) sin demoler y luego reconstruir completamente la molécula, por lo que se considera imposible la derivación de la porfirina de tipo I a partir de los compuestos tetrapirrólicos de tipo III (hemoglobina, por ejemplo) ¹¹. Sin embargo, los trabajos recientes de WATSON, GRINSTEIN, SCHWARTZ y HINKINSON ¹², han demostrado que lo que se consideraba hasta ahora uroporfirina III, es en realidad una mezcla de uroporfirina I y otra porfirina heptacarboxilica soluble en éter acético, por lo que las clasificaciones basadas en la excreción de los dos grupos de isómeros y las diferencias de origen de los mismos deberán ser revisadas a fondo, puesto que la teoría de FISCHER acerca del retorno al metabolismo fetal serviría también para la uroporfirina III, en caso de comprobarse estas afirmaciones.

Por otro lado, parece que tampoco está establecido de una manera definitiva la derivación de los pigmentos biliares a partir de la destrucción de la hemoglobina, ya que después de los trabajos de LONDON y colaboradores con isotopos radioactivos, parece ser que una parte importante del pigmento hemático deriva de otros precursores hemoglobínicos. Y precisamente esta porción está muy aumentada en pacientes con porfiria congénita ¹³.

Las porfirinas, además de su bien conocida acción fotodinámica, ejercen un importante efecto sobre la musculatura de la fibra lisa, sobretudo la del intestino, en la que provocan espasmos e interrumpen las contracciones normales. También tienen una acción electiva y bastante característica sobre el sistema nervioso, acción utilizada en terapéutica psiquiátrica y finalmente tienen posiblemente una importancia considerable en el metabolismo del calcio ⁵⁻¹⁴.

III. - Porfirias

Podemos definir las porfirias como singulares afecciones metabólicas

caracterizadas por la excreción continuada o intermitente de cantidades anormales de porfirinas y porfobilinógeno por la orina y en muchas ocasiones acompañadas de sintomatología clínica variada (cutánea, abdominal y nerviosa). Las clasificaciones propuestas para sistematizar las porfirias son variadísimas, hasta tal punto que puede decirse que casi cada autor que ha tratado a fondo este problema, propone una agrupación personal (TURNER y OBERMAYER¹⁵, MICHELI y DOMINICI¹⁶, SCHREUS², WALDRENS-TRÖM¹⁷, MASON, COURVILLE y ZISKIND¹⁸, BORDA¹⁹ y otros). Ello implica una enorme desorientación y confusión para el que inicia el conocimiento de estas afecciones. El estudio detallado de tales clasificaciones demuestra que ninguna de ellas deja de ser vulnerable puesto que en realidad existen una serie de enfermos con sintomatología mixta, imposibles de encasillar en ninguno de los grupos propuestos por los tratadistas, habida cuenta que ninguna ordenación es capaz de sistematizar la totalidad de los cuadros clínicos que pretenden catalogar ordenadamente.

La expresión sintomática de las porfirias es tan rica y variada, la fisiología normal y patológica de las porfirinas es aún tan incompletamente conocida, el enriquecimiento de sus cuadros clínicos es aún tan actual, que creemos prematuro, frente a tales incógnitas, intentar una nueva clasificación utilitaria.

Por todas estas razones, y aún sabiendo que está sujeta a revisión toda sistematización basada en la eliminación de los distintos grupos de isómeros¹², creemos conveniente continuar empleando la clasificación de GÜNTER²⁰, que a pesar de sus posibles defectos, es quizás aún la más utilizable en clínica.

La división de GÜNTER es la siguiente:

a) *Porfirias congénitas* que comprende el hydroa vacciniforme y que en su grado más acusado constituye la denominada porfiria mutilante.

Las características esenciales de este tipo de porfirias las constituirán el hecho de no ofrecer sintomatología extracutánea, la coloración rojiza de los dientes de los pacientes afectos y el hallazgo de porfirinas predominantemente de tipo I en la orina.

b) *Porfirias agudas* con su sintomatología abdominal y nerviosa. Además de ello se caracterizan por la ausencia de síntomas cutáneos y por la eliminación de porfirias preferentemente de tipo III y principalmente por la emisión de la orina del cromógeno incoloro, porfobilinógeno.

c) *Porfirias crónicas o intermediarias*, cuadros clínicos de aparición tardía, con sintomatología cutánea y visceral relativamente benigna y

eliminación de porfirinas de grupos I y III y eventualmente porfobilinógeno.

d) *Porfirinurias sintomáticas*, meros síntomas episódicos que surgen en algunas infecciones o intoxicaciones, visceropatías y determinados estados fisiológicos, por lo común sin gran trascendencia clínica.

Nuestro objetivo primordial en la presente comunicación no es el estudio detallado de las porfirias, sino la revisión de sus formas intermedias o crónicas. No obstante, como que precisamente los pacientes que pueden clasificarse dentro de este grupo ofrecen sintomatología mixta y en gran parte análoga a la de la porfiria congénita, aguda e incluso sintomática, creemos conveniente dar una rápida síntesis de cada una de ellas antes de exponer el apartado que aquí nos interesa más especialmente, para lograr una mayor claridad y facilidad de comprensión.

IV. - Porfirinurias sintomáticas

Ya hemos indicado que constituían un simple síntoma de diversos estados fisiológicos o patológicos y que por regla general constituyen episodios transitorios. En este caso el enfermo será un porfirinúrico eventual y no un porfírico. Para merecer este último nombre es preciso que a la porfirinuria se le adscriba un proceso actual o potencial de sensibilización visceral y cutánea.

Las porfirinurias pueden presentarse en los siguientes casos:

Infecciones: En varias infecciones puede producirse porfirinuria. La hallamos en casos de tifus abdominal y exantemático, septicemias, meningitis, tuberculosis, reumatismo, etc.⁹. La misma fiebre, por sí sola y como tal, puede dar lugar a aumentos de porfirina en la orina⁵.

Determinados cuadros *cutáneos* (lupus eritematoso agudo, ciertas esclerodermias, algunos eczemas generalizados, pénfigos, quemaduras extensas, eritrodermias, pitiriasis rosada, dermatosis avitaminósicas (pe-lagra)²¹⁻²³⁻²²⁻¹⁹⁻⁵⁻²³.

Algunos *estados fisiológicos:* En el embarazo pueden estar aumentadas las porfirinas eliminadas por la orina. Especialmente durante el primer trimestre²⁴.

Afecciones hemáticas: Anemias, ictericia hemolítica, procesos hemorrágicos, también en la anemia por paludismo, debido probablemente a la hemolisis que se provoca⁵. Recordemos aquí que la protoporfirina, no li-

gada al hierro en los hematíes, aumenta cuando la fijación del hierro en los núcleos de los eritroblastos está dificultada, ya por aporte insuficiente (anemias ferroprivas), ya por aceleración de la eritropoyesis o por inhibición tóxica de un sistema enzimático (metales pesados). Se dificultaría entonces la síntesis de la hemoglobina ⁸.

Afecciones hepáticas: Cirrosis, ictericias, sífilis hepática y procesos hepatoesplénicos provocan una marcada eliminación de porfirinas demostrables, incluso en las fases precoces de la enfermedad ⁸.

Intoxicaciones: Por ciertas drogas, atofán, tiosinamina, hidrato de cloral, los barbitúricos (veronal, sulfonal, sedormit, allonal, trional) derivados benzólicos, anilinas, arsénico, plomo, azafrán ⁹, las sulfamidas (Dobriner y Rhoads). Todas ellas pueden dar lugar a una excreción aumentada de porfirinas. Además de los barbitúricos el neosalvarsán es uno de los agentes que más selectivamente influyen en la excreción de estas sustancias ⁵. El cólico saturnino, característico de la intoxicación plúmbica, se considera como debido a la acción de las porfirinas sobre la musculatura intestinal. Igualmente en las intoxicaciones por carnes putrefactas, los violentos cólicos producidos por estos alimentos se cree que son debidos a su alto contenido en porfirinas ¹⁹.

V.—Porfirias agudas

Se trata de una enfermedad familiar, hereditaria, posiblemente del tipo dominante mendeliano, más frecuentemente en mujeres que en hombres (4/1) y que aparece generalmente en la edad adulta, siendo excepcional en el niño (BAUER, ²⁶). Ha sido demostrada esta afección en varias generaciones así como su transmisión familiar por miembros aparentemente sanos ¹⁷.

Las características esenciales de esta afección en cuanto a la clínica se refiere, son los ataques en forma de crisis algicas abdominales, diversos síntomas nerviosos y psíquicos y, finalmente, la emisión de orinas oscuras que contienen porfirinas.

El término calificador de "agudas" no resulta un adjetivo muy adecuado, ya que en determinados casos, la evolución puede ser crónica e incluso la sintomatología poco aparente.

En estos pacientes no existe sintomatología cutánea, excepto en contados casos. Sobre este punto insistiremos más adelante.

Sintomatología: Las crisis porfíricas sobrevienen en forma de ataques, más o menos agudos, quedando latente el trastorno metabólico entre

los mismos. Generalmente tienen un período prodrómico caracterizado por debilidad general, dolores gastrointestinales, insomnio, dolorimiento de las extremidades, nerviosismo, malestar, depresión y cefáleas,, siendo al cabo de unos días, cuando se desarrolla el ataque. Otras veces ocurre éste bruscamente, después de la administración de determinados medicamentos o se intercala en el curso de una enfermedad infecciosa. Frecuentemente sobrevienen después de una fatiga intensa, un trauma psíquico o incluso por disgustos o discusiones caseras.

La sintomatología puede adoptar una de las dos modalidades que caracterizan la porfiria aguda, la abdominal o la nerviosa. Pero es corriente que en un mismo enfermo coexistan alteraciones digestivas y neurológicas, aunque con predominancia de una de ellas. Debido a ello las subdivisiones propuestas por WALDENSTRÖM¹⁷ en formas abdominales sólo con cólicos, nerviosas puras, formas comatosas y formas mixtas, corresponden solamente a términos meramente descriptivos y por ello no las conservamos.

Una vez en marcha el ataque, la sintomatología no ofrece diferencias entre aquellas formas desencadenadas por un tóxico, de aquellas de insurgencia espontánea.

Síntomas abdominales: Se caracterizan por la brusca presentación de *dolores abdominales*, la mayor parte de veces iniciados en la región umbilical, otras inicialmente difusos por todo el abdomen y con irradiaciones no características. En otras ocasiones debutan en la espalda y posteriormente se propagan al abdomen. Se acompañan de intranquilidad, *náuseas*, algunas veces de hipo y otras de *vómitos*. Estos últimos son persistentes, primero alimenticios y pueden volverse posteriormente biliosos.

Es muy notable el marcado *estreñimiento*, que acompaña al síndrome (hasta 10 días en un caso de GUHNTER²⁰). Excepcionalmente puede presentarse diarrea. No existe defensa de la pared abdominal, pero sí meteorismo y distensión del abdomen. Los cólicos, variables en intensidad, pueden durar horas, días e incluso semanas y meses, alternando en ocasiones el estreñimiento con breves despeños diarreicos, llegando a ocasionar pérdida de peso e incluso verdadera caquexia, a pesar de la sobrealimentación. Se acompañan muchas veces de marcada oliguria y disuria. Las formas insidiosas pueden simular una úlcera duodenal, neurosis gástrica, coledocistitis y otros procesos gastrointestinales. En ocasiones, en mujeres, la presentación es preferentemente premenstrual. Pueden ser los dolores tan intensos como para hacer sospechar un abdomen agudo, un quiste de ovario, incluso embarazo ectópico, nefrolitiasis o colecistitis y bajo diagnósticos erróneos se han practicado laparatomías en muchas ocasiones. En algunos casos existe atonía gástrica y duodenal e incluso del intestino del-

gado y colon. Menos frecuente es el espasmo gástrico. El esófago puede estar dilatado y atónico aun en los casos en que no existen lesiones neurológicas de centros bulbares. El píloro se presenta fuertemente contraído con detención, durante varias horas, de la papilla.

Los espasmos, traducción clínica de la propiedad que tienen las porfirinas, ha de aumentar el tono de la fibra lisa gastrointestinal, responden poco a la atropina y algo más a la prostigmina y pitresina.

Se acompaña generalmente el ataque de leucocitosis y polinucleosis, taquicardia sinusal casi constante y frecuente hipertensión. Excepcionalmente hipotensión. A veces la presión es lábil y alternante (NESBIT) ²⁷.

En algunas ocasiones se ha indicado la presencia de ictericia ligera y excepcionalmente muy acusada.

El cuadro abdominal agudo puede acompañarse de inconsciencia. Los ataques pueden ser tan intensos y sucesivos o subintrantes que den lugar rápidamente a delirio, coma y anuria, sobreviniendo la muerte que, por otra parte, puede llegar también por otra causa (descompensación cardíaca, edema pulmonar (insuficiencia hepática, etc.).

Aunque casi siempre, como ya hemos dicho, en un mismo ataque se presentan conjuntamente, aunque con predominio diverso, los trastornos abdominales y los neurológicos, en otras ocasiones pueden alternarse, presentándose alternativamente, en un mismo enfermo, alteraciones casi puras de una u otra modalidad.

En los casos en que se ha practicado la laparatomía se han encontrado únicamente zonas intestinales fuertemente espasmodizadas ^{2-5-9-17-27 a 28}.

Sintomatología nerviosa: La sintomatología nerviosa es muy variable según los casos, llegando en ocasiones a un polimorfismo extremado. En determinadas ocasiones sólo se traduce por insomnio, inquietud, migrañas, depresión psíquica, frecuentemente por parestesias en extremidades y otros síntomas que pasan, por lo general, desapercibidos como indicios de porfiria y que pueden a veces durar años. En determinados Servicios Hospitalarios de Suecia, en donde son frecuentes tales afecciones, se consideran como posibles porfíricos aquellos individuos que presentan sintomatología neurasteniforme o histeroide, ya que a veces estos pequeños síntomas son manifestaciones muy precoces de estos trastornos metabólicos.

En los ataques agudos declarados los fenómenos pueden ser muy intensos o por lo contrario insidiosos, pueden ser transitorios o persistentes, localizados o generalizados, simétricos o irregulares, en una palabra, pueden presentar problemas de diagnóstico diferencial con casi todos los cuadros neurológicos. Así el ataque puede manifestarse por inconsciencia, obnubilación, vértigos, hiperestesia general, dolor precordial, taquicardia y

fiebre, a veces elevada. En otros se presenta sintomatología psíquica en forma de apatía, síntomas catatónicos o incluso trastornos del sueño parecidos a los de la encefalitis letárgica. Otros ofrecen un cuadro con ideas de suicidio, a veces existentes desde mucho tiempo antes del diagnóstico, también pueden existir delirios, desorientación, debilidad, insomnio persistente, alucinaciones de diversa índole y trastornos de la sensibilidad de origen psíquico. Excepcionalmente la sintomatología puede recordar la de un tumor encefálico.

Más frecuentes son los síntomas puramente neurológicos, entre los que debemos citar la neuritis de tipo periférico, o incluso las neuritis de forma aguda que recuerdan el tipo Guillain-Barré. Algunos pacientes sólo traducen la lesión nerviosa en forma de parestesias y entumecimiento de las extremidades, con alguna zona de anestesia en las mismas. Es sumamente difícil en determinados casos la diferenciación de la poliomielitis aguda febril, infecciosa.

Los pares craneales mayormente afectados son el VII, IX, X y XII. Un tipo de parálisis relativamente frecuente es el de los centros bulbares, con paresia respiratoria, taquicardia, disfagia, disfonía y dismasesis, asociada en ocasiones a paresia de esfínteres con retención urinaria o incontinencia y dolores de extremidades a veces muy acusados. No es excepcional la parálisis aguda ascendente de tipo Landry que llega a la cuadriplegia y parálisis respiratoria, con frecuente muerte final, por interesamiento bulbar. A veces, sin embargo, el enfermo puede recuperarse de este tipo de afectación. Excepcional es el tipo de parálisis descendente. Muy raro es el tipo de atrofia muscular espinal progresiva, pero ha sido también anotado. Los trastornos tróficos, en el curso de las parálisis, son excepcionales.

En algunas ocasiones estas parálisis, de los más diversos tipos (radiculares, neuríticas, hemiparesias, etc.), más que verdaderas parálisis son solamente disminución de la fuerza muscular, que de una manera mal sistematizada se presenta en diversas regiones (gran componente miasténico).

Las manifestaciones nerviosas pueden interesar los centros encefálicos presentándose diversos trastornos oculares, estrabismo, ambliopía, diplopía, amaurosis súbita y transitoria, afasia, verdaderas neuritis ópticas, etcétera. Los síntomas sensoriales puros son poco frecuentes. En algunos enfermos se presentan convulsiones epileptoides con signo de Babinsky. Otros ofrecen una sintomatología mixta psíquica y nerviosa pudiendo desarrollarse un síndrome de Korsakoff completo.

Hay casos que debutan por un coma y otros en los que existe hemorragia cerebral o meníngea. Ya hemos hablado de las formas encefalíticas.

Las pupilas durante los ataques están fijas, contraídas o dilatadas y no responden a la luz.

Las parálisis son siempre flácidas y se presenta una reducción rápida e importante de la musculatura afecta. Los síntomas motores son más evidentes que los sensitivos, en desproporción con las molestias subjetivas de los enfermos, que aquejan grandes dolores.

En los casos en que se ha practicado electroencefalograma, éste revela trastornos corticales de intensidad variable ⁵⁻⁹⁻¹⁷⁻¹⁹ y del ³¹ al ⁴⁵.

La punción lumbar acostumbra a ser normal. Excepcionalmente (BEILIN ⁴⁶, LYONS ⁴⁷), el L. C. R. se ha encontrado alterado (xantocromia, pleocitosis, hiperalbuminosis). También aquí han podido ser halladas las porfirinas (PRUNTY) ⁴⁸.

Ya hemos señalado la leucocitosis (15.000 a 20.000 l.) que acompaña generalmente estos ataques.

Otros síntomas concomitantes: Los enfermos de porfiria aguda, además de su trastorno metabólico, pueden presentar ocasionalmente marcadas alteraciones endocrinas. En mujeres se ha descrito como frecuente la amenorrea. También ha sido mencionado el hipertiroidismo, incluso agudo, adenoma del tiroides, síndrome adiposo-genital de Fröelich, alteraciones hipofisarias, adrenales, etc. ¹⁷⁻²⁷⁻³³⁻⁴⁹.

En un caso de GRUNWALD ⁵⁰, existía secreción de calostro en una virgen. HARBITZ ⁵¹ describe un caso de hiperhidrosis del pecho durante los ataques.

Por parte del aparato cardiovascular, además de los trastornos ya mencionados (taquicardia, alteraciones de la presión arterial) debemos señalar las alteraciones electrocardiográficas durante los ataques, por regla general transitorios (NESBIT) ²⁷. Puede presentarse también oclusión coronaria aguda con traducción en el electrocardiograma (HALPERN y COPSEY) ⁵². Como hecho excepcional podemos citar la aparición de una periarteritis nudosa en una porfiria (ERLANDSSON y LUNDQVIST). Frecuentemente se han señalado edemas localizados, sensación de dedo muerto, algias precordiales y otras alteraciones vasomotoras.

A veces el ataque se acompaña de dolores articulares, por regla general poco acusados (NESBIT) ²⁷. Son frecuentes las alteraciones hepáticas que llegan en ocasiones a la cirrosis ¹⁷.

Laboratorio: El diagnóstico de las porfirias agudas se basa principalmente en el hallazgo de porfirinas en la orina emitida durante los ataques. Esta es generalmente de color oscuro (color vino Oporto) y contiene porfirinas *de tipo III* y de ellas, como esencial, la uroporfirina, siendo menos elevada la coproporfirina, ésta de tipos I y III (SCHWARTZ y WAT-

son) ¹². En algunos casos, sin embargo, la orina es de color normal. Ello se debe a que la porfirina no se excreta como a tal, sino en forma de cromógeno, denominado desde los estudios de WALDENSTRÖM y WAHLQUIST ¹⁷ *porfobilinógeno*, el cual es estable en orina alcalina, pero que se transforma rápidamente en porfobilina y uroporfirina III por ebullición de la orina acidificada. El porfobilinógeno se ha considerado como patognomónico de las porfirias agudas y la cantidad del mismo se mide actualmente en unidades extinción Pulfrich. Generalmente, empero, se encuentra uroporfirina en la orina por ser ésta corrientemente de reacción ácida. La reacción del porfobilinógeno puede ser positiva ocasionalmente en individuos seguramente no porfíricos, por la presencia de indoxilo (BODE) ³⁷.

Únicamente, como excepción, se han encontrado porfirinas de tipo I en estos sujetos (casos de GRINSTEIN y colaboradores ¹², WATSON y colaboradores ¹², DISCOMBE y D'SILVA ⁴⁰, GIBSON, HARRISON y MONTGOMERY ³¹, FISCHER y LIBOWITZ ¹⁰, NESBIT ²⁷).

En los porfíricos agudos las porfirinas sólo pueden demostrarse en orina y no en sangre o vísceras, como sucede en otros tipos de porfirias. Existen grandes oscilaciones de la tasa de porfirinas y porfobilinógeno en la orina en estos enfermos, eliminándose en cantidades considerables durante los ataques y muy escasas durante las lactancias ²⁷. Excepcionalmente puede no existir la uroporfirinuria (BACKER GRONDALL ⁵⁴, RAVN ⁵⁵, SCHIE ⁵⁶).

El color oscuro de la orina en estos casos y en otros tipos de porfiria depende, en parte, de la tonalidad púrpura propia de las porfirinas, pero también de un pigmento marrón-rojizo de naturaleza no bien determinada y parecido al urocromo, visible aun después de la extracción de las porfirinas ⁵⁻¹⁷.

Es frecuente la eliminación conjunta de urobilina y en algunos casos se presenta ligera albuminuria. Más raramente se excretan leucina, tirosina, cistina, pigmentos del tipo urofucsina, melanina, así como escatol e idol ⁵⁻¹⁷⁻²⁷.

La uroporfirina puede eliminarse en parte como complejo metálico (zinc) y entre los ataques agudos la fracción complejo zinc puede aumentar. Es muy difícil en este caso diferenciarlo de la oxihemoblobina ²⁷ y, según WATSON ¹², es característico de la porfiria aguda.

Dado que frecuentemente se encuentran en estos enfermos alteraciones hepáticas, tal como hemos indicado anteriormente, en muchos de ellos las pruebas de insuficiencia hepática dan un resultado positivo ¹⁷.

Por otro lado, ha sido también señalada la posibilidad de una insuficiencia renal y de una alteración suprarrenal, ya que en los ataques de porfiria aguda existe una retención de sodio y cloro. Los estudios de PRUN-

TY⁴⁸ y colaboradores parecen confirmar el primer supuesto, pero en cambio van en contra de una alteración de las suprarrenales.

Anatomía patológica: En los casos necropsiados no han sido descritas alteraciones importantes o muy características. En abdomen se presentan erosiones o hemorragias en estómago o intestinos y en algunos casos alteraciones degenerativas del hígado, riñón y bazo¹⁷⁻²⁷. Las suprarrenales están hipertrofiadas y muestran vasodilatación cortical⁴⁸.

Puede haber pigmentación, púrpura y hemosiderosis de algunas vísceras (peritoneo, músculo cardíaco, médula ósea). Esta última muestra trastornos hiperplásticos y pigmentación celular. Es notable en algunos casos la considerable atrofia muscular⁵⁻¹⁷⁻²⁷.

Más importantes son las lesiones nerviosas de tipo tóxico-degenerativo. Las más frecuentes son las de los ganglios simpáticos y parasimpáticos y de entre ellos los abdominales (cromatolisis, vacualización, picnosis del ganglio celiaco y otros). También se han descrito trastornos degenerativos de los núcleos motores medulares y bulbares con alteraciones del núcleo neuronal, desmielinización, reacción micróglia y la degeneración, comprendiendo a veces zonas extensas, incluso toda la médula. En el cerebro se han citado algunas veces hemorragias cerebromeningeas, congestión, edema y alteraciones degenerativas con estado espumoso y picnosis de los elementos celulares, incluso en las células piramidales de la corteza. Se han señalado también depósitos de porfirina en la zona subcortical. En el cerebelo las células de Purkinje muestran también alteraciones degenerativas acusadas⁵⁻²⁷⁻³⁸⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻³⁸.

Patogenia: La patogenia de estos ataques de porfiria aguda no está bien aclarada. Así se ha hablado²⁷ de que todos los fenómenos dependen de la acción selectiva de las porfirinas sobre la musculatura, explicándose los espasmos intestinales por este mecanismo y los restantes fenómenos por su actuación sobre la musculatura de los vasos, que daría lugar a la hipertensión e isquemia territorial por angioespasmo intermitente, capaz de originar los trastornos neurológicos por anemia regional, las amaurosis transitorias por angioespasmos de la retina (comprobados por WALDENSTRÖM¹⁷ durante los ataques) y la oliguria y anuria por la de los vasos renales. En los capilares, según BERG³⁰, existirían también fuertes espasmos con evidente alteración de estos vasos en forma de dilataciones aneurismáticas de los mismos.

Otros creen que las porfirinas actúan directamente sobre los centros nerviosos y ganglios simpáticos abdominales. Para determinados autores el trastorno inicial se debería a la dispersión de pigmento en las células nerviosas. En cambio, otros insinúan que se debería a alteraciones enzimá-

ticas primarias o secundarias al dismetabolismo pigmentario o alteraciones del transporte de oxígeno en las células nerviosas. Finalmente, algunos creen que la alteración reside en un transtorno metabólico de ciertos metales (zinc) ⁸⁶⁻¹⁷⁻²⁷⁻⁹.

Las crisis agudas en este tipo de porfiria pueden aparecer *espontáneamente* o ser desencadenadas por las mismas *infecciones* o *medicamentos*, que son capaces de provocar las porfirinurias sintomáticas de las que ya nos hemos ocupado.

Las infecciones en las que más frecuentemente se han descrito ataques de porfiria son las agudas (tifoidea, sarampión, meningitis, poliartritis, afecciones agudas del aparato respiratorio, piodermias ⁹⁻¹⁷, pero no obstante también se han citado en las infecciones crónicas (tuberculosis), incluso con ataques repetidos de evolución sincrónica con los períodos de hiperpirexia (VANOTTI) ⁵⁷.

Las causas tóxicas, o mejor dicho terapéuticas más corrientes son los compuestos barbitúricos, con crisis a veces mortales, en algunos casos después de varios meses de ingestión de los mismos. Otros medicamentos que se han incriminado son la novocaína, el neosalvarsán, el cloroformo y las sulfamidas (ABRAHAMS y colaboradores) ⁵⁸. En algún caso se ha achacado la crisis a un mecanismo mixto (tifus más veronal, caso HEINECK ⁵⁹).

Todo ello llevó a clasificar las porfirias agudas en *idiopáticas* y *sintomáticas* (SCHIE ⁵⁶, MASSON, COURVILLE y ZISKIND ¹⁸ y otros). Esta distinción que no aceptan WALDENSTRÖM ¹⁷, NESBITT ²⁷ y otros muchos autores, no es precisa ni recomendable por las razones siguientes: Las crisis de esta modalidad de porfirias se desencadenan precisamente en individuos ya predispuestos en los que existe un transtorno básico previo del metabolismo porfirínico, demostrable por la previa eliminación urinaria de estas sustancias o de porfobilinógeno. Porfirinuria que podrá permanecer sin síntomas clínicos, incluso durante toda su vida (porfirias latentes equiparables en parte al *porfirismo* de GUHNTER) ²⁰, si no se suma ninguna causa que la exteriorice, como son los diversos agentes citados (ingestión de barbitúricos, infecciones o determinadas alteraciones orgánicas que acaecen en el transcurso de la vida del sujeto) que provocarán la aparición del brote. Es entonces cuando nos hallamos delante de una porfiria consecutiva al empleo de un fármaco, las dosis de medicamento suministradas y que la han provocado eran las corrientes, lo que impide adjetivarlas como porfirias tóxicas.

Según SZODORAY y SÜMEGI ⁸, existiría en todos estos casos un común denominador capaz de explicar la patogenia del brote agudo. Dicho común denominador sería la coproporfirinuria sintomática de tipo I que acom-

paña algunas infecciones e intoxicaciones. Esta coproporfirinuria, aumentaría la producción y acumulación de otras porfirinas activando, al mismo tiempo, sus efectos y sobreviniendo el brote agudo como consecuencia. Por lo tanto, las intoxicaciones e infecciones actuarían de meros precipitantes de una porfiria latente. Las lesiones hepáticas en estos casos actuarían impidiendo el ciclo metabólico normal de estas sustancias, favoreciendo su acumulación.

Dichos autores basan sus aseveraciones en las graves coproporfirurias que pueden obtenerse experimentalmente en porfíricos latentes por la administración de dosis terapéuticas de barbitúricos.

En algunos casos de porfiria aguda es imposible demostrar la administración previa de una droga o la existencia de una infección anterior. En estas formas espontáneas no se explican claramente los factores que condicionan su presentación (tóxicos endógenos, ¿toxemia intestinal?).

Los porfíricos latentes pueden ser simplemente un hallazgo casual. Generalmente se descubren al comprobar en los familiares de un porfírico la emisión de porfirinas o cromógeno. Esta emisión puede ser intermitente o permanente¹⁷.

Pronóstico: El ataque de porfiria aguda puede tener y tiene, a menudo, consecuencias fatales, siendo un promedio de 50 a 70 % los casos fallecidos. Generalmente los enfermos se agravan más y más en cada ataque sucesivo, llegando la muerte, a veces, en pocos días. Excepcionalmente existe recuperación completa y así se ha dado el caso de enfermos que han pasado cinco o seis crisis sucesivas sin secuelas. Por lo general quedan reliquias importantes, sobre todo en las lesiones nerviosas. La causa más frecuente de muerte es la parálisis respiratoria²⁷⁻²⁸⁻¹⁷⁻²⁸.

VI.—Porfirias congénitas

Este grupo comprende en primer lugar el hydroa vacciniforme, descrito y bien individualizado por BAZIN en 1860 y fácilmente reconocible. Se trata de una afección congénita, familiar, hereditaria y de carácter mendeliano recesivo, con gran predominio en el sexo masculino y en cuyos antecedentes familiares se encuentra a menudo la consanguinidad de los padres. La erupción se inicia en la infancia o en la época puberal y se caracteriza por la presentación de ampollas o vesículas de variados tamaños, tensas, llenas de líquido seroso o hemorrágico, que después de un proceso de umbilicación central, se desecan en costras adherentes con centro necrótico. Al desprenderse estas costras quedan cicatrices deprimidas, parecidas a las de la viruela. Las lesiones se localizan exclusivamente en la

piel de las regiones descubiertas, y con menor frecuencia también en las conjuntivas (ampollas conjuntivales). La afección evoluciona por brotes, que se intensifican en primavera y verano, demostrando una íntima dependencia con las radiaciones de la luz solar.

Una variedad más benigna la constituye el llamado hydroa estivalis de carácter estacional más pronunciado y con secuelas cicatriciales menos aparentes. El haberse descrito casos de hydroa vacciniforme sin porfirinuria con tendencia a mejorar espontáneamente en la mayoría de ellos, ha inducido a algunos autores a segregarlos de aquellos otros acompañados de porfirinas en la orina y que evolucionan con lesiones cada vez más acusadas. El estudio del metabolismo porfírico realizado deficientemente en muchos casos y más que nada nuestra ignorancia respecto al mismo, no permite, a nuestro entender, una separación etiopatogénica estricta de estos enfermos, con análoga sintomatología clínica.

La intensidad de las lesiones cutáneas, así como sus secuelas, es variable, llegando sus consecuencias, desde la simple mácula pigmentaria hasta la mutilación con destrucción de huesos y cartílagos y esclerosis de planos subcutáneos. Las formas más graves de hydroa, que conducen a mutilaciones como consecuencia de las graves alteraciones cutáneas y mucosas por que se exteriorizan, se agrupan bajo el nombre de *Porfiria mutilante congénita*. Esta variedad de porfirias congénitas son muy poco frecuentes y han sido magníficamente estudiadas en España por GAY PRIETO, AZÚA y B. LÓPEZ ⁶⁰. Se presentan en la infancia y como el hydroa son familiares, atacando también de preferencia a los varones y con predilección en aquellos que trabajan en oficios que soportan una gran exposición lumínica (campesinos, pastores, etc.). Constituyen las formas más genuinas de porfirias cutáneas puras, ya que junto al cuadro cutáneo no han sido descritos concomitantemente síntomas relevantes abdominales o nerviosos. La erupción se presenta en forma de brotes, precedidos por un período prodrómico que dura unas horas o unos días, con malestar general, dolor de cabeza y a veces fiebre, en ocasiones anorexia y prurito en las partes del cuerpo expuestas a la luz y generalmente este último, después de una insolación previa de mayor o menor duración, observando el mismo enfermo una relación evidente entre sus molestias y la irradiación lumínica, mitigándose aquéllas al protegerse de ésta.

Después del período prodrómico, se presenta la erupción localizada en partes descubiertas en forma de enrojecimiento más o menos difuso y una serie de lesiones pápulo-vesiculosas y ampollosas, de contenido hemorrágico o purulento, que ocasionan prurito marcado. Al involucionar las mismas se forman costras y éstas dejan cicatrices, inicialmente superficial-

les, para convertirse luego en más profundas a medida que aumenta la intensidad del brote lesional. Las ampollas surgen bruscamente y no existe en ellas el proceso de umbilicación, como sucede en el hydroa. Estas lesiones, que como hemos indicado aparecen exclusivamente en partes descubiertas, son extraordinariamente intensas en las regiones acrales (dedos, orejas, nariz) y es en ellas donde se complican con ulceraciones cutáneas persistentes que, infectadas secundariamente o no, dan lugar a pérdidas de substancia considerables y a la sustitución de la piel normal por una atrofia cicatricial marcada, acompañada de desplazamientos pigmentarios. En algunos casos se producen alteraciones esclerodermiformes muy acusadas de la piel, que alcanzan en alguna ocasión las regiones cutáneas protegidas por la luz (casos de GÜHNTER²⁰, ROTHMAN⁶¹, etc.).

En el período de estado, el enfermo presenta una facies típica *cadavérica*, como la denominan GAY AZÚA y B. LÓPEZ⁶⁰. Existe una marcada delimitación entre la piel de las partes descubiertas y la piel protegida por los vestidos, apreciándose en aquélla, una pigmentación difusa y todos los tipos de cicatriz, atrófica, hiperpigmentada, queloidea, con telangiectasias, etcétera. El vello y pelo caen, apreciándose numerosas zonas de alopecia cicatricial. Las orejas y nariz, así como los dedos, presentan pérdidas de substancias a veces considerables. En los dedos se llega a graves alteraciones ungueales, anquilosis y mutilaciones completas de las falanges por reabsorción de las partes óseas. En las orejas existen reabsorciones parciales o totales del lóbulo, escotaduras y aplanamiento del trago, antitrigo y helix. La nariz se presenta afilada y carcomida. La boca, debido a las cicatrices retráctiles que se forman, ofrece una considerable microstomía. En otras ocasiones existe, por el contrario, un aumento de la hendidura y dificultad de oclusión. El cuadro es muy semejante al de los enfermos de lupus avanzado o de algunos leprosos. La piel de estas regiones se ve sembrada de restos de ampollas, de fisuras, de costras, de atrofas cicatriciales y ulceraciones que dan a la misma y gracias a su polimorfismo, un carácter peculiar.

Similares alteraciones ocurren en mucosas. En los ojos, sobre todo, pueden presentarse notables trastornos consecutivos a la aparición de ampollas conjuntivales, ectropión cicatricial, ulceraciones corneales, conjuntivitis crónica, anestesia del bulbo, iritis, disminución de la percepción de los colores, a veces coloración rojiza de la esclerótica, ulceraciones de la misma, leucomas, úlceras corneales, pseudopterigión, madarosis, aumento de la presión intraocular, etc.

En la boca, además de las retracciones de los labios, se presenta gingivitis, queilitis atrófica, zonas atróficas de punta de lengua, infecciones

de variados tipos y otras lesiones mucosas. Es muy frecuente en estos enfermos la coloración rojiza de los dientes (eritrodontia), incluso de los de primera dentición, lo que habla en favor de una enfermedad congénita. En realidad éste es un síntoma revelador de la impregnación de los tejidos por las porfirinas, impregnación tan masiva, que permite homologar esta afección a la porfiria de ciertos animales (ocronosis) ⁵⁻⁹⁻¹⁵⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ y del ⁶⁰ al ⁷⁵.

Síntomas asociados: Como síntomas asociados a las porfirias congénitas se han citado la esplenomegalia, anemia clorótica, alteraciones endocrinas variadas (acromegalia, bocio), en alguna ocasión eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y variadísimas displasias (aplasias óseas, alteraciones musculares, disostosis, calcificaciones, persistencia del foramen oval, hipotricosis, hipertrichosis, manchas pigmentarias, estado ictiosiforme de la piel, queilitis glandular, alteraciones cocleares, onicolisis, coiloniquias, hiperqueratosis subungueal), trastornos psíquicos e intelectuales y otros variados síntomas ⁵⁻⁹⁻²⁰⁻³³⁻⁷⁶.

Pruebas de sensibilidad a LOS AGENTES FISICOS: En el hydroa vacciniforme la sensibilidad cutánea a las diversas radiaciones es irregular, estando en algunos casos aumentada, y siendo en otros subnormal. Frecuentemente la reacción de hipersensibilidad se presenta con la asociación de luz y trauma (lámpara de Kromayer), tampoco es uniforme la distinción entre la sensibilidad de la piel a la luz con respecto a las regiones cubiertas y descubiertas. En ocasiones, sólo existe sensibilización a los ultravioleta de corta longitud de onda ⁵.

Con algunas excepciones, en la variedad mutilante, la sensibilidad para las radiaciones lumínicas sería casi selectiva para las bandas de radiaciones ultravioletas y las regiones cutáneas más sensibles serían las expuestas habitualmente a la luz (partes descubiertas). Incluso en el caso de irradiación experimental de zonas habitualmente no expuestas a la luz, las lesiones aparecerían en regiones habitualmente expuestas (cara, antebrazos, etcétera) (GAY y colaboradores) ⁶⁰. Excepcionalmente la sensibilidad está también aumentada para los infrarrojos (acción del calor) ⁵.

Anatomía patológica: El cuadro histológico de las porfirias congénitas es naturalmente variable y depende de la importancia de las alteraciones clínicas que presenta el caso analizado. Como característico del cuadro cutáneo del hydroa podemos citar la pequeña necrosis epidérmica, que al acompañarse de derrame seroso produce la lesión típica umbilical.

Por otro lado SCHREUS y CARRIÉ ² consideran muy importante que en los casos de porfiria congénita existe una sorprendente delgadez de la capa córnea, una desaparición de las fibras elásticas y una gran pobreza capilar. Con respecto a los hallazgos necróticos, en los casos estudiados

se aprecia una impregnación de casi todos los tejidos por las porfirinas, encontrándose éstas en los huesos, en donde a veces producen lesiones espondilósicas, o inhiben su crecimiento; en las vísceras, ya en su substancia fundamental, ya en el tejido conjuntivo de las mismas; en la piel, principalmente en el estrato papilar, pero también en el tejido celular subcutáneo, en el líquido de las ampollas, en glándulas sebáceas, etc.

Junto a ello pueden hallarse asimismo discretas y variadas lesiones inespecíficas en varios órganos.

Sintomatología urinaria: Principalmente después de cada brote existe emisión de orina de color negruzco, que muchas veces ha sido notada por los padres del paciente desde la primera infancia, al igual que ocurre con frecuencia en las porfirias agudas. La emisión de orina coloreada puede, en ocasiones, acompañarse de dolores fijos en la región lumbar, no irradiados y de escasa intensidad, dolores que se alivian con la emisión de esta orina. Dicha sintomatología urinaria es muy evidente en los casos graves de porfiria mutilante y menos acentuada en el hydroa.

El tipo de porfirinas halladas en la orina es, generalmente, el tipo I. Frecuentemente, sin embargo, se encuentran coproporfirina de tipo I y uroporfirina de tipos I y III. Las cantidades de porfirina pueden ser muy elevadas, principalmente en las porfirinas mutilantes (20, 50 mgrs. por 1.000).

La exposición del enfermo a la luz solar, iría seguida, en algunos casos, de un aumento de la porfirinuria. Parecería pues como si la porfirinuria fuese la consecuencia de la exposición a la luz, más bien que la causa de la hipersensibilidad a la misma (GAY y colaboradores)⁶⁰. Otros autores (CARRIÉ)⁵ no hallan esta relación en los casos por ellos estudiados.

VAN DEN BERGH y GROTEPASS⁷⁷ y con el calificativo de porfiria crónica, han publicado un típico caso de porfiria mutilante sin porfirinuria, pero con elevada tasa de porfirinas en el suero. En algunos casos, la eliminación de porfirinas es intermitente.

Con esta denominación se comprende un grupo sindrómico también dependiente de una alteración metabólica de las porfirinas, seguramente el menos conocido y peor individualizado dentro del grupo de las porfirias. Este grupo se caracterizaría por la existencia de lesiones cutáneas variadas que en algunos casos se asocian a la sintomatología abdominal, nerviosa y psíquica propia de las porfirias agudas, por la relativa benignidad de ambos grupos de síntomas, por su aparición en la edad adulta y, finalmente, por la excreción continua o intermitente de porfirinas de los grupos I y III, así como en algunos casos de porfobilinógeno.

Según GÜHNTER²⁰ la sintomatología cutánea sería análoga o muy parecida a la del hydroa congénito, con la diferencia de que las altera-

ciones son menos intensas. Los cuadros clínicos se caracterizarían por ligeros brotes cutáneos constituídos por enrojecimiento de partes descubiertas, seguidos de unas cuantas vesículas, asociadas o no, a ligera conjuntivitis. Estas lesiones desaparecerían rápidamente sin dejar secuelas, o con cicatrices apenas visibles. Este grupo de porfirias, aislado primeramente por GÜHNTER²⁰ representa una curiosa nota histórica dentro de la dermatología, ya que en trabajos posteriores a aquél que le sirvió para crear este grupo, el mismo GÜHNTER abandonó este concepto rechazándolo como agrupación dentro de las porfirias. A pesar de ello han ido publicándose casos con esta denominación y a partir de ROTH⁷¹, son numerosos los enfermos clasificados como porfíricos crónicos. Incluso bajo esta denominación se han descrito casos muy graves o mal determinados (formas esclerodermiformes de KREIBICH⁷³, gangrenosa de KÖNIGSTEN y HES⁷⁹ en un niño luético, etcétera, etcétera. Así, pues, vemos que es dentro de este grupo de porfirias donde existe una más notable desorientación y nueva prueba de ello es que conociendo sus características clínicas y biológicas podremos asignar a las mismas casos clínicos publicados con distintas denominaciones. Es, pues, nuestro propósito estudiar las porfirias con características intermedias, basándonos en la bibliografía que hemos podido recoger y que por otra parte no pretendemos que pueda ser considerada como completa, y en las observaciones clínicas que hemos tenido ocasión de estudiar.

Han contribuído notablemente al estudio de este tipo de porfirias, entre otros, los siguientes autores: GÜHNTER²⁰, WALDENSTRÖM¹⁷, URBACH⁶, PERUTZ⁸⁰, GOTTRON y ELLINGER⁸¹, CERUTTI⁴, RADAELI⁸², TURNER y OBERMAYER¹⁵, SZDODORAY y SÜMEGI⁸, BORDA¹⁹, KUSKE⁸³ y BRUNSTING y MASSON²¹.

Sintomatología: En este grupo deberán incluirse, en primer lugar, las numerosas observaciones clínicas de casos de hydroa vaciniforme de aparición más o menos tardía, con síntomas muy atenuados y con cicatrices apenas visibles. Ejemplos de ello son los casos de URBACH y BLÖCH⁶, GÜHNTER²⁰, WATSON¹³, MULLER⁸⁴ y otros.

En segundo lugar podrían incluirse también entre las mismas, las observaciones clínicas que BORDA¹⁹ designa con el nombre de *porfirias ampollares y erosivas del adulto*, en una monografía publicada en 1946. Casos de sintomatología análogas a la descrita por BORDA, habían sido ya publicados con anterioridad por GOTTRON y ELLINGER⁸¹, CERUTTI⁴ (3 casos), TURNER y OBERMAYER¹⁵, SZDODORAY y SÜMEGI⁸ (12 casos) y BARNES⁸⁶ (6 casos). Posteriormente han sido comunicados otros por KUSKE⁸³, CORDERO⁸⁶, CASTEX y colaboradores⁸⁷, BRUNSTING y MASSON²¹ y BORDA y CAMPINS¹⁹.

El cuadro clínico, sobre el que ha insistido últimamente BORDA, se caracteriza por la siguiente sintomatología:

Aparición de *ampollas* de variados tamaños, en partes descubiertas (dorso de manos, cuello, antebrazos, etc.), de contenido seroso o serohemorrágico, *desencadenado por la exposición al sol y por los traumatismos FÍSICOS Y MECANICOS*, a veces mínimos (caso de GOTTRON⁸¹ con ampollas aparecidas después de un viaje en coche descubierto, caso de CERUTTI⁴, desencadenadas por el calor de un horno, pero principalmente después de pequeños golpes.

Estas ampollas curan con máculas pigmentarias, *no dejando nunca cicatriz*, cosa que las distingue de la porfiria congénita.

En ocasiones se presentan complicaciones piodérmicas de diversos tipos que agravan el cuadro y hacen más rebelde la curación del proceso. A veces el síntoma dominante es la erosión secundaria a la ruptura de estas ampollas o aún directamente condicionadas por los roces. En ocasiones esta vulnerabilidad es tan pronunciada que la más ligera fricción basta para provocar una erosión o ampolla (signo de Nikolsky positivo).

A diferencia de la epidermolisis ampollosa congénita, esta alteración cutánea está limitada a las partes descubiertas, no existiendo en pies, rodillas, dorso, etc., como ocurre en aquélla.

Además de las máculas cicatriciales, pueden quedar como restos de la involución de las lesiones, granos de milium, principalmente manifestados en el dorso de las manos.

A consecuencia de la movilización de los mecanismos de defensa de la piel contra las radiaciones actínicas, se va desarrollando con el tiempo o incluso puede preceder a las ampollas, una *pigmentación* oscura, difusa, localizada en las partes descubiertas, en ocasiones unida a la formación de efélides profusas. En otros casos adopta un llamativo tinte bermellón o marrón bronceado, que da a la piel de estos enfermos un aspecto característico. La pigmentación, en el caso de GOTTRON y ELLINGER⁸¹ se extendía al dorso, después de un baño de sol. Junto a la pigmentación existe, en algunos casos, el tercer síntoma característico, constituido por *hipertrichosis* marcada, que puede ser incluso de partes descubiertas (caso de TURNER¹⁵), pero que generalmente se limita al desarrollo exagerado del vello de la cara y los anteriores.

En algún caso el cabello inicialmente rubio puede oscurecerse (casos de TURNER y OBERMAYER¹⁵, de BORDA¹⁹).

En resumen, las características de este síndrome serían: a) vulnerabilidad de la piel a estímulos físicos o lumínicos; b) pigmentación, y c) hipertrichosis.

Este cuadro, en realidad, como vamos a ver en seguida, no constituye un síndrome peculiar y propio de las porfirias, sino solamente representa la asociación ocasional, en un mismo enfermo, de varios síntomas característicos de este tipo de afecciones. Así vemos que existen publicaciones de porfirias manifestadas exclusivamente o durante largo tiempo por pigmentaciones difusas o en placas, otras por hipertrichosis junto a pigmentaciones o incluso aisladas (casos de MULLER⁸⁴, WEISS⁸⁸, BORDA¹⁹, WALDENSTRÖM¹⁷ y BODE³⁷).

Frecuentes son también los pacientes porfíricos que solamente pre-



Fig. 1. — Observación número 1

Cicatrices acrómicas en la nuca rodeadas de un halo pigmentario muy acentuado en ambas caras laterales de la región, secuelas de antiguas lesiones vesiculosas.

sentan la vulnerabilidad de la piel a los traumas físicos y lumínicos, sin pigmentaciones acusadas (GÓMEZ ORBANEJA²³, WISE y LAUTMAN⁸⁹ y otros).

El enfermo cuya historia resumimos a continuación corresponde precisamente a este último cuadro clínico:

Observación n.º I (4-VI-51).

Ficha Policlínica núm. 1.026, fotografía núm. 7.025.

R. L. P., varón, 37 años. Sin otros antecedentes de interés que el ser un gran bebedor de vino y licores. Ha padecido chancros blandos en dos ocasiones. En septiembre de 1950,

estando ocupado en la siega de arroz en Tortosa, nota la aparición de pequeñas ampollas en la frente, algunas de las cuales se transforman en costras adherentes que tardan unos 10-12 días en curar y que evolucionan en forma de brotes subintrales. Poco después nota la aparición de lesiones semejantes en dorso de ambas manos y en la nuca. Estas lesiones desaparecieron en invierno. A últimos de enero brotan las lesiones de una manera exclusiva en dorso de ambas manos, apareciendo entonces siempre después de un pequeño traumatismo y presentándose en forma de erosiones. Una rozadura leve basta para desprender parte de la epidermis, quedando una superficie denudada que cicatriza en 10-15 días. Esta vulnerabilidad es tan acusada que el paciente puede, en ocasiones, provocarse las lesiones con la simple frotación de las manos. Desde enero pasado (1951) persiste la aparición de lesiones. Según el enfermo, durante este tiempo la orina emitida tiene una coloración peculiar "rojo cereza".

No existen alteraciones del estado general, especialmente por parte del aparato digestivo. A la *exploración* se aprecia una pigmentación normal de partes descubiertas. En la cara



Fig. 2. — Observación número 1

Lesiones acrómicas superficiales, algunas con ligera depresión, visibles en toda la frente.

algunas telangiectasias distribuidas de una forma difusa y con mucha atención puede verse un ligerísimo eritema de fondo. En la frente se observan diez o doce manchas hipocrómicas de tamaño lenticular, algunas de ellas ligeramente atróficas. Análogas alteraciones se aprecian en la nuca. El vello y pelo son de conformación y aspecto normal.

La piel del tronco es normal y sin lesiones, igualmente los brazos y antebrazos. En las manos y en el dorso de las mismas se aprecian varios tipos de lesiones correspondientes a diversos estadios evolutivos de un mismo proceso (erosiones y diversos grados de reparación de las mismas). Estas lesiones consisten en manchas eritematosas de color resado, de tamaño numular, lesiones eritematocostrosas, redondeadas y con costras melicéricas poco exudativas y erosiones de contornos regulares, redondeadas, con exudación purulenta y, finalmente, manchas pigmentarias también de la misma morfología, de color marrón oscuro, con piel ligeramente atrófica en algunas de ellas. Una mácula cicatricial de aspecto análogo a las lesiones últimamente descritas se encuentra en el dorso del pie izquierdo. Los anejos cutáneos en extremidades son normales.

Sistema linfático: Se aprecia poliadenopatía casi generalizada, mayormente acusada en las axilas.

Mucosas: La punta de la lengua aparece roja, lisa y depapilada.

Aparatos circulatorio y respiratorio: Normales. El informe de *digestogía* indica que en la actualidad no existen trastornos digestivos apreciables. Igualmente el informe de *neurología* acusa normalidad absoluta.

Génitourinario, locomotor y órganos de los sentidos: Asimismo también normales. *Datos de Laboratorio:* Serología lues: negativa. Velocidad sedimentación globular, 1-3 mm. Índice de Katz, 1,25; Proteínas totales, 60; Serinas 51 grs. %; Globulinas, 9 grs. %; Coeficiente S/G, 5,6; Coeficiente G/S, 0,17; Weltmann, 7,5; Takata-Ara, negativo; Bilirrubinemia, reacción indirecta, 0,0025 grs. %; 0,5 unidades van den Bergh; Urea, 0,35 grs. %; Glicemia, 1 gr. %; Colesterina, 2,19 grs. %; Urobilina, sales biliares, pigmentos, albúmina y glucosa en orina: negativos.



Fig. 3. — Observación número 1

Aspecto típico de las lesiones cutáneas de las manos en un porfirico crónico. Se aprecian máculas pigmentarias con centro acrómico, residuo de antiguas ampollas y lesiones cicatriciales irregulares provocadas por la especial susceptibilidad de estos enfermos frente a los traumatismos.

El hemograma da los siguientes resultados: Hematíes, 4.456.000; Leucocitos, 11.600; Hemoglobina, 95 %; Valor globular, 1; Plaquetas, 225.000. La fórmula leucocitaria: Eosinófilos, 2; Basófilos, 0; Formas jóvenes, 3; Segmentados, 52; Linfocitos, 42; Monocitos, 1.

El sedimento urinario es normal.

En la orina se encontraron porfirinas en cantidades patológicas. Porfobilinógeno negativo.

En resumen se trata de un enfermo alcohólico que después de una temporada de trabajo en el campo nota la aparición de lesiones ampollasas en partes descubiertas, de aparición espontánea inicialmente y que después

presenta una vulnerabilidad extraordinaria de la piel de las manos. Se hallaron porfirinas urinarias en abundancia.

Por otro lado, también vemos que esta sintomatología cutánea puede asociarse con fenómenos de tipo nervioso y abdominal, análogos a los de las porfirias agudas. Buen ejemplo de ello lo tenemos en los casos publicados por el mismo BORDA¹⁹ (caso núm. III) en una enferma que desarrolló un episodio agudo de porfiria nerviosa seguida por un parquinismo residual, el de KUSKE³³ que publica la historia de un paciente, en la que además de claros trastornos nerviosos presentaba un abdomen que era un verdadero "campo de batalla" por las múltiples intervenciones practicadas en ocasión de diagnósticos erróneos de su afección (apendicitis, colecistitis, cáncer, etc.), el de TAYLOR y colaboradores³⁰ y el de BRUNSTING y MASSON²¹, el de BODE³⁷ y el de BERG³⁰. Pero es que además existen formas de transición entre el hydroa de aparición tardía y la sintomatología anteriormente citada, lo que explica el calificativo genérico de *hydroa tarda* o *porfiria cutánea tarda* que dieron a los pacientes con la sintomatología antes descrita SZODORAY y SÜMEGI⁸ y WALDENSTRÖM¹⁷.

Un ejemplo de estos casos mixtos es la siguiente historia clínica:

Observación núm. II. Ficha Policlínica núm. 196. Histología núm. 1.405. Fotografía número 37.551 (17-IV-50).

L. A. B., varón, de 29 años, albañil. Sin antecedentes patológicos de interés. No existe consanguinidad entre los padres. Esposa sana. Una hija sordomuda. Entre sus antecedentes personales destaca el hecho de que desde hace unos años ingiere cantidades considerables de alcohol en forma de vinos y licores (un litro y medio de vino al día y varias copas de licor).

Trabaja expuesto al sol la mayor parte de los días. Desde hace unos meses tiene poco apetito.

Su enfermedad actual comienza hace 18 meses con la aparición de ampollas de tamaño variable, entre una cabeza de alfiler y un garbanzo, que brotan sin síntomas subjetivos de ninguna clase. Inicialmente se presentaron en las manos y más tarde en la cara, principalmente en la región frontal. Fué tratado en un Centro Hospitalario de Madrid con diversas curas tópicas y tratamiento interno en forma de inyecciones durante tres semanas, mejorando ligeramente sus lesiones.

Al reanudar el trabajo de albañil y al exponerse nuevamente al sol con mayor intensidad, reaparecen prontamente las lesiones cutáneas en forma de ampollas y costras en la cara, dorso de las manos y antebrazos. Desde entonces ha venido medicándose con numerosas vitaminas, extractos hepáticos y curas tópicas antisépticas, sin resultados apreciables. Las ampollas han continuado brotando ininterrumpidamente, tanto de una manera espontánea y sin ir precedidas de prurito, como también en las manos, como consecuencia de pequeños traumatismos, frecuentes en su oficio. Después de un golpe o rozadura aparecen casi sistemáticamente ampollas de variados tamaños (generalmente como una avellana), o erosiones superficiales que se cicatrizan en pocos días.

Desde hace unos dos meses y con intermitencias irregulares nota el enfermo dolores en la región epigástrica y umbilical, en ocasiones muy acentuados y difusos por todo el abdomen. Se presentan a veces después de las comidas, otras por la noche. La duración de los mismos es variable (a veces sólo dura un cuarto de hora, en otras ocasiones dura toda la noche). No se alivian con los alcalinos y sí nota alguna mejoría con la compresión manual y con las infusiones calientes. Algunas veces el dolor se propaga a hipocondrio izquierdo y en determinados momentos es sumamente violento. Desde que comenzó la afección cutánea ha notado el enfermo que, con un ritmo irregular, pero bastante frecuentemente (cada dos o tres días) emite

orina de color muy oscuro (de color de sangre o vino tinto), según el enfermo. A veces las últimas gotas emitidas tienen un color lechoso.

A la exploración se observa que la piel de la cara presenta un aspecto abigarrado por la mezcla de numerosas lesiones de varios tipos: a) *Pigmentación* difusa de la cara de color moreno oscuro y manchas pigmentarias del tipo efélides, abundantes principalmente en dorso de la nariz y regiones maseterinas, pero existentes en forma diseminada por toda la cara. b) *Lesiones cicatriciales minúsculas* del tamaño de una punta o una cabeza de alfiler, muy numerosas, distribuidas por toda la cara, pero más acusadas en regiones malar y temporal y sobre todo en cola de cejas. Estas lesiones originan depresiones puntiformes que confieren a la piel de la cara un aspecto picoteado o apollado. c) *Máculas cicatriciales* algo mayores que las lesiones anteriores, aplanadas, muy superficiales, de color ligeramente nacarado en su centro e hiperpigmentadas en sus bordes, de forma irregular (estrelladas, redondeadas, etc.); y d) *Costras* de dos tipos, unas puntiformes y engastadas en una depresión crateriforme y otras mayores debajo de las cuales no se aprecia ninguna depresión.

Según el enfermo, las costras de mayor tamaño son restos de lesiones francamente ampollosas que anteriormente ha padecido. Estas lesiones ampollosas han sido en ocasiones muy manifiestas, sobre todo en ambos pabellones auriculares.

El triángulo correspondiente al escote, así como el cuello, se presenta muy pigmentado y enrojecido.

El vello de la cara es abundante, aunque el enfermo no ha observado si ha habido un aumento del mismo en estos últimos meses.

En el tercio inferior de ambos brazos, los dos antebrazos y el dorso de ambas manos, se aprecian abundantes máculas cicatriciales, muy pigmentadas, de color violáceo o marrón oscuro, en su mayoría redondeadas y de tamaños variables entre una moneda y un guisante, confluentes en algunos puntos, principalmente en dorso de las manos. Estas lesiones, según el enfermo, son restos de ampollas anteriormente aparecidas. El signo de Nikolsky es positivo en dorso de las manos.

La piel de tronco y extremidades inferiores es completamente normal.

Las uñas no presentan alteraciones de interés.

Linfático superficial: En ángulo maxilar izquierdo se aprecia adenopatía del tamaño de una avellana, blanda y rodadera. Adenopatía preauricular izquierda del tamaño de un guisante. Resto de ganglios linfáticos, normal.

Aparato respiratorio: Normal. *Aparato circulatorio:* Normal. *Aparato digestivo:* No presenta alteraciones clínicas objetivas ni lesiones radiológicas gastroduodenales ni intestinales. Las molestias que aqueja el enfermo pueden considerarse como puramente funcionales: recomienda el uso de antiespasmódicos. *Génitourinario:* En repetidas ocasiones emisión de orina de color rojizo-oscuro. Orgánicamente normal. *S. nervioso:* *Anisocoria.* Buena reacción a la luz y acomodación. Craneales normales. Reflejos tendinosos abolidos en extremidades superiores, conservados en inferiores, excepto aquiliano izquierdo. Cutáneo-abdominales abolidos. Cremásterinos conservados. Sensibilidades, coordinación y estática, normales. *Locomotor:* Sin trastornos aparentes. *Fondo de ojo:* Normal.

Biopsia núm. 1.405 — La biopsia ha recaído sobre una ampolla tensa del dorso de la mano izquierda de 5 milímetros de diámetro. El techo de la ampolla está constituido por la totalidad de la epidermis despegada, en la cual no se observan otras alteraciones que la distensión de la misma por el líquido de la ampolla.

Dicha epidermis despegada al continuarse por los bordes de la ampolla con la epidermis de revestimiento, mantiene su normalidad y sólo puede notarse una discreta hiperqueratosis con hipergranulosis, mínima exocitosis mononuclear y un desdibujamiento de la empalizada de la capa basal, sin alteraciones cromáticas ni protoplásmicas de sus células constitutivas.

El suelo de la ampolla está constituido por las papilas dérmicas, que conservan su forma y tamaño normales. Coexiste edema y dilatación vascular y en un punto del cuerpo papilar y en toda la altura del corión se encuentran infiltrados de topografía estrictamente perivascular, relativamente importantes, en manguito y constituidos únicamente por células mononucleadas linfocitoides.

Donde se observa el edema y en la vecindad de los infiltrados, las fibras elásticas están rotas y sus trozos irregularmente agrupados y distribuidos.

La dermis que rodea la ampolla, de aspecto sano.

El contenido de la ampolla es puramente seroso, con muy escasas células mononucleadas y aun menor número de leucocitos.

Datos de Laboratorio: Sangre: Serología lúes: Negativa, Velocidad sedimentación globular: A la hora, 7 mm.; a las 2 horas, 16 mm. Índice de Katz, 7,5. Weltmann, 6. Takata-Ara, 00001113. Urea, 0,35 grs. % Hematies, 3.636.000. Leucocitos, 6.800. Fórmula leucocitaria: Eosinófilos, 6; Basófilos, 1; Formas jóvenes, 1; Bastones, 1; Segmentados, 63; Linfocitos, 24; Monocitos, 4. Proteínas totales, 57; Serinas, 48 grs. %; Globulinas, 9; Coeficiente S/G, 5,3; Coeficiente G/S, 0,18. Hemoglobina, 90 %. Valor globular, 1,20. Van Slyke: Orina por minuto, 0,9 cc. Urea en orina, 14 grs. Urea en sangre, 0,49 grs. Limpieza de orina, 27 cc.

Orina: Albúmina, glucosa, pigmentos, urobilina y sales: Negativos. Cloruros, 14 grs. % Porfobilinógeno: Negativo. Sedimento urinario: Abundantes células epiteliales de descamación. Algún cristal de sulfato y oxalato de calcio.

Porfirinas en orina: Se han practicado determinaciones seriadas durante casi un año. Una de dichas determinaciones da el siguiente resultado: Coproporfirina, 99 gammas por mil. Uroporfirina, 1,9 miligramos por mil.

En una ocasión se practicó el examen de porfirinas antes y después de la exposición a 10 minutos de rayos ultravioleta (área de 80 cms. cuadrados). El resultado fué el siguiente: Antes de la exposición, 4 mgrs. de porfirinas totales. A las 24 horas, 16 mgrs. de porfirinas totales (por mil).

Las determinaciones en el transcurso del año que este enfermo ha estado en observación, acusan una disminución notable de la uroporfirina urinaria correspondiendo con los períodos de mejoría de su afección cutánea.

Las pruebas de sensibilidad a la luz no demuestran ninguna especial sensibilidad a distintas longitudes de onda (Dr. GUIX MELCIOR). El examen endocrino no demostró ninguna alteración especial (Metabolismo basal + 12 %). No existían parásitos intestinales en las heces. La resistencia capilar en antebrazos era de 180 mm. de Hg. Después de su ingreso en el Servicio y en el transcurso del año en que ha estado sometido a observación una vez dado de alta, han aparecido en múltiples ocasiones en el dorso de las manos, lesiones ampollas de tamaños variados (de un guisante a una avellana) y de contenido seroso. También aparecieron las lesiones costrosas de la cara. Todas ellas se impetiginizaron en ocasiones. Tratado con cura tópica antiséptica y terapéutica interna a base de extracto hepático con ácido fólico, ácido nicotínico, ácido fosfórico, calcio y ácido pantoténico, así como con dieta aporfirinúrica y de protección hepática y como es natural, supresión absoluta del alcohol, mejoran notablemente las lesiones, dándose de alta al enfermo completamente curado, persistiendo únicamente una ligera tendencia a la erosión de la piel de las manos después de pequeños traumatismos. En la primavera actual ha tenido un nuevo brote de lesiones ampollas de cara y manos, aunque evidentemente, mucho más discreto que los que motivaron su ingreso. Se han repetido también en varias ocasiones las crisis algícas abdominales.

El examen de porfirinas en la orina de su hija sordomuda, dió un resultado negativo.

Comentario. — Este enfermo presenta características intermedias entre el hydroa y el cuadro descrito anteriormente. En efecto, al lado de las típicas y características lesiones ampollas desencadenadas por los traumas mínimos y por la luz (en este caso con signo de Nikolsky positivo), y la pigmentación difusa de partes descubiertas, nos encontramos con otro tipo de lesiones vesiculosas o ampollas de evolución necrótica y que dejan cicatrices, mínimas si se quiere, pero cicatrices al fin y que pueden homologarse perfectamente a la del hydroa. En este enfermo hallamos también sintomatología neurológica, muy atenuada, y claros síntomas abdominales en forma de cólicos dolorosos, de duración variable.

Casos muy parecidos a este enfermo han sido publicados entre otros por URBACH y BLÖCH⁶, uno de ellos (caso núm. II) con marcada sintomatología abdominal y de vejiga urinaria; por RADAELI⁸²; por BODE⁸⁷, y por HERNANDO¹²⁰.

Entre estas porfirias con sintomatología *intermediaria* cutáneo-visceral, deberíamos incluir también algunos exteriorizados por episodios de desensibilización lumínica aguda. Los fenómenos cutáneos en tales casos consisten, por lo general, en erupciones limitadas a las regiones habitualmente descubiertas o incluso a las irradiadas de una forma accidental, excepcionalmente extendidas a piel de otras regiones y mucosas (caso THOMAS⁹¹), con gran aparato sintomatológico, de tipo eritematoso, eritemato vesiculoso, eritemato ampolloso, o incluso en forma de placas recordando el edema angioneurótico. La intensidad de tales lesiones corre parejas, habitualmente, con la duración de la insolación. En ocasiones se acompañan de síntomas generales importantes (fiebre, malestar general, cefaleas). En otros casos sólo existen las molestias que dimanen del edema regional que ocasionan.

La prueba de que estos episodios agudos representan en ocasiones las manifestaciones de una porfiria hasta entonces latente, la tenemos en el ejemplo siguiente:

Observación núm. III.

Ficha Policlínica núm. 6.242. Biopsia núm. 1.272. Fotografía núm. 3.677 (17-III-50),

F. I. P., 28 años, varón. Sin antecedentes familiares ni fisiológicos anormales. Cuenta que a los 24 años y mientras prestaba el Servicio militar, aparece erupción localizada a partes descubiertas (manos, antebrazos, cara y pequeña zona del tercio inferior de las piernas que dejaba al descubierto los pantalones del uniforme. Según el enfermo, la erupción cutánea fué consecutiva a la ingestión de pescado en malas condiciones (al parecer hubo 35 casos análogos en el cuartel). Esta erupción se caracterizaba por hinchazón, enrojecimiento y prurito de las partes afectas. Con el tratamiento administrado mejora la erupción, sobre todo en lo que se refiere a los brazos y piernas. La erupción persiste durante más tiempo en la cara, y a los 8 ó 10 días de iniciado el cuadro aparecen granos en ambas mejillas, nuca y cuello. Estos granos, que dejan salir abundante pus a la expresión, fueron diagnosticados de acné conglobata y tratados durante seis meses con diversas curas tópicas y abundante tratamiento interno (yoduros, sulfamidas, foliculina, etc.), curando totalmente después de este tiempo. Una de las terapéuticas aplicadas para este proceso fué la irradiación con ultravioleta. Al parecer, estas irradiaciones dieron lugar a un acentuado eritema y descamación de la piel. Las exposiciones llegaron a una duración de doce minutos. Una vez curado el proceso, le fué recomendado que evitara en lo posible la luz solar.

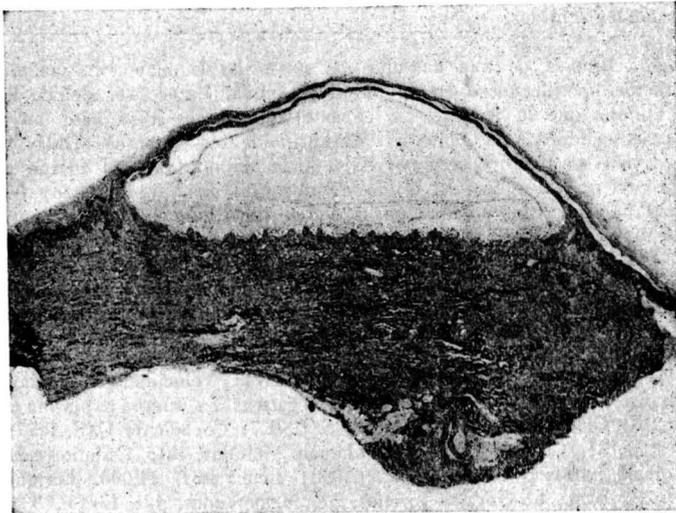
Enfermedad actual. — Hace unos dos años nota el paciente astenia, anorexia, malestar general y coloración amarillenta de la piel. Visitado por un facultativo es diagnosticado de hepatitis y gastritis. Tratado con extractos hepáticos, coleréticos, colagogos, calcio, etc., cura a las pocas semanas. Pasó un año sin trastornos de ninguna clase y al cabo de este tiempo se repite el cuadro sintomático anteriormente descrito, aunque con la coloración de la piel menos amarilla y con sensación nauseosa frecuente y, siendo diagnosticado de ictericia catarral, se trata con régimen, glucosa, extractos hepáticos, urotropina, etc., curando al cabo de poco tiempo.

En julio de 1949 nota astenia, anorexia y dolor difuso en ambos hipocondrios, así como ligera febrícula. El dolor, en ocasiones muy acentuado, persiste durante varios días y debido a ello se le practica exploración radiológica del aparato digestivo. Después de la misma y con el

diagnóstico de gastritis, se trata con vacuna colibacilar, remitiendo la sintomatología en pocos días.

Tanto durante el episodio digestivo diagnosticado de gastritis como en los subsiguientes trastornos abdominales, el enfermo notó que la orina emitida tenía coloración rojiza, hasta el punto de que en algunas ocasiones llegaba a adquirir el color de café. Esta sintomatología urinaria persistía e incluso se presentó más acentuada en el curso del cuadro diagnosticado de gastritis.

A los pocos días del último trastorno digestivo aparecen lesiones eritematocostrosas en región perioral, por lo que consulta a un dermatólogo que le receta vitaminas A, C, P y extractos hepáticos. El mismo día que inició el tratamiento indicado el enfermo fué a la playa, donde estuvo unas dos horas expuesto al sol. Al día siguiente aparece intensísima erupción ampollosa localizada en cara, brazos, antebrazos y espalda. Visitado por un facultativo y después de recuento leucocitario y examen citológico de líquido de ampollas, es tratado con terapéu-



Microfotografía correspondiente a la biopsia X. V. núm. 1.405 que recayó sobre una ampolla tensa del dorso de la mano izquierda, del enfermo de la observación 2.

Ampolla subepidérmica, de contenido seno-fibrinoso, cuyo techo está constituido por la totalidad de la epidermis, y base integrada por las papilas dérmicas puestas al descubierto por el arranque epidérmico.

Sin alteraciones epiteliales.

Congestión y edema, muy notables.

A nivel del cuerpo papilar se aprecian, además, algunos infiltrados perivasculares.

tica tópica y medicación general, mejorando el enfermo lentamente, pero desde entonces nota la aparición espontánea de lesiones ampollosas en dorso de las manos y cara, así como en ambos antebrazos. Por esta causa ha efectuado varios tratamientos sin resultados apreciables.

Estado actual: Se trata de un enfermo de hábito asténico, bien nutrido, muy nervioso, temperamento cooperativo y buen desarrollo físico. En la cara, espalda y ambos brazos se aprecian numerosas efélides, la piel en general está ligeramente hiperpigmentada y en la cara adopta una tonalidad ligeramente cobriza.

En ambas mejillas y en la porción superior de las caras laterales del cuello se aprecian abundantes cicatrices deprimidas, restos del proceso supurado mencionado en la historia clínica. En la espalda y ambos brazos y antebrazos se observan lesiones cicatriciales, la mayor parte de forma redondeada y de un tamaño variable entre una cabeza de alfiler y un guisante, con piel ligeramente atrófica y acrómica. En ambos antebrazos y mayormente acusadas en

codos y en algunos puntos confluentes, lesiones residuales, según el enfermo, de lesiones ampollas previas. Algunas de ellas se hallan recubiertas por costras melicéricas poco adherentes. En borde cubital de mano derecha se observa una pequeña ampolla, de forma redondeada, tensa, de unos milímetros de diámetro y con contenido líquido incoloro. En el dorso de ambas manos se aprecian algunos granos de milium.

En cara y región perioral se aprecian algunas lesiones maculosas parecidas a las de los antebrazos y recubiertas, algunas de ellas, por costras melicéricas.

El signo de Nikolsky es negativo. Las mucosas no presentan alteraciones especiales. El vello y pelo son normales en abundancia y conformación. No existen adenopatías palpables.

Aparatos respiratorio y circulatorio: Normales. El informe de *digestología* nos indica que el enfermo no presenta ningún trastorno hepático ni gastrointestinal demostrable actualmente.

La dentadura no presenta caries apreciables. En los incisivos superiores existen discretos veteados arciformes de color marrón.

Aparatos génito urinario y sistemas nervioso y locomotor: Normales. No existen trastornos en órganos de los sentidos.

Histopatología: Biopsia de una ampolla del dorso de la mano. La ampolla se halla en fase de regeneración epitelizándose en su pared profunda. Parece ser debida a arrancamiento epidérmico. El epitelio que la recubre, así como el que surge en su base, no presenta alteraciones morfológicas celulares. Su contenido es fibrinoide, con escasas células y linucleadas y mononucleadas. Existe un ligero edema por bajo de la ampolla y en el cuerpo papilar y corion superficial de la piel que la rodea. El tejido elástico está disminuido y muy fragmentado. Las bandas colágenas han perdido, muchas de ellas, su fibrilación normal y apetencias tintóreas corrientes, presentándose como haces hialinizados que toman con menor intensidad sus colorantes propios. Existe asimismo una capilaritis en el cuerpo papilar. Los capilares proliferan en su endotelio, y se rodean de un manguito infiltrativo mononuclear y linfocitario, no muy intenso, pero bien aparente. Los filetes nerviosos superficiales muestran francas alteraciones esclerosas endoneurales, con disminución del número de axones que deberían contener.

Exámenes de Laboratorio: Serología lues: Negativa; Velocidad de sedimentación globular, 5-11; Katz, 5,5; Formol y lactogelificación, negativas en suero y plasma. Proteínas totales, 57; Serinas, 36; Globulinas, 21; Coeficiente S/C, 1,7; Coeficiente G/S, 0,55; Weltmann, 4; Viscosidad suero, 1,73; Takata: negativo. Volumen globular, 40; Cadmio-reacción: negativa; Curva de glucemia, normal; Hematíes, 3.592.000; Leucocitos, 11.000. Fórmula leucocitaria: Eos., 10; Basof., 2; Bast., 6; Formas jóvenes, 3; Segmentados, 48; Linfo., 33; Monocitos, 4; Hb., 90 %; Bilirrubina, 0,20 u. van den Bergh; albúmina, glucosa, urobilina, pigmentos y sales biliares en orina: Negativos. Resistencia capilar, 120 mm. de Hg.

Se le practicaron diversas pruebas epicutáneas con varias sustancias a las diluciones y en vehículos apropiados para las pruebas de contacto. Dieron intensa reacción (con necrosis) el pineno y el alquitrán de hulla.

Las pruebas de sensibilidad a la luz (Dr. GUIX MELCIOR) no permitieron apreciar sensibilidad especial a ninguna longitud de onda (pruebas en piel de la espalda).

Se le practicaron varias determinaciones de porfirinas en orina, alguna de ellas con resultado negativo; en otros casos con resultados francamente anormales. Uno de los resultados es el siguiente: Uroporfirina, 2 mgrs. Coproporfirina, 80 gammas. En otra ocasión la uroporfirina era de 9 miligramos (Orina de 24 horas). El porfobilinógeno, repetidamente negativo.

Curso: Durante la estancia del enfermo en la clínica fueron apareciendo lesiones ampollas, desencadenadas principalmente por los pequeños traumatismos. Tratado con ácido nicotínico, extractos hepáticos, ácido fosfórico y régimen aporfirinúrico, fué dado de alta, libre de molestias y sin ninguna lesión cutánea aparente.

Comentario. — Se trata de un enfermo sin antecedentes patológicos especiales, ni etilismo en sus conmemorativos, que debido a una intoxicación alimenticia presenta un cuadro de sensibilización aguda a la luz y más tarde se muestra hipersensible a los rayos ultravioleta. Posteriormente hace un cuadro de hepatitis, que se repite al cabo de un año. Más tarde

ofrece un episodio de dolores abdominales de tipo cólico con emisión de orinas pigmentadas. A los pocos días de este último cuadro se presenta una erupción ampollosa de partes descubiertas después de una exposición al sol. Cede éste y el enfermo inicia un cuadro clínico de porfiria crónica consistente en la aparición de ampollas en manos y antebrazos, principalmente después de traumatismos ligeros. Las porfirinas en la orina dieron resultados francamente anormales. En este paciente, además de la fotosensibilización aguda, manifiesta en dos ocasiones distintas, una de ellas de tipo eczematiforme y en la otra con un cuadro cutáneo eritematoampollosa, encontramos igualmente la sintomatología abdominal y la lesión hepática previa, es este caso recurrente también característica de este tipo de afecciones. Finalmente asistimos a su transformación paulatina en el síndrome citado anteriormente como porfiria erosiva, ampollar y pigmentaria. Estos episodios de sensibilización aguda existen también en un enfermo de BRUNSTING y MASON²¹, en el caso de KUSKE⁸³, en el de GRAY y colaboradores⁹² y en el de THOMAS⁹¹. Al remitir la crisis aguda, la enfermedad puede evolucionar crónicamente, según el tipo de porfiria erosiva, ampollar y pigmentaria, como en el paciente antes historiado, cronicidad de evolución que puede verse bruscamente interrumpida por episodios agudos de sensibilización (caso de KUSKE⁸³ y finalmente, en otras ocasiones, podría pasar a un estado latente. Análogamente la porfiria intermediaria puede manifestarse como una simple fotosensibilización crónica con sintomatología diferente. Como ejemplo de ello exponemos a continuación la siguiente historia clínica:

Observación núm. IV (21-VII-49).

Ficha clínica núm. 159. Fotografías núm. 3.836.

F. F. F., varón, 31 años. Como conmemorativos de interés cuenta el enfermo que su madre padece cólicos hepáticos frecuentes Estreñido habitual. No bebedor. A los 17 años ictericia que le dura quince días. Paludismo a los 23 años. Sin otros antecedentes de interés.

A los 12-13 años empieza a notar la aparición de enrojecimiento y granitos pruritosos limitados a las partes descubiertas, que aparecían después de la exposición a la luz del sol durante media hora. Esta erupción desaparecía al poco rato en casos de irradiación poco prolongada, pero en aquellas ocasiones que la exposición a la luz solar duraba más de media hora, aquejaba una sensación de quemadura tan intensa en las partes afectas que incluso le molestaba la luz eléctrica.

En vista de ello el paciente optó por substraerse en lo posible de los rayos solares. Durante el Servicio militar el enfermo estuvo destinado a África. Durante una época bastante prolongada (unos 6 meses) el paciente notó mejoría de su afección cutánea, resistiendo la insolación durante unas horas, pero después de haber pasado el paludismo, se repiten los síntomas cutáneos y de una forma extraordinariamente acusada, edematizándose notablemente los puntos irradiados, enrojeciendo y ocasionándole molestias insoportables después de una exposición al sol de escasa duración. La erupción se resolvía espontáneamente en pocos días, desapareciendo el edema y quedando un enrojecimiento de las zonas afectadas, sin descamación ni pigmentación consecutivas. A los pocos meses se presentó ligera mejoría, soportando el paciente

la luz solar con bastantes menos molestias. En la actualidad sólo se presentan en cara, antebrazos y dorso de las manos.

Las alteraciones cutáneas no van acompañadas de fenómenos generales. Solamente en alguna ocasión la erupción va seguida de ligeras cefaleas. En repetidas ocasiones ha comprobado el enfermo la emisión de orina de coloración rojiza.

Desde hace unos años, y más acentuadamente en estos últimos meses, nota el paciente una sensación dolorosa, de tipo constrictivo, localizada en epigastrio y que a veces se propaga a ambos hipocondrios. Se presenta sin relación con las comidas y calma al parecer, aunque no siempre, con la ingesta. La duración de este dolor es aproximadamente de una hora. No tiene características estacionales.

Exploración: Piel y mucosas: La cara presenta un tinte morenuzco, aceitinado y algo bri-



Fig. 4. — Observación número 4

Se aprecian en la fotografía las pequeñas cicatrices que recuerdan las del acné necrótico, localizadas en cola de ceja y región parietal. Obsérvese, asimismo, la acentuación de los pliegues normales visible en la cara lateral de la nariz.

llante. El aspecto de la piel, en esta región, presenta características anormales muy peculiares. Existe un empastamiento difuso con acentuación notable de los pliegues normales y con formación de arrugas, notablemente acusadas en dorso de nariz, en donde se aprecian dos pliegues que se dirigen oblicuamente desde el ángulo interno de cada ojo hasta punta de la nariz. En el dorso de ésta se aprecian numerosas depresiones puntiformes, correspondientes a cicatrices de viruela, que según el enfermo, padeció en la infancia. En región interiliar existe un acentuado aumento de las arrugas habituales. La piel de la cara, a pesar de dar la impresión de empastamiento, es sumamente hipotónica al tacto.

Por encima de ambas cejas y localizadas principalmente en las sienes, se aprecian escasas lesiones (6 ó 7 en cada lado), consistentes en costras angastadas en depresiones crateriformes.

Estas costras, del tamaño de una cabeza de alfiler, recuerdan, en gran manera, las del acné necrótico. Al lado de estas lesiones recientes, se aprecian cicatriculas puntiformes, deprimidas, de fondo blanquecino. Según el enfermo, estas lesiones aparecen sin sensación subjetiva alguna y curan en pocos días, dejando, como residuo, las cicatrices antedichas.

En dorso de manos, muñecas y antebrazos hasta su tercio superior, y principalmente acusado en su cara de extensión, la piel aparece de un tinte morenuzco amarillento. Además de ello se aprecia una notable exageración de los pliegues y surcos normales que da lugar a un cuadrulado de la piel que recuerda la liquenificación. La piel aparece dura e infiltrada al tacto, con pérdida de su elasticidad normal. En las eminencias que forman las articulaciones metacarpo-falángicas, la piel adopta un aspecto casi verrugoso. En dorso de ambas manos se aprecian discretas erosiones redondeadas que, según el enfermo, son consecuencia de pequeños golpes sufridos en el trabajo habitual. Existe, pues, una clara vulnerabilidad de la epidermis frente a los traumas físicos. El signo de Nikolsky es negativo.

Tanto las lesiones de la cara y cuello, como las de los antebrazos, quedan estrictamente limitadas a las zonas de piel descubiertas. Resto normal.

Anejos cutáneos: Escaso desarrollo piloso. En la barba, principalmente, existen zonas peloides. El pelo es de coloración castaño. Las uñas aparecen ligeramente engrosadas y abombadas.

Ligero engrosamiento de los ganglios correspondientes a los territorios cervicales, axilares y epitrocleares.

Aparatos circulatorio y respiratorio: Normales.

El sistema nervioso no dió lugar a la observación de ninguna anomalía después de una exploración detenida.

Amígdalas crípticas con caseum a la expresión.

Aparato digestivo: No se aprecian alteraciones a la exploración física y radiológica. Las molestias que aqueja el enfermo deben interpretarse como dependientes de su afección metabólica.

Laboratorio: Serología lues: Negativa. Vel. sedimentación globular, a la hora 7 mm., a las 24 horas 62 mm. Volumen globular, 40. Proteínas totales suero, 80,6 grs. %. Viscosidad suero, 1,8. Índice serinas/globulinas, 56/46 %. Formol gelificación: negativa. Lactogelificación: negativa. Takata-Ara: negativa. Weltmann, 7. Colesterinemia, 0,90 grs. %. Colesterol: negativa. Bilirrubinemia, 0,30 u. van den Bergh, reacción retardada. Cadmio reacción: negativa.

Hematies, 4,048.000 mm.³ Leucocitos, 6.000. Hemoglobina, 92 %. Valor globular, 1,1. La fórmula leucocitaria era de: Eosinof., 6; Basóf., 0. Formas jóvenes, 1. Núcleo en bastón, 0. Segmentados, 62. Linfocitos, 29. Monocitos, 2.

El examen de jugo gástrico daba los siguientes resultados: CIH libre, 0,2,044-2,810, CIH total, 0,876-2,432-3,102.

En la orina albúmina, glucosa, urobilina, pigmentos y sales: Negativos. El sedimento, muy escaso, contenía cristales de oxalato cálcico y algún hematíe.

Practicados los tests de sensibilidad cutánea frente a distintas longitudes de onda, habiendo trabajado con luz desde 11.000 Å hasta 2.800 Å, ultravioleta no visible, se observó una sensibilidad no muy marcada pero que dió lugar a un eritema bastante persistente a una longitud de onda de 4.000 Å-3.500 Å, que pertenece a la zona comprendida entre luz visible (inicio de la luz cromática) y ultravioletas de gran longitud de onda. Los efectos empiezan a ser visibles sobre la piel a partir de un tiempo de 6,5 minutos, lo que dada la intensidad del aparato empleado, no representa una sensibilidad extremadamente acusada, pero sí digna de tenerse en cuenta (informe del Dr. GUIX MELCIOR).

El examen de *porfirinas* en orina dió el siguiente resultado: Coproporfirina, 120 gammas por mil. Uroporfirina, 6 miligramos por mil. Se ha practicado en repetidas ocasiones el examen de porfirinas en orina con resultados variables, pero siempre anómalo.

Digno de tener en cuenta es el hecho de que este enfermo, al igual que la observación número II, tiene un hijo sordomudo. Examinada la orina de este último se apreciaron en su orina cantidades de porfirina notablemente anormales.

En este paciente fueron ensayados numerosos antisolares (esculina, quinina, cloruro de cobre, ácido tánico, ácido paraaminobenzoico, salol, etc.) sin que localmente se manifestase una acción protectora digna de señalarse.

El tratamiento de este enfermo efectuado con ácido fólico, extractos hepáticos, ácido nicotínico, antihistamínicos, dieta aporfirinúrica, calcio, ácido fosfórico, etc., no ha dado lugar a una mejoría sensible.

Este paciente presenta una sintomatología intermediaria entre los cuadros clínicos descritos en los anteriores enfermos, ya que en él se aprecia también la vulnerabilidad epidérmica frente a los traumatismos y una fotosensibilización crónica a la luz, manifestada por la liquenificación, eritema y enrojecimiento de las partes descubiertas. Asimismo conlleva episodios digestivos y antecedentes de ictericia. En este enfermo existe igualmente un síntoma cutáneo que hicieron notar BRUNSTING y MASSON²¹ BORDA y CAMPINS¹⁹ y el cual es el aspecto de la piel, que presenta marcada acentuación de pliegues y surcos que dibujan cuadriláteros y que adopta una coloración amarillenta (elastosis senil, cutis romboidalis). Este síntoma es, pues, otro de los que pueden presentarse en este tipo de porfirias.

La posibilidad de que existan casos de porfiria manifestada exclusivamente por sintomatología parecida se ve confirmada con la revisión de la literatura; y así vemos que se han publicado varios casos de porfiria con el nombre de eczema solar, lucitis, dermatitis de partes descubiertas (PICK⁹³, GOECKERMAN, OSTERBERG y SHEARD⁹⁴, TEMPLETON y LUNDSFORD⁹⁵, MALLINCRODT-HAUPT⁷). A veces con sintomatología mixta (con lesiones eczematiformes y ampollosas debidas a los traumatismos: caso II de BORDA y CAMPINS¹⁹, caso THOMAS⁹¹). Incluso con sintomatología abdominal asociada (TZANK y SIDI ALBAHARY⁶⁷, TEMPLETON y LUNDSFORD⁹⁵, THOMAS⁹¹). Por lo tanto vemos como también puede existir en esta afección sintomatología de tipo eczema y su equivalente, en grado menor, la liquenificación y el prurito que constituiría lo que se denomina el summer prurigo. Recordamos aquí que URBACH⁶ ha descrito un síndrome caracterizado por disbacteriosis, hepatopatía, porfirinas aumentadas en heces y dermatosis de tipo lumínico, con enrojecimiento, lesiones eczematiformes, papulosas, pigmentación pelagroides difusa y en ocasiones infiltración cutánea. Este síndrome, por ser muy polimorfo y poco definido (el autor incluye en el mismo pelagras y lupus eritematosos), merece un estudio más detenido para incluirlo, una vez revisado debidamente, en este grupo de porfirias.

Otro síntoma cutáneo de interés que debemos resaltar es la posibilidad de que la porfiria se manifieste en forma de lesiones umbilicadas de hydroa en miniatura, recordando el acné necrótico.

En efecto, en el paciente de la historia núm. III y como ya hemos indicado, existían lesiones puntiformes en la frente y en la cola de cejas, que morfológicamente era imposible distinguir del más clásico acné necrótico. Si recordamos que se han publicado casos de este tipo de acné transcurriendo con porfirinuria concomitante, vemos que es posible que alguno de estos pacientes corresponda al cuadro de las porfirias de aparición tardía.

Finalmente debemos recordar que en este tipo de enfermos se ha

mencionado la congestión conjuntival y la onicopatía, así como la formación de queloides y de zonas esclerodermiformes (GOTTRON y ELLINGER⁸¹, KREIBICH⁷⁸, ROMKE⁹⁶, ROTNES⁹⁷, GRECO y CAPURRO⁹⁸).

Un punto que interesa aquí recalcar es la posibilidad, en las porfirias crónicas o intermedias, del desencadenamiento de las lesiones porfíricas cutáneas por causas tóxicas, posibilidad que hasta ahora se había considerado exclusiva de las porfirias agudas.

En la casuística proporcionada por la revisión de la literatura encontramos el caso de GOTTRON y ELLINGER⁸¹, cuyos síntomas cutáneos aparecieron después de la ingestión de una fuerte dosis de Veramón contra un dolor de muelas, el de HAXHAUSEN⁹⁹, en el que la ingestión de luminal precipitó el brote ampollosa, pigmentación de partes descubiertas e hipertrichosis, y el de STREMPER¹⁰⁰, con sintomatología cutánea muy grave después de envenenamiento con gas fosgeno.

Otro caso curioso es el publicado por BLUM, BERKELEY y TEMPLETON¹⁰¹, desencadenado por la administración de Photodin (hematoporfirina). A las nueve semanas y después de un baño de sol, aparecieron graves síntomas cutáneos (gran eritema, lesiones ampollosas y más tarde pigmentación). Seis semanas más tarde todavía podían ser provocados estos síntomas por la exposición al sol, cuando en individuos normales sólo aparece esta sintomatología después de la inyección intracutánea y no subcutánea y sólo dura unas semanas la posibilidad de su provocación. En este caso, desgraciadamente, no se practicó el examen urinario. Un ejemplo de porfiria desencadenada por un tóxico (salvarsán) comparable a aquellos casos publicados de porfiria aguda, puesta en evidencia por esta sustancia (D. BRAGUE)³⁸ y atribuidos a hemolisis y porfirinosis subsiguiente, es la historia que detallamos a continuación.

Observación núm. V. Ficha Policlínica núm. 419 (21-II-49).

P. V. B., varón, de 29 años, minero-barbero. Sin antecedentes familiares de interés.

Poco bebedor. Resto de antecedentes sin interés.

Como *antecedentes patológicos notables* cuenta que hace 10 años tuvo una ulceración en genitales, indolora y sin adenopatía inguinal, que fué cauterizada sin otro tratamiento local o general. A los 3-4 meses aparecen una serie de manchas por el cuerpo y brazos y lesiones costrosas en cuero cabelludo. Le administraron, sin serología previa, tres inyecciones de Neo. Incorporado al Ejército se le practica serología resultando fuertemente positiva. Después de ello recibe el enfermo, y en el transcurso de dos años, un total de 10-12 series de Neo y Bismuto con dosis de 0,60 grs. bisemanal y un total por serie de 7-8 grs. En conjunto el enfermo indica que ha tomado 51 grs. de Neo.

Durante este tiempo se le practicaron unas 10-12 serologías todas ellas negativas, a excepción de las dos primeras.

Enfermedad actual: Cuando llevaba unas 6 ó 7 series arsenobismúticas, notó que los roces acacidos en el dorso de las manos provocaban con suma facilidad el desprendimiento de la epidermis, dejando una superficie erosiva que rezumaba un líquido mezclado con sangre. Estas pérdidas de substancia cicatrizaban muy lentamente, tardando a veces más de un mes en hacerlo, a pesar de su escasa extensión. A su vez, en otras ocasiones, inmediatamente después

de un pequeño traumatismo, aparecían elementos flictenulares de tamaños variables, entre una punta de alfiler y un guisante.

Hace notar que los traumatismos tangenciales provocaban erosiones, en cambio los directos originaban los elementos ampollosos aparecidos después del trauma. En raras ocasiones las ampollas habían alcanzado el tamaño de un huevo de paloma. Los brotes ampollosos tenían claramente una predilección estival. Estos fenómenos, discretos en un principio y localizados exclusivamente en manos, se han ido extendiendo en estos últimos tiempos a antebrazos y codos y actualmente a dorso de ambos pies, presentándose merced a traumas cada vez de menor intensidad.

Igualmente cuenta que desde hace 5-6 años aparecen en dorso de ambas manos y en los puntos cicatrizados correspondientes a antiguas lesiones, elementos de color blanquecino parecidos a granos de mijo.

Exploración: En dorso de ambas manos, sobre todo en la derecha, en dorso de los dedos, se aprecian elementos costrosos del tamaño de una moneda de cinco céntimos correspondientes, según manifiesta el enfermo, a superficies denudadas por traumatismos. Profusamente distribuidas por dorso de manos y dedos, elementos maculares eritemato-pigmentarios de color parduzco, irregularmente circulares, de 1 a 2 cm. de diámetro o algo mayores. Estas lesiones cicatriciales no tienen, a simple vista, aspecto atrófico y conservan el vello normal de la región correspondiente. Son extremadamente numerosas, confluyendo en algunos puntos hasta alcanzar áreas de unos 10 cm. Son particularmente numerosas en el dorso de las manos y muñecas. En la misma región se aprecian numerosos elementos de milium diseminados sobre las máculas cicatriciales. No existe signo de Nikolsky, pero arañando con alguna fuerza la piel del antebrazo, se desprende la epidermis con cierta facilidad, dejando al descubierto una superficie blanquecina que se recubre rápidamente de una exudación serosa.

La piel de antebrazos y cara tiene una tonalidad morena bastante acusada y un leve eritema de fondo.

En extremidades inferiores en dorso de los pies y tercio inferior de la pierna, algunos elementos análogos a los descritos en las manos. Anejos normales. No existe pilosidad excesiva. En la cara elementos de acné juvenil.

Aparato circulatorio, respiratorio y digestivo: Normales. No existen transtornos evidentes en sistema nervioso.

Datos de Laboratorio: Sangre: Serología lues: Negativa. Hematíes, 3.680.000 Leucocitos, 5.200. Plaquetas, 217.000. Fórmula: Eosinófilos, 2; Basófilos, 0; Formas jóvenes, 5; Bandas, 0; Segmentados, 49; Linfocitos, 44; Monocitos, 1; Velocidad de sedimentación globular: a la hora 2 mm., a las 24 horas 50 mm. Volumen globular, 43,2. Proteínas en sangre, 72. Índice S/C, 45-55. G/S, 0,30. Viscosidad del suero, 1,73. Formol y lactogelificación, negativos en suero y plasma. Takata-Ara, negativo. Weltmann, 7,50. Cadmio, reacción negativa. Glicemia en ayunas, 1,10. Calcemia, 0,106 gr. por mil. Fosfatemia, 3,5 mgrs %.

Porfirinas totales: 540 gammas por mil.

Resumiendo: Se trata de un paciente sin antecedentes de etilismo o afección hepática anterior, que contrae una lues. Tratado con dosis totales considerables de Neo-Salvarsán y Bismuto, presenta un síndrome parecido a la epidermolisis ampollosa y se encuentran en su orina cantidades patológicas de porfirina. Dado que su sífilis estaba ya suficientemente tratada cuando aparecieron los síntomas cutáneos, es lógico atribuir al medicamento una acción desencadenante parecida a la que hemos señalado para las porfirias agudas.

Esta posibilidad, de que las porfirias se pongan en evidencia por la acción de sustancias tóxicas, interesa en clínica, ya que existen varios medicamentos (uno de los más corrientes, las sulfamidas) que provocan

erupciones de partes descubiertas. En todas ellas es, pues, interesante la comprobación exacta de porfirinas y porfobilinógeno en orina para descartar el papel de estas sustancias en el mecanismo de esta fotosensibilización y sobre todo para el diagnóstico de una porfiria latente.

Como resumen podemos, pues, decir que las porfirias crónicas pueden manifestarse por síntomas viscerales, urinarios y cutáneos, éstos últimos caracterizados por reacciones de hipersensibilidad aguda o solapada a la luz, junto con fenómenos defensivos o degenerativos de la piel y sus anejos frente al insulto lumínico, unido todo ello, en muchos casos, a una labilidad de la epidermis en relación con los traumatismos mecánicos o físicos. Todo este conjunto sindrómico puede manifestarse conjuntamente en un mismo enfermo o sólo de manera incompleta y diversa, dando lugar a cuadros clínicos de diagnóstico dificultoso.

Además de estos síntomas cutáneos, abdominales y nerviosos propios de las porfirias y bien conocidos, en este grupo de pacientes pueden existir *otros síntomas de tipo general*, si bien en la mayor parte de los casos no se presentan. En ocasiones existe astenia, debilidad, psicolabilidad y desgana para el trabajo, diarreas y otros trastornos digestivos. Ahora bien, como veremos más tarde, muchos de estos pacientes son alcohólicos inveterados y padecen una afección hepática ya subclínica y demostrable con las pruebas de insuficiencia hepática o incluso manifestada clínicamente por una cirrosis. En estos casos se explican, pues, estos síntomas por la hepatopatía que, como es natural, presentará además la sintomatología propia de la misma (aumento de volumen del hígado, etc.).

Como síntomas satélites se ha descrito el *hipertiroidismo*, a veces con valores de metabolismo basal elevado hasta 40 % (SELLEI¹⁰², WENDELBERG y KLEIN¹⁰³). En ocasiones síntomas clínicos de tirotoxicosis (temblor, adelgazamiento, labilidad psíquica) sin correspondencia en la determinación del metabolismo basal, ya que éste daba valores normales (SZODORAY y SÜMEGI)⁸.

Otros síntomas concomitantes mencionados en las historias clínicas han sido los trastornos menstruales, decalcificaciones (BORDA)¹⁹, diabetes (URBACH y BLOCH⁶, BORDA) y discreta hiperglobulia (BORDA)¹⁹.

La constipación anotada en numerosas historias puede considerarse, en muchos casos, como síntoma propio de las porfirias.

Parece ser que el embarazo agrava la sintomatología, así LIMAS, SOLOMÓN y FIGGE¹⁰⁴ publican un caso (descrito anteriormente por TAYLOR y colaboradores) en una embarazada a la que se propuso el aborto por la posible influencia en el pronóstico de la enfermedad. Durante la gestación hubo una clara reactivación de las lesiones, pero la enferma pudo dar a

luz un feto aparentemente sano que eliminó porfirinas durante los tres primeros días después de su nacimiento.

Anatomía patológica. — El tipo de lesiones encontrado varía, como es natural, con el síntoma clínico analizado. Como alteraciones genéricas a las que se les han atribuido valor diagnóstico, indicaremos: aumento de la melanina, así como alteración y destrucción de las fibras elásticas y colágena y disminución del número de capilares, folículos pilosos y glándulas sebáceas (CERUTTI⁴, WENDLEBERGER y KLEIN¹⁰³, GOTTRON y ELLINGER⁸¹, BRUNSTING y MASSON²¹ y otros). En cambio, URBACH⁶ no encuentra alteración específica. Tampoco SZODORAY y SÜMEGI⁸ hallan alteraciones importantes, a excepción de las lesiones degenerativas presentes en las partes descubiertas y que aparecen con relativa frecuencia.

No se ha podido encontrar fluorescencia en los cortes de la piel.

Los hallazgos histológicos de BORDA¹⁹ son variados según los enfermos y van desde la vasodilatación simple y edema conjuntival, hasta alteraciones profundas del tejido elástico y estructura dérmica. En las ampollas los despegamientos se hicieron tanto a nivel del límite dermoepidérmico como en pleno cuerpo mucoso de Malpigio.

HOERBURGER y SCHULZE¹⁰⁵ han autopsiado un caso no encontrando ninguna lesión específica, pero como datos que merecen ser recogidos hallan una cirrosis hepática por alcoholismo, lesiones espondilósicas y hem siderosis generalizada. En los huesos sólo se presentaba fluorescencia en las zonas espondilósicas, siendo negativa la prueba en los demás. Se encontraron agregados de porfirinas en hígado y discretos acúmulos en el riñón.

Datos de laboratorio: En la orina coloreada rojizo-oscuro se suelen hallar cantidades variables de porfirinas. La cantidad de las mismas depende de las fases de actividad o latencia de la afección, así como de diversos factores externos, como por ejemplo la exposición lumínica, alimentos ingeridos, etc. (gran aumento de excreción, con la exposición al sol, en nuestro caso número I).

En determinados pacientes y en ciertas ocasiones no existe el color anormal de la orina por excretarse las porfirinas intermitentemente, o eliminarse con carácter de exclusividad el parfobilinógeno (BRUNSTING y MASSON²¹, PERUTZ⁸⁰).

En algunos casos y a consecuencia de la lesión hepática concomitante, se elimina también urobilina y urobilinógeno.

Los tipos de porfirina corresponden a los grupos I y III, en proporciones variables según los enfermos. Se pueden encontrar uroporfirina y

coproporfirina de ambos tipos y de la relación uroporfirina-coproporfirina, es posible que dependan las características sintomatológicas de cada enfermo. En el suero sanguíneo pueden encontrarse porfirinas. Igualmente en el líquido de las ampollas (GRAY y colaboradores ⁹²). En un caso de BORDA también en la bilis. En el de LIMAS y colaboradores ¹⁰⁴, en el líquido amniótico y la leche. URBACH ha publicado casos en que la investigación de porfirinas en la orina daba un resultado negativo, en cambio, en las heces existían anormalmente aumentadas. Existía también una disbacteriosis intestinal a la que achaca, en parte, el trastorno metabólico.

En el período de mejoría de la afección, a consecuencia del tratamiento, las investigaciones realizadas seriadamente en sus enfermos, por SZODORAY y SÜMEGI ⁸, demostraron que la primera porfirina que disminuía en la orina era la uroporfirina, principalmente la uroporfirina I. De las coproporfirinas la más influenciada era la coproporfirina III. La coproporfirina I nunca llegó a desaparecer por completo. En los casos graves, la uroporfirina III también es muy difícil de influenciar. En los familiares de estos enfermos, sin síntomas clínicos, o sea en los casos *latentes*, se ha encontrado de preferencia la coproporfirina I.

En el caso de GRAY, RIMINGTON y THOMPSON ⁹², además de uroporfirina y coproporfirina, existía en la orina la evidencia de una porfirina eteroinsoluble, la cual no se consiguió aislar como éter metílico cristalizado. Era más lábil que la uroporfirina y se destruía al calentar a 180° con CIH al 1 %, bajo cuyas condiciones las uroporfirinas se decarboxilan dando lugar a coproporfirinas. En el caso de MERKELBACH ¹⁰⁶, se encontró una porfirina eteroinsoluble no identificada.

En el caso de GRAY y colaboradores ⁹¹, durante las fases activas de la afección, con dolor abdominal e ictericia, existían grandes cantidades de porfirinas en suero que se eliminaban, vía riñón, por la orina. Durante las remisiones, en cambio, habían grandes cantidades de porfirinas en heces, disminuyendo por contra las porfirinas séricas y urinarias.

Pruebas de sensibilidad a los agentes físicos: La piel de estos enfermos se manifiesta generalmente como hipersensible a la luz visible, en ocasiones de una manera muy acusada (observación número III de nuestra casuística) y a veces sólo actúan las ondas largas (URBACH-BLOCH) ⁶. En cambio, el nivel de sensibilidad frente a los rayos ultravioleta acostumbra ser bajo (URBACH-BLOCH) ⁶. En algunos casos reaccionan menos las partes descubiertas que las cubiertas, en las cuales puede existir una acusada hipersensibilidad (CERUTTI) ⁴.

Otras observaciones permiten comprobar una respuesta uniformemen-

te hiposensible, tanto para los rayos ultravioleta, como para las ondas largas (KUSKE⁸³, GOTTRON y ELLINGER⁸¹). Las respuestas diversas a los agentes físicos se deben posiblemente a las variedades, en cantidad y calidad, de las porfirinas existentes en el enfermo (CERUTTI⁴, GÜHNTER²⁰, SZODORAY y SÜMEGI⁸, GOTTRON y ELLINGER⁸¹).

Etiología de las porfirias crónicas: Las porfirias crónicas o intermedias representan una afección posiblemente familiar. No todos los autores sostienen, sin embargo, este criterio, y así por ejemplo, BORDA¹⁹, al describir el síndrome de la porfiria ampollar y erosiva dice que una de sus características diferenciales más acusadas, es precisamente la de no ser familiar. Existen, no obstante, suficientes publicaciones que soportan nuestra opinión, en las que se demuestra incontrovertiblemente la existencia de miembros de la misma familia afectados de un trastorno metabólico de las porfirinas con síntomas clínicos evidentes (caso RADAELI⁸² con un hijo con hydroa y porfirinuria) o sin ellos (SZODORAY y SÜMEGI⁸, BRUNSTING y MASSON²¹ y el mismo BORDA¹⁹ en su trabajo con CAMPINS publica el caso de un enfermo, hermano de uno de los porfíricos objeto de su primera publicación y nuestra observación número IV).

Al parecer se presenta en mayor frecuencia en varones, generalmente empleados de oficios que condicionan una considerable exposición a la luz. Su iniciación, como hemos indicado, tiene lugar en la edad adulta (tercer y cuarto decenio de la vida).

Las manifestaciones clínicas vienen desencadenadas en la inmensa mayoría de los casos por un padecimiento de la célula hepática, de origen tóxico o infeccioso. Entre las primeras destaca por su gran importancia el alcoholismo, que llega en muchas publicaciones a alcanzar el 100 % de los casos. También las ictericias previas y de orígenes variados (por ejemplo CERUTTI en dos de sus enfermos, un caso de NEWMAN¹⁰⁹ después de una colelitiasis con ictericia grave, en dos de nuestros enfermos, existía el conmemorativo de hepatitis). La ictericia puede ser recurrente, con agudizaciones sintomáticas de la porfiria (caso de GRAY, RIMINGTON y THOMPSON⁹², caso de THOMAS⁹¹). En alguna ocasión existe una cirrosis hepática declarada (un caso de SZODORAY y SÜMEGI⁸).

Entre otras causas infecciosas destaca el papel de la sífilis, con posibilidades hepatotóxicas de sobra conocidas (casos de URBACH⁶, de SZODORAY y SÜMEGI⁸).

También como en los casos de porfiria aguda, puede provocar el brote la ingestión de barbitúricos, u otras sustancias, como hemos indicado hace un momento. La causa desencadenante puede ser también infecciosa. Así se ha descrito la aparición de los síntomas después de un brote intenso de

piodermatitis. Finalmente, algún caso puede atribuirse a disfunción intestinal (casos de URBACH⁶). En otros coexistía una amebiasis y en algunos no se pudo comprobar el etilismo o hepatotoxia previa (BORDA¹⁹).

Patogenia: Aunque se han emitido varias hipótesis para explicar el mecanismo de producción de las lesiones cutáneas, no existe ninguna seguridad respecto a ello. Según BERG²⁰ los trastornos capilares resultantes de la contracción de los mismos por la acción de las porfirinas, darían lugar a una mayor permeabilidad de estos vasos, favoreciéndose con ello la producción de ampollas. CERUTTI cree que la rarefacción de la trama vascular, la reducción del aparato glandular y las lesiones del tejido elástico que se hallan en estos enfermos, serían factores muy importantes y dignos de tenerse en cuenta. BRUNSTING y MASSON²¹ dicen que las porfirinas inhibirán ciertos enzimas protectores esenciales en la prevención de la fotosensibilización cutánea. A este respecto recordaremos que en una afección que transcurre con porfirinuria, la pelagra, es también frecuente la formación de ampollas por despegamiento epidérmico. En un caso observado por nosotros existía un claro signo de NIKOLSKY, incluso en zonas algo alejadas de las lesiones eritematosas.

Con relación a la manera de ocasionarse estas ampollas recordaremos también que recientemente LEONI¹⁰⁸ indica, que en la epidermolisis ampollosa simple podrían actuar como factores importantes en la formación de la ampolla, además de la disminuída cohesión epidermodérmica, un desarrollo deficiente del tejido elástico del dermis superficial y un estado irritativo de los capilares ligado a una toxicosis de origen hepático, que daría lugar a un eritema preampollosa fundamental para la aparición del despegamiento. Si recordamos que en las porfirias crónicas se han descrito como lesiones características las del tejido elástico (que en este caso serían adquiridas) y su frecuente asociación con lesiones hepáticas, serviría esta misma hipótesis para aclarar, por lo menos parcialmente, este problema.

Con respecto a la pigmentación difusa que presentan estos enfermos, CARRIÉ⁵ cree que además de la melanina interviene en ella la substancia colorante que hemos mencionado en los síntomas urinarios de las porfirias agudas y que sería producida por el organismo como reacción defensiva contra los rayos solares y contra la acción de las porfirinas, fundándose en las investigaciones experimentales que demuestran que este colorante protege contra la sensibilización provocada por estas últimas (FISCHER y ZERWECK¹⁰).

Posición nosológica de las porfirias crónicas o intermediarias: Hasta este momento hemos analizado la sintomatología y características diferenciales de cada grupo de porfirias clásicamente aceptado y de su conoci-

miento nos es fácil deducir el criterio de que las porfirias crónicas representan precisamente el lazo de unión entre las porfirias agudas mejor caracterizadas y las congénitas más típicas. Ello nos sugiere que, en realidad, no existen barreras entre estos dos tipos de porfiria y que una clasificación de las mismas no puede basarse ni en la sintomatología clínica, ni en los tipos de isómeros excretados, ni en la edad de aparición, ni en las causas desencadenantes. Ello es cierto hasta tal punto, que una revisión bibliográfica nos demuestra que existe en estas afecciones una cadena transicional de cuadros clínicos que va, desde los más típicos casos de porfiria aguda en los que se comprueba solamente hipersensibilidad a la luz (caso LAJANKO¹⁰⁹ o rayos ultravioleta (VANOTTI)⁵⁷ o presentan ligeras pigmentaciones, manchas pigmentarias o hemorrágicas cutáneas o alguna vesícula durante los ataques (casos GUHNTER²⁰, de WATSON¹², LAPRESLE¹³⁰, KUNTZEN y BECKER¹¹⁰, SNAPPER¹¹¹, THIELE¹¹², MELKERSSON¹¹⁸, WEISS⁸⁸, COURCOUX, L'HERMITTE y BOULANGER-PILLET¹¹⁴, MICHELI y DOMINICI¹¹⁵ MASSON y FARNHAM¹¹⁶, SIMONS¹¹⁷, WALDENSTRÖM¹⁷ o sintomatología cutánea franca (caso de NESBITT y WATKINS²⁷) con ictericia grave y muerte final, por parálisis bulbar y publicado como porfiria aguda, caso de BARNES⁸⁵ con porfiria aguda nerviosa en forma de parálisis ascendente, caso de TEMPLETON y LUNSDORD⁹⁵ con coma y muerte, hasta llegar a las exclusivamente cutáneas a través de formas de transición representadas por las porfirias crónicas. Dentro de las porfirias con sintomatología cutánea, como también ya hemos indicado, no existen tampoco diferencias esenciales entre los diversos aspectos sintomatológicos y el hecho de que la reacción cutánea se manifieste con necrosis epidérmica (hydra), con vulnerabilidad a los agentes físicos (tipo epidermolisis) o con eritema y vesiculación o liquenificación (tipo dermatitis lumínica) representaría solamente una forma reaccional derivada de las condiciones individuales o en todo caso de respuestas condicionadas por diferencias cualitativas o cuantitativas de las porfirinas, problema en realidad desconocido hoy día. Con relación a ello y si aceptamos estos conceptos, deberíamos incluir entre las porfirias verdaderas los casos de epidermolisis ampollosa que transcurren con porfirinuria y que han sido objeto de numerosas publicaciones (ARTZ y HAUSMAN¹¹⁸, MARTENSTEIN¹¹⁹, MACKAY y GARROD¹²⁰, GRAY¹²¹, MARCOZZI¹²², MEINIERI¹²³, SCHREUS y CARRIE², ROBERT¹²⁴, GÓMEZ ORBANEJA²³, GAY y Bernardo LÓPEZ⁶⁰ NEKAM¹²⁵ y otros) y que en algún caso puede recordar la dermatitis de Duhring (caso de BORDA¹⁹ y colaboradores). Esta afección, iniciada en la infancia, sería la manifestación precoz de aquellas formas que hemos descrito, que aparecen en la edad adulta. Algunas de estas manifestaciones se asocian a pigmentaciones e hipertricosis y las porfi-

rinas halladas en la orina de estos pacientes corresponden en algunos casos al tipo I y en otros al tipo III y finalmente pueden eliminarse ambos isómeros (ROBERT)¹²⁴.

La forma de transición entre el síndrome de epidermolisis ampollosa y la porfiria mutilante vendría representada por los enfermos que como en el caso de GRECO⁹⁸, iniciado el proceso en la edad adulta, empiezan manifestándose con pigmentaciones difusas, ampollas y vulnerabilidad cutánea a los agentes físicos y que al cabo de un tiempo (dos años en el caso mencionado) presentan un cuadro de una porfiria mutilante con graves lesiones.

Así pues las porfirias crónicas *no serían más que formas congénitas que habrían permanecido latentes hasta la edad adulta* y que por causas ocasionales y en su inmensa mayoría por lesión hepática de origen tóxico o infeccioso, se pondría en movimiento la sintomatología clínica. De esta opinión son, entre otros, CARRIÉ⁵, HAUSMAN y SZODORAY¹²⁶ y SÜMEGI⁸. Ya hemos señalado que estos últimos autores creen que las causas tóxicas o infecciosas provocarían una formación anormal de coproporfirina I debido a la lesión hepática que condicionan y que esta coproporfirina I activaría las demás porfirinas produciéndose la sintomatología, que sería variable según los tipos de isómero formados.

Es posible que el día de mañana, cuando se conozca mejor el metabolismo de estos pigmentos, sea imposible la separación estricta de cuadros aparentemente tan opuestos como las porfirias agudas y las congénitas. El hecho de la presentación frecuente de estos casos intermediarios abogan en favor de esta suposición.

Tratamiento de las porfirias: Numerosos medios han sido empleados en vistas a su aplicación terapéutica en estas afecciones, hasta ahora con resultados variables. El calcio, los alcalinizantes, la lactoflavina, los extractos hepáticos, el ácido nicotínico, el ácido ascórbico, la prostigmina, útil en los dolores abdominales, el zumo de limón, etc.

Ultimamente se han publicado buenos resultados con el tratamiento con ácido fólico (CASTEX, GARCÍA, ZELASCO⁸⁷, THOMAS⁹¹). Queda para determinar la utilidad de los esteroides y hormonas gonadotropas (LAIN, LAMB, KEATTY, HELLBAUM¹²⁷⁻¹²⁸) útiles al parecer en dermatosis de tipo lumínico.

En caso de lesión hepática una corrección mediante un régimen anti-cirrótico y tratamiento adecuado puede dar lugar a la regresión de bastantes casos.

En algunos pacientes el tratamiento de una disbacteriosis intestinal junto con dieta pobre en porfirinas y régimen de protección hepática ha dado algún buen resultado (URBACH⁶, MALLINCKRODT-HAUPT⁷).

Los casos con sífilis sólo excepcionalmente curan con tratamiento anti-luético aislado (URBACH, BLÖCH⁶).

En estos enfermos, como es muy natural, deben prohibirse totalmente aquellos medicamentos con posibilidades porfirinógenas (barbitúricos, sulfamidas, salvarsán, etc.). También deben abstenerse estos pacientes de las bebidas alcohólicas. A este respecto recordaremos la observación de WATSON¹² que en uno de sus pacientes, la ingestión de 40 c.c. de brandy hacía triplicar la eliminación de porfirinas urinarias. Esta afirmación no pudimos comprobarla nosotros en nuestros pacientes.

El tratamiento se completará, en lo posible, con régimen aporfirínico.

Resumen

Se estudia en este artículo la patología relacionada con los trastornos del metabolismo de las porfirinas. Después de resumir brevemente la fisiopatología de estas sustancias, hacen los As. una sucinta revisión de los diversos estados en los que se ha demostrado una excreción exagerada de estas sustancias. Para facilitar el estudio de los mismos, los agrupan en dos categorías: las porfirias y las porfirinurias sintomáticas. Estas últimas no tienen mayor importancia que la de meros síntomas de enfermedades conocidas o de determinados momentos fisiológicos. Las porfirias, en cambio, son la expresión de un profundo trastorno metabólico y se acompañan de sintomatología clínica peculiar. Para la exposición del tema se acepta la clasificación que GÜHNTER dió de las porfirias y se las clasifica, por tanto, en: *a*) porfirias agudas, *b*) porfirias congénitas y *c*) porfirias crónicas o intermediarias. Las primeras con sintomatología preferentemente visceral, las segundas con síntomas cutáneos y las últimas con manifestaciones mixtas. Indican los As., que aún siendo el motivo fundamental en este artículo el estudio de la porfiria crónica, es preciso para la más exacta comprensión del problema, proceder antes al estudio suficientemente extenso de las porfirias aguda y congénita, entre las cuales situarán patocínicamente la porfiria ciónica, que presenta una sintomatología intermedia. A tal efecto proceden a la descripción del cuadro clínico de las porfirias agudas con sus fenómenos abdominales, nerviosos, psíquicos y vasculares, así como de las alteraciones viscerales y medios de diagnóstico de las mismas mediante la demostración de las porfirinas urinarias o, en su defecto, del cromógeno incoloro denominado porfobilinógeno. Los As. a este respecto no se muestran partidarios de la distinción de porfirias agudas tóxicas o sintomáticas y porfirias agudas idiopáticas, considerando el tóxico como simple factor desencadenante de una porfiria latente.

Por lo que atañe las porfirias congénitas describen de manera resumida, el hydroa vacciniforme y la porfiria mutilante congénita, tanto desde el punto de vista clínico, como sus características reaccionales frente los estímulos físicos. Asimismo subrayan las peculiaridades anatomopatológicas y la impregnación de la totalidad de las vísceras por las porfirinas.

Se pasa por último al estudio de las porfirias crónicas, grupo complejo y mal individualizado, con sintomatología cutáneo-visceral y cuya incidencia en España es, según criterio de los As., bastante mayor que la de los otros grupos. Dentro de este grupo de porfirias se han intentado individualizar cuadros clínicos, que en realidad corresponden solamente a manifestaciones variadas de una misma enfermedad. Estos síndromes son, principalmente, los siguientes: *a*) la denominada, por BORDA, porfiria ampollar y erosiva del adulto (vulnerabilidad cutánea a los agentes físicos, pigmentaciones, hipertrichosis), *b*) el hydroa de aparición tardía y *c*) algunos eczemas y liquenificaciones de partes descubiertas. Como prueba de que estos síndromes pueden agruparse dentro de un mismo cuadro clínico presentan los As. las historias de cinco enfermos en los que se entremezclan estas manifestaciones. El primero de ellos es un enfermo que presenta exclusivamente una vulnerabilidad de la piel de las partes descubiertas frente a los estímulos físicos y lumínicos. El segundo caso, además de esta vulnerabilidad cutánea, ofrece pigmentación difusa y lesiones semejantes al hydroa vacciniforme, así como sintomatología abdominal y neurológica propia de las porfirias agudas. Igualmente la fotosensibilización aguda, como en el caso III, puede ser la expresión clínica de una porfiria hasta entonces en estado de latencia. Este enfermo presentaba dos tipos de manifestaciones de fotosensibilización aguda: la primera adoptó la morfología eczematosa, seguida de un brote eritematoampollosa consecutivo a un baño de sol. Posteriormente aparecieron manifestaciones crónicas análogas a las de la porfiria ampollar, erosiva y pigmentaria, asociada a sintomatología abdominal. La posibilidad de la existencia de manifestaciones de sensibilización lumínica crónica se ve apoyada por el cuadro clínico que ofrece el cuarto enfermo historiado, paciente que aquejaba una acusada sensibilidad a la luz con eritema y edema después de la irradiación. La piel de este enfermo presentaba empastamiento, liquenificación y una coloración especial de las partes descubiertas, junto con vulnerabilidad de estas regiones a los estímulos físicos y además aquejaba molestias digestivas de tipo constrictivo. Este enfermo presentaba, además, en los alrededores del cuero cabelludo y cola de cejas lesiones múltiples que recordaban grandemente por su aspecto y evolución, a las del más típico acné necrótico. Un hecho que se había aducido como diferencial entre las porfirias agudas y crónicas,

es la posibilidad de desencadenamiento de las primeras por factores medicamentosos tóxicos, mientras las segundas no subsiguen a estos desencadenantes. Este punto de vista se discute al comentar la historia clínica del quinto paciente, en el que después de varias series arsenicales para el tratamiento de una lues, se presenta un cuadro típico de porfiria crónica manifestada por la vulnerabilidad de la piel expuesta a la luz frente a estímulos mecánicos.

Se analiza a continuación la influencia de las radiaciones lumínicas sobre estos enfermos, la sintomatología orgánica y funcional asociada y la importancia que en la génesis de este tipo de porfirias tiene la lesión hepática previa, de tipo infeccioso o tóxico (generalmente debida al etilismo). En los cinco enfermos historiados por los As. se presentaron en todos ellos claros antecedentes de hepatopatía o por lo menos posibilidad de la misma debido al abuso de alcohol.

Con todos estos datos y otros que deben leerse en el original se discute la posición nosológica de las porfirias crónicas, indicándose la posibilidad de que no sean más que porfirias congénitas de aparición tardía. También debido al hecho de la presentación de sintomatología visceral muy destacada y la posibilidad de desencadenamiento tóxico, se aventura la afirmación de que la diferenciación taxativa entre las porfirias agudas y las congénitas no es tan clara como afirman muchos autores y que los hechos de tránsito son bastante más abundantes de lo que hasta ahora se había venido indicando.

Finaliza el trabajo con la enumeración de las posibilidades terapéuticas en estas afecciones, su tratamiento medicamentoso y dietético y el enunciado de las precauciones que deben observarse en estos pacientes para evitar la administración de medicamentos de uso habitual, pero dotados de posibilidades porfirinogénicas.

Bibliografía

- ¹ KAEMERER. Citado por Casanova-Malagutti y por Borda.
- ² SCHREUS-KLIN. Wochens, 13:121, 1934. Wochens, 9:834, 1934. Wochens, 48:1717, 1935.
- ³ POLONOWSKY. Exposés annuels de Bioch. Med. pg. 318, 1949.
- ⁴ CERUTTI. Arch. Ital. di Dermat. 11:3:65, 1935.
- ⁵ CARRIÉ. Die Porphyrine, Ihr Nachweis, ihre physiologie und Klinik. Leipzig, 1936. — SCHUMACHER. Dermat. Wochens, 34:1027, 1939.
- ⁶ URBACH-KLIN. Wochens, 17:304, 1938. — BLOCH KLIN. Wochens, 47:527, 1934. — Nutrición, metabolismo y enfermedades de la piel. Edit. J. Bernades. Buenos Aires, 1948.
- ⁷ MALLINCKRODT-HAUPT-KLIN. Wochens, 5:153, 1939.
- ⁸ SZODORAY-SÜMEGI. Dermatológica, 90:224, 1944 y dos subsiguientes artículos.
- ⁹ CASANOVA-MALAGUTTI. Fisiopatología e clínica delle Porfirine. Edit. de cultura médica, 1936.

- ¹⁰ FISCHER y ZERWECK. Citados por Carrié. — y LIBOWITZ, Z. f. phys. Chem., 241, 1936.
- ¹¹ JARDÍ LLAGOSTERA. Medicina Clínica, LXI:295, 1948.
- ¹² WATSON. Rev. Med. de Chile, 73, 1947. — Oxford Medicine, IV-II-228-1-341. — GRINSTEIN-SCHWARTZ. S. Biol. Chem., 157:341, 1945.
- ¹³ Editorial J. A. M. A. Nbre. 25, 1950, pg. 1098.
- ¹⁴ ENRÍQUEZ DE SALAMANCA, POGGIO y OTERO. Trabajos del Inst. de Ciencias Médicas, XII-1949. Tres artículos.
- ¹⁵ TURNER y OBERMAYER Arch. Dermat. and Syph., 37:549, 1938.
- ¹⁶ MICHELI y DOMINICI. Min. Med., 40:41, 1930.
- ¹⁷ WALDENSTRÖM-VAHLQUIST. Acta Med. Scandi., 117:1:14, 1944. — Acta Med. Scand. Supl., 82, 1937.
- ¹⁸ MASON, COURVILLE y ZISKIND. Medicine, 12:355, 1933.
- ¹⁹ BORDA. Porfirinas y Porfirias. Edit. López de Etchegoyen. Buenos Aires, 1949. — CAMPINS. La Prensa Méd. Argentina, XXXVII-14:697, 1950. — BERANCER y STRINJA. Sesiones dermatológicas en honor del Prof. Pierini, Buenos Aires, 1950.
- ²⁰ GÜHNTER. Hämatorporphyrine in die Krankheiten des Blutes und der Blutbildenen Organen. Berlín, F. Spinger, 1925, vol. II, 622. — Deuts. Arch. f. Klin., 105:89, 1911, — Deuts. Arch. f. Klin. Med., I, 1922.
- ²¹ BRUNSTING y MASON. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 22:489, 1947. — Archives Dermat. and Syph., Julio 1949. — J. A. M. A., 132:509, Nov. 1946. — y BRUSCH, Arch. Dermat. and Syph., 39:249, 1939.
- ²² ZELIGMAN. Archiv. Dermat. and Syph., 281, 1946.
- ²³ ORBANEJA y MENDOZA. Dermatológica, 94:5:327, 1947.
- ²⁴ SOPEÑA IBÁÑEZ. Acta ginecológica, 1:373, 1950.
- ²⁵ DOBRINER-RHOADS. Physiol. Rev., 20:416, 1940.
- ²⁶ BAUER-KLIN. Woch., 1:110, 1931.
- ²⁷ NESBITT. J. A. M. A., 124:286, 1944. — WATKINS. Am. J. M. Sc., 203:74, 1942.
- ²⁸ GENNES. Ann. de Medicine, 50:56, 1949. — La Semana Médica, II:54, 1949.
- ²⁹ BERLIN COTTON. Am. Jour. of Dig. Dis., 17:110, 1950.
- ³⁰ MAX BERGH. Arch. Int. Méd., 76:335, 1945.
- ³¹ GIBSON-HARRISON-MONTGOMERY. Brit. Med. Jour., 4:648:275, 1950.
- ³² JØRGEN JØRGENSEN y colab. The Lancet, Enero 1947, pg. 54.
- ³³ SCOBAY. Arch. of. Pediat., 65:131, 1948.
- ³⁴ SLADE. Canad. Med. Assoc. Jour., 60:392, 1949.
- ³⁵ GOOD. Brit. Med. Jour., 2:4575, 1948.
- ³⁶ CALVY. Surg. Gyn. and Obst., 90:716, 1950.
- ³⁷ BODE. Artzliche Forschung, 25 Nov. 1950, pg. 617.
- ³⁸ BRAGUE. La Semana Médica, XI-II-1091, 1949.
- ³⁹ CLARK-LAWRENCE. The Jour. or. Nerv and Mental Dis., 103:502, 1948.
- ⁴⁰ DISCOMBE-D'SILVA. Brit. Med. Jour., 2:491, 1945.
- ⁴¹ EICHLER. Zen. Neur., 191:313, 1932.
- ⁴² HAYMAN. América Clínica, XVI:227, 1950.
- ⁴³ HETZEL. Med. Jour. of Australia, II:600, 1949.
- ⁴⁴ HART-COLLARD. Brit. Med. Jour., 1:263, 1950.
- ⁴⁵ PATRICK COLLARD. Brit. Med. Jour., 4:648:245, 1950.
- ⁴⁶ BEILIN. Citado por Waldenström.
- ⁴⁷ LYONS. An. of. Int. Med., 33:711, 1950.
- ⁴⁸ PRUNTY. Jour. Clin. Investigation, XXVIII:690, 1949. — Arch. Intern. Med., 77:623, 1946.
- ⁴⁹ MAGENANTZ Citado por Scobey.
- ⁵⁰ GRUNWALD. J. G. Psychol und Neurol., 29:403, 1923.
- ⁵¹ HARBITZ. Arch. Int. Med. 33:632, 1924.
- ⁵² HALPERN-COPSEY. Med. Clin. North-America, 30:385, 1946.
- ⁵³ ERLANDSSON-LUNDQWIST. Citados por Waldenström.
- ⁵⁴ BACKER-GRONDALL. Citados por Nesbitt.
- ⁵⁵ RAVN. Citado por Nesbitt.
- ⁵⁶ SCHIE. Citado por Nesbitt.
- ⁵⁷ VANOTI. Citado por Szodoray y Sümegi.
- ⁵⁸ ABRAHAMS. Citado por D. Brague.
- ⁵⁹ HEINECK. Citado por Waldenström.

- ⁶⁰ GAY-AZÚA B. LÓPEZ. *Actas Dermo. Sif.* Marzo 1948, pg. 661.
- ⁶¹ ROTHMAN. *Am. Jour. Dis. Children*, 32:111, 1926.
- ⁶² DEROT-LAFOURCADE. *Bull. Derm. et. Syph.* 13 julio 1944.
- ⁶³ DIETZL. *Zentr. f. Haut und Ges.*, 44:261, 1933.
- ⁶⁴ KREN. *Zentr. f. Haut und Ges.*, 44:505, 1933.
- ⁶⁵ LOWY-MILLER. *Arch. of Dermat. and Syph.*, 3:55, 1947.
- ⁶⁶ MONCORPS. *Zentr. f. Haut und Ges.*, 40:456, 1932.
- ⁶⁷ TZANCK-PAUTRAT. *Nouvelle Pratique Dermatologique*, VII:418. — SIDI ALBAHARI. *Bullet. Der. Syph.*, pg. 239. Mayo 1949.
- ⁶⁸ NAEGELI. *Schweiz. Med. Wochens.*, 796, 1938.
- ⁶⁹ ROST. *Zentr. f. Haut und Ges.*, 45:686, 1933.
- ⁷⁰ STEIN. *Zentr. f. Dermatologie*, 25, 1928.
- ⁷¹ ROTH. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 187:2:184, 1934.
- ⁷² STOYANOFF. *Clin. Bulgar.*, 18:5-6:246, 1947.
- ⁷³ SENEAR-FINK. *Arch. Dermat. Syph.*, 7:145, 1923.
- ⁷⁴ WILLBRAND. *Zentr. f. Haut und Ges.*, 41:665, 1932.
- ⁷⁵ B. LÓPEZ. *Actualidad Médica*, XXVI:301, 1950.
- ⁷⁶ MICHALOWSKI-MITRINOWICZ. *Dermatológica*, 99, 1949.
- ⁷⁷ H. VAN DEN BERG y CROTTEPASS. *Klin Wochens.*, 586, 1933.
- ⁷⁸ KREIBICH. *Arch. f. Dermat.*, 144:454, 1923.
- ⁷⁹ KONIGSTEN HES. *Dermatologische Zeitschr.*, 17, 1910.
- ⁸⁰ PERUTZ. *Arch. f. Dermat. und Syph.*, 124:531, 1917.
- ⁸¹ GOTTRON-ELLINGER. *Arch. f. Dermat. und Syph.*, 164:11, 1931. — *Dermat. Wochens.* 101:1350, 1935.
- ⁸² RADAELI. *Giorn. Ital. man. ven. e pelle*, 46:93, 1911.
- ⁸³ KUSKER. *Dermatológica*, 92:149, 1946.
- ⁸⁴ MULLER. *Zeit. Klin. Med.*, 127:460, 1935.
- ⁸⁵ BARNES. *Clin. Proc.*, 4:296, 1945. — FINDLAY. *The Lancet Dic.*, 1950, pg. 849.
- ⁸⁶ CORDERO. Citado por Borda.
- ⁸⁷ CASTEX y colaboradores. *Prensa Méd. Argent.*, 35:20:907, 1948.
- ⁸⁸ WEISS. *Arch. Klin. Med.*, 149:225, 1925.
- ⁸⁹ WISE-LAUTMAN. *Jour. Cut. Dis.*, 23:441, 1915.
- ⁹⁰ TAYLOR y colaboradores. *J. A. M. A.*, 131:26, 1946.
- ⁹¹ THOMAS. *Brit. Med. Jour.*, 4. Febrero 1950.
- ⁹² GRAY, RIMINGTON y THOMPSON. *Quart. Jour. Med.*, 17:123, 1948.
- ⁹³ PICK. *Arch. fur Dermat. und Syph.*, 146:466, 1923-24.
- ⁹⁴ GOECKERMAN, OSTERBERG y SHEARD. *Arch. Dermat. and Syph.*, 20:50, 1929.
- ⁹⁵ TEMPLETON y LUNDSFORD. *Arch. of Dermat. and Syph.*, 25:691, 1932.
- ⁹⁶ RÖMKE. Citado por Waldenström.
- ⁹⁷ ROTNES. Citado por Waldenström.
- ⁹⁸ GRECO. *Rev. de la As. Méd. Argentina*, 52. Junio 1938. — CAPURRO. *Rev. de la As. Méd. Argentina*, 53:60, 1939.
- ⁹⁹ HAXHAUSTEN. *Dermat. Wochens.*, 84:827, 1927.
- ¹⁰⁰ STREMPER. *Zentr. f. Haut und Ges.*, 39:23, 1932. — *Zentr. f. Haut und Ges.*, 44:133, 1933. — *Dermat. Zeitschr.*, 66:389, 1932.
- ¹⁰¹ BLUM, BERKELEY y TEMPLETON. *J. A. M. A.*, 108:548, 1937.
- ¹⁰² SELLEI. Citado por Szodoray y Sümegi.
- ¹⁰³ WENDLBERGER y KLEIN. *Arch. f. Dermat.*, 176:522.
- ¹⁰⁴ LINAS. *J. A. M. A.*, 133:105, 1947.
- ¹⁰⁵ HOHERBURGER y SCHULZE. *Arch. fur Dermat.*, 175:671.
- ¹⁰⁶ MERKELBACH. *Schweiz. Med. Wochens.*, 73:1182, 1943.
- ¹⁰⁷ NEWMAN. Citado por Szodoray y Sümegi.
- ¹⁰⁸ LEONI. *Ann. D. S.*, 501. Octubre 1950.
- ¹⁰⁹ LAJANKO. Citado por Waldenström.
- ¹¹⁰ KUNTZEN-BECKER. Citado por Waldenström.
- ¹¹¹ SNAPER. *Klin. Wochens.*, 1:567, 1922.
- ¹¹² THIELE. Citado por Waldenström.
- ¹¹³ MERKELSON. Citado por Waldenström.

- ¹¹⁴ CORCOUX, L'HERMITTE y BOULANGER PILLET. Presse Medicale, 1609, 1929.
- ¹¹⁵ MICHELI y DOMINICI. Minerva Médica, 40:41, 1930.
- ¹¹⁶ MASSON y FARNHAM. Arch. Int. Med., 1932.
- ¹¹⁷ SIMONS. Citado por Waldenström.
- ¹¹⁸ ARTZ y HAUSMAN. Citados por Cerutti.
- ¹¹⁹ MARTENSTEIN. Arch. fur. D. und Syph., 140:300, 1922.
- ¹²⁰ MACKAY y GARROD. Quart. Jour. of Med., 15:319, 1922.
- ¹²¹ GRAY. Proc. of the Royal Soc. of Med., 17:6, 1924.
- ¹²² MARCOZZI. Arch. Ital. di Dermat. e Siph., 4:555, 1928.
- ¹²³ MEINIERI. II Dermosifiliógrafo, 389, 1938.
- ¹²⁴ ROBERT. Dermatológica, 97:98:107, 1948.
- ¹²⁵ NEKAM. En Excerpta, 1949, núm. 2.584.
- ¹²⁶ HAUSMANN. Citado por Cerutti.
- ¹²⁷ LAIN, LAMB, KEATY y HELLBAUM. South. Méd. Jour., 41:11:1041, 1948.
- ¹²⁸ LAMB y colaboradores. Arch. D. and S., 62:1. Julio 1950.
- ¹²⁹ HERNANDO, T. La porphyrie: ses manifestations digestives, cutanées et oculaires: Biol. Medecale, XXVIII, núm. 6, 1938.
- ¹³⁰ LAPRESLE. La porphyrie aigüe intermittente. Librería Arnette. París, 1950.
- ¹³¹ GOVISSA. Citado por Hernando.
- ¹³² GONZÁLEZ MEDINA. Citado por Hernando.