

LAS PORFIRIAS Y EL SISTEMA NERVIOSO¹

I

INTRODUCCION

DR. MARIO FUENTES DELGADO²

LAS PORFIRIAS constituyen un tema de gran interés, tanto en clínica, como en bioquímica, en patología y en genética. Se trata de un padecimiento relativamente raro. Sin embargo, hay que reconocer que como en muchas otras enfermedades, quizás pase inadvertida y su incidencia aumente en la medida que se estudie mejor y se conozcan sus diversas formas clínicas y latentes.

El estudio clínico, ha identificado diversas formas. La clasificación clásica de Waldenström, modificada, es la siguiente:

1. Porfiria congénita. Porfiria eritropoyética.
2. Porfiria cutánea tardía hereditaria (Protocoproporfiria).
3. Porfiria cutánea tardía sintomática.
4. Porfiria intermitente aguda.
5. Porfiria adquirida.

Se han hecho subdivisiones y aún

modificaciones de estas formas, tomando en cuenta no solamente los datos clínicos, sino las variantes metabólicas de las porfirias en su eliminación. El sistema nervioso se ve afectado, por estos trastornos metabólicos, especialmente en la forma 4 de Waldenström, la porfiria intermitentemente aguda.

Por el año 1960, Watson describió 268 casos. Waldenström señala que hay países nórdicos como Alemania y Suecia, en los que se comprueba mayor frecuencia.

Los síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos, muchas veces se combinan o van precedidos de cuadros abdominales agudos, lo que ha obligado a operar un alto porcentaje de estos pacientes, por supuesta apendicitis, colecistitis, cólicos renales, pancreatitis, obstrucción intestinal, etc. La asociación de cólicos intestinales o de dolores abdominales, y síntomas neurológicos, es de gran importancia para sospechar la porfiria aguda, que puede ser intermitente, brusca en su aparición y que se acompaña de un cambio en la coloración de la orina rojiza, rojo obscura,

¹ Simposio presentado en la sesión ordinaria del 10 de agosto de 1966.

² Académico numerario, Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez".

con la simple exposición a la luz. Este dato no es constante.

Los cuadros neurológicos que se han descrito, consisten en:

- a) Neuritis periférica.
- b) Polineuritis, con parálisis de los músculos extensores de las cuatro extremidades.
- c) Formas radiculares.
- d) Formas semejantes a la polirradículo-neuritis curable, o síndrome de Guillain-Barré.
- e) Formas de mielitis aguda ascendente, a veces con terminación fatal por parálisis bulbar.
- f) Formas de sintomatología cerebral difusa, con síndrome cerebeloso, menencefálico y aun cortical y subcortical. Todas estas localizaciones del

proceso de inflamación y cromatolisis y de desmielinización perivascular, dan una idea de la sintomatología cerebral a veces difusa o polisintomática.

Entre los cuadros psiquiátricos, se han descrito reacciones histéricas; reacciones maníacas intensas; el cuadro psiquiátrico del delirio tóxico (o psicosis confusional alucinatoria aguda), así como otros síndromes cerebrales, de somnolencia, estupor y aún coma.

El cuadro se agrava en los casos agudos que dan sintomatología bulbar o menencefálica.

En este simposium se analizarán los aspectos bioquímicos, anatomopatológicos, las formas clínicas y tratamiento, para configurar en su conjunto el gran interés del tema en estudio.

II

CLASIFICACION Y MANIFESTACIONES CLINICAS¹

DRES. LUIS LOMBARDO^{2, 3} Y ALFONSO ESCOBAR^{2, 4}

NORMALMENTE el adulto excreta 300 microgramos por día de coproporfirinas I y III. La excreción de coproporfirinas aumenta en una gran varie-

dad de enfermedades: cirrosis hepática, intoxicación por metales pesados, como plomo y arsénico, hepatitis infecciosa, poliomielitis y en las anemias hemolíticas con eritropoyesis activa. Estas for- deben ser distinguidas de las porfirias primarias, las cuales se asocian con una excreción anormal de uroporfirinas.

Las porfirias primarias o idiopáticas, son errores metabólicos con los cuales nace el individuo y se distinguen 3

¹ Presentado en el simposio sobre "Las porfirias y el sistema nervioso", en la sesión ordinaria del 10 de agosto de 1966.

² Académico numerario.

³ Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

⁴ Instituto de Investigaciones Médicas y Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

variedades importantes: la congénita, la aguda intermitente y las formas mixtas.

La porfiria congénita (porfiria eritropoyética de Watson) es una enfermedad rara, transmitida en forma mendeliana recesiva y es más común en hombres. El principio de la enfermedad generalmente aparece en la infancia, con lesiones de la piel caracterizadas por dermatitis bulosa, hiperpigmentación, cicatrices mutilantes, foto sensibilidad, hipersensibilidad cutánea a los traumatismos, coloración café rojiza de los dientes, hipertricosis, anemia hemolítica y excreción de grandes cantidades de uroporfirina y coproporfirinas en la orina y heces. Se piensa que la producción anormal de uroporfirinas ocurre en la médula ósea. Generalmente no existen trastornos neurológicos y su curso puede ser prolongado, ocurriendo la muerte por enfermedades intercurrentes.

La porfiria aguda intermitente (porfiria hepática aguda de Watson) es una enfermedad más frecuente, ocurre más comunmente en mujeres que en hombres (60 y 40% respectivamente). Se hereda generalmente en forma mendeliana dominante, pero ocurren casos aislados. El principio del cuadro es generalmente entre la 2a. y la 5a. década de la vida. Se manifiesta con síntomas gastro-intestinales, neurológicos y psiquiátricos, en brotes con tendencia a repetir. Estos síntomas pueden aparecer solos o combinados. Generalmente cursa con hipertensión arterial y puede haber moderada sensibilidad a la luz. En estos casos hay aumento en la excreción de porfobilinógeno, porfobilina,

uroporfirina II y coproporfirina III. El hígado es aparentemente el responsable de la sobreproducción y eliminación de la uroporfirina y porfobilina en estos casos.

Las formas mixtas (porfiria cutánea tarda) se inician también en la edad adulta y tienen una sintomatología muy similar a la de la porfiria aguda intermitente; sin embargo, en estos casos existe mayor hipersensibilidad a la luz, apareciendo además de los síntomas gastrointestinales, psiquiátricos y neurológicos alteraciones cutáneas más o menos severas. La enfermedad puede existir en forma larvada o asintomática.

Aunque estas 3 formas pueden distinguirse claramente, existen excepciones ya que en los casos estudiados por Dean y Barnes^{1, 2} en Sud-Africa, varias combinaciones son observadas frecuentemente en la misma familia y en el mismo individuo.

A través del estudio de seis generaciones de un tronco común de origen holandés, ha sido posible observar combinaciones de las formas cutáneas y brotes de porfiria aguda intermitente con predominio de ataque al sexo masculino.

Waldenström³ por otro lado informa, que los casos por él estudiados en Suecia, de porfiria aguda intermitente representan una forma "pura" y nunca demuestran manifestaciones cutáneas.

Estudios comparativos entre las formas "sudafricanas" y "suecas" realizadas por Dean y Barnes y Waldenström, parecen indicar que estos dos tipos de enfermedades son distintos (tabla 1).

Desde el punto de vista genético se ha demostrado que estos casos se he-

TABLA 1
 CARACTERISTICAS DE LAS FORMAS "SUDAFRICANA" Y "SUECA"
 DE LA PORFIRIA

<i>Fuente de información</i>	<i>Designación</i>	<i>Datos bioquímicos</i>
Waldenström	Porfiria cutánea tarda Hereditaria "Protocoproporfiria"*	Ausencia de porfobilinógeno. Porfirinas urinarias normales. Gran aumento de coproporfirina y protoporfirina en heces durante las remisiones.
Dean y Barnes	Porfiria "multicolor" (Variegate)*	Aparición de porfobilinógeno y aumento de las porfirinas durante ataques agudos.
Dean y Barnes	Porfiria aguda intermitente**	Persistencia de porfobilinógeno en orina con valores bajos de porfiriana en heces durante las remisiones.
Waldenström	Porfiria aguda intermitente**	

* Observado en familias blancas en Sudáfrica.

** Observado en familias suecas.

redan en forma dominante no ligada al sexo, lo cual concuerda con los datos obtenidos en estudios realizados en los Estados Unidos de Norteamérica por Watson.

Existen otras formas de porfiria que se asocian con padecimientos distintos o que se manifiestan con ellos, como los casos en que existen tumores hepáticos (hepatomas)⁴ y con intoxicaciones por

TABLA 2
 CLASIFICACION DE LAS PORFIRIAS

- I. *Porfiria eritropoyética* (recesiva).
- II. *Porfiria hepática*.
 - A. Porfiria intermitente hereditaria (dominante).
 1. Manifiesta.
 2. Latente.
 - B. Hereditaria mixta "multicolor" (variegate), (dominante)
 1. Cutánea con pocas o sin manifestaciones agudas.
 2. Aguda intermitente sin síntomas cutáneos.
 3. Combinaciones varias.
 4. Latente.
 - C. Cutánea hereditaria (?).
 - D. Constitucional o por idiosincracia (porfiria cutánea tarda).
 1. Subquímicas, especialmente alcohol.
 2. Idiopática.
 3. Con enfermedades sistémicas.
 - E. Adquirida.
 1. Secundaria a hepatomas.
 2. Secundaria a fungicidas (epidemia de Turquía).

fungicidas (hexaclorobenzeno), como ocurrió en la epidemia de Turquía.⁵ Otras formas también poco estudiadas de porfiria cutánea han sido observadas en Sudáfrica en la llamada forma Bantu, en la cual la forma de herencia no ha sido establecida. En estos casos existe una asociación con alteraciones nutritivas y cirrosis hepática.⁶

Watson⁶ en 1960 hizo una clasificación de las diferentes formas clínicas de porfirias, la cual se reproduce en la tabla 2.

SINTOMATOLOGÍA

El síndrome de porfiria aguda intermitente se presenta con una gran variabilidad de signos y síntomas que pueden aparecer aislados o combinados. En el siguiente cuadro se resumen sus características más importantes.

1. Se presenta generalmente en mujeres entre los 20 y 50 años.
2. Existen episodios de exacerbación y de remisión que pueden durar varios meses o años.
3. Los episodios tienen duración variable, desde 24 horas a varios meses.
4. En la mayoría de los casos existe historia familiar con forma de transmisión dominante.
5. Generalmente existe un factor precipitante al ataque, siendo el más frecuente el uso de alcohol o barbitúricos.
6. Durante el ataque agudo es frecuente que la orina sea de color café rojizo.
7. Las pruebas específicas para corro-

borar la existencia de porfirinas anormales o de elementos precursores de ellas son positivas.

8. El cuadro clínico incluye una o varias de las siguientes manifestaciones:

- a) Trastornos neurológicos:
 - Cerebrales.
 - Crisis convulsivas tipo Gran-Mal, focales, estatus epilépticos.
 - Signos de lesión cerebral focal.
 - Hemiplejía, afasia, hemianopsia, estados de decerebración.
 - Síntomas de alteración de ganglios basales.
 - Temblores, rigidez, corea, atetosis.
 - Depresión del estado de conciencia.
 - Estupor, coma (coma vigil).
 - Trastornos cerebelosos: ataxia.
 - Alteraciones del tallo cerebral y de los pares craneales:
 - Ceguera transitoria.
 - Alteraciones pupilares.
 - Parálisis de los músculos extraoculares.
 - Parálisis de los pares craneales VII, IX y X.
 - Alteraciones de la médula espinal, parálisis flácida localizada o difusa.
 - Cuadruplejía de carácter ascendente.
 - Parálisis respiratoria.
 - Trastornos en la función de los nervios periféricos:
 - Parestesias.
 - Debilidad motora.
 - Parálisis que se inicia distalmente y progresa a las porciones proximales.
 - Contracciones mioclónicas, no obs-

TABLA 3

SINTOMATOLOGIA

ANÁLISIS DE 233 CASOS DE PORFIRIA
AGUDA INTERMITENTE,
(HORANSENSEN)

Cólico abdominal	85%
Vómitos	59%
Constipación	48%
Parestesias	42%
Hipertensión	42%
Fiebre	37%
Taquicardia	28%
Delirio	28%
Arreflexia	15%
Histeria	15%
Cefalea	14%
Apatía	11%
Convulsiones	10%
Polineuritis	10%
Uremia	10%
Disestesias	9%
Diarrea	9%
Pigmentación	7%
Leucocitosis	7%
Amaurosis	4%
Diplopia	3%

tante la parálisis muscular.

Dolores musculares y articulares.

Atrofias musculares.

Esta variada sintomatología neurológica obliga a hacer diagnóstico diferencial entre diversos padecimientos del sistema nervioso, como son: poliomielitis anterior aguda, miastenia gravis, botulismo, parálisis ascendente de tipo "Landry" (mielopatías) y fundamentalmente con el síndrome de Guillain Barré Strohl.⁷

b) Alteraciones mentales:

Frecuentemente se observan cambios de la personalidad:

Inestabilidad emocional "personalidad neurótica".

Habitación y dependencia al uso

de analgésicos. Generalmente estos pacientes han sido intervenidos quirúrgicamente en varias ocasiones.

Personalidad teatral con múltiples quejas no fundadas que frecuentemente se diagnostican como personalidad histérica con reacciones conversivas.

Cuadros psicóticos similares a los cuadros de esquizofrenia.

Síndromes psicóticos maniaco depresivos.

Síndromes cerebrales agudos delirantes o de psicosis tóxica.

c) Síndromes abdominales:

Crisis dolorosas de tipo espasmódico o cólicos, que pueden acompañarse de fiebre y leucocitosis. Estos cuadros pueden confundirse fácilmente con un síndrome abdominal agudo de otra etiología.

Constipación y sensación de distensión abdominal.

Retención de gases y distensión de vísceras huecas.

Dolores abdominales y dolores lumbares similares a los cólicos de tipo renal o ureteral. Las características de la orina y este tipo de dolor puede confundirse fácilmente con problemas de otro tipo.

Trastornos ginecológicos y dolor hipogástrico.

d) Alteraciones sistémicas:

Pérdida de peso.

Fiebre.

Anorexia.

TABLA 4
CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL CLÍNICO

Caso	Edad	Sexo	Síntomas gastro-intestinales	Síntomas psiquiátricos	Síntomas neurológicos	Evolución
1	54 a	M	Náusea, vómito. Anoxia.	Estupor, coma	Cuadriplejía flácida Diplejía facial Anestesia universal	Paro respiratorio. Muerte después de 32 días.
2	33 a	F	Cólico abdominal 1½ meses antes Dx. Probable pielonefritis, Hematuria?	Dx histeria conversiva	Cuadriplejía flácida	Falleció 15 días después de iniciado el cuadro de hematuria?
3	24 a	F	Cólicos abdominales 1 mes Dx. Colecistitis, colecistectomía.	Trastornos mentales. confusionales	Cuadriplejía flácida	Falleció después de 21 días.
4	18 a	F	Cólicos "renales" 1 año. Nefrectomía izquierda.	Trastornos de personalidad. Dx histeria conversiva	Crisis convulsivas Lóbulos temporal Epilepsia	Asintomática después de tratamiento con ácido adenosín monofosfórico Cloropromazine.
5	22 a	F	Cólicos abdominales. Colecistectomía.	No	Cuadriparejía flácida Parálisis respiratoria	Asintomática con tratamiento de ácido adenosín monofosfórico. Cloropromazine.
6	66 a	M	Síntomas gástricos sugestivos de obstrucción intestinal. Laparotomía.	Estupor, coma "Vigil"	Cuadriparejía flácida	En las mismas condiciones 35 días después a pesar de Rx con ácido adenosín monofosfórico y cloropromazine.

Astenia.
Hipertensión arterial.
Encefalopatía hipertensiva.

e) *Alteraciones cutáneas:*

En las formas mixtas pueden aparecer los siguientes signos:

Tinte metálico de la piel, en forma de manchas esparcidas en el cuerpo.

Melanosis, que puede confundirse con la enfermedad de Addison.

Eritema malar.

Hirsutismo.

Foto-sensibilidad.

Hipersensibilidad de la piel a los traumatismos.

Tinte subictérico de las conjuntivas.

La frecuencia con que estos diferentes trastornos se presentan, se resumen en el Cuadro No. 3, de acuerdo con el análisis practicado por B. Horansen en el estudio de 233 casos.

La variedad de síntomas con que puede manifestarse esta enfermedad hace extremadamente difícil su diagnóstico y se presta a confusiones con un gran número de padecimientos de orden gastrointestinal, renal, psiquiátrico, neurológico, etc. Watson por este motivo la ha llamado "la pequeña simuladora".

Aunque esta enfermedad es sumamente rara, (en los Estados Unidos de Norteamérica se encuentra en la porción de 1:100,000 habitantes) en nuestro medio debe existir una frecuencia mayor que la que se sospecha.

En el presente trabajo se analizan casos que fueron estudiados en el servi-

cio de Neurología del Hospital General del Centro Médico Nacional donde en los últimos 3 años se estudiaron 3 casos; en el Hospital Nacional de Neurología se vio otro caso; los otros 2 casos fueron reconocidos en otros servicios.

No fue posible realizar estudios sobre herencia en estos pacientes, pero es de suponerse que deben existir un número considerable de portadores o individuos predispuestos entre familiares y su descendencia y desde luego otros numerosos casos que ignoramos o que no han sido reconocidos.

El resumen de estos casos clínicos se presenta más adelante y sus principales manifestaciones se resumen en la Tabla 4.

CASUISTICA

Caso 1

Hombre de 54 años de edad que inició su padecimiento 32 días antes de su muerte, con náuseas, vómito, anorexia y malestar general. Una semana más tarde presentó parestesias y debilidad en las extremidades inferiores que rápidamente progresó, hasta producir cuadriplejía con parálisis facial bilateral, de la oro-faringe y lengua. Se hizo diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré. Posteriormente tuvo crisis convulsivas generalizadas, estupor y coma, hasta que presentó paro respiratorio. Se mantuvo con respiración artificial por 72 horas. Su orina era de color rojo oscuro; se le hicieron determinaciones de porfobilinógeno las cuales fueron positivas.

Se dio tratamiento a base de clorpromazina hasta que falleció, 32 días después de iniciado el padecimiento.

Caso 2

Mujer de 33 años de edad, con cólicos abdominales de 1½ meses de duración con remisiones y exacerbaciones, presentó además, disuria y poliaquiuria, dolor en fosa iliaca izquierda; fue internada en el servicio de psiquiatría con diagnóstico de histeria conversiva. Como persistían los dolores en

el hipocondrio derecho, leucocitosis de 11,600 y color rojo oscuro de la orina, se diagnosticó de "hematuria de causa de determinar". Una citoscopia demostró papilomatosis vesical y salida de orina "hematúrica" por uretero izquierdo.

Se trasladó al Servicio de Urología para aclarar la naturaleza de la hematuria; el diagnóstico final fue de "probable pielonefritis". Durante su estancia en este servicio presentó cuadriparesis flácida que rápidamente progresó.

El residente del servicio hizo la siguiente observación: "La orina sale de la sonda de color normal, se torna rojo oscuro. El estudio de la orina no muestra eritrocitos ni hemoglobina. Diagnóstico: probable porfiria". Se hicieron determinaciones de porfobilinógeno, las cuales fueron positivas.

Fue trasladada al Servicio de Neurología y falleció 24 horas después por paro cardíaco respiratorio 15 días después de que ingresó al hospital.

Caso 3

Mujer de 24 años con cólicos en cuadrante superior derecho del abdomen de 1 mes de duración, a la cual se le hizo diagnóstico de colecistitis, por lo que se le realizó colecistectomía, habiéndosele encontrado cálculos vesiculares.

Se practicó inducción anestésica con barbitúricos. Al recuperarse de la operación se encontraba con trastornos mentales de tipo confusional, los cuales persistieron por los próximos días. Presentó entonces cuadriparesis flácida rápidamente progresiva; se estableció el diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré; se observó posteriormente orina de color rojo oscuro por lo que se realizó prueba para determinar porfobilinógeno la cual fue positiva.

La enferma falleció de paro respiratorio 21 días después de haber sido internada en el hospital.

Caso 4

Mujer de 18 años de edad, con dolores cólicos de 1 año de evolución, diagnosticados como "cólico renal intratable". Fue operada 9 meses después, realizando nefrectomía izquierda.

Cinco meses después inició episodios de pérdida de la conciencia y mioclonias. Episodios de llanto inmotivado y distimia, por lo que fue diagnosticada como histeria conversiva. Su estudio EEG demostró datos compatibles al diagnóstico de "epilepsia del lóbulo temporal". Se dio tratamiento anticonvulsivo. En este tiempo se observó que

la coloración de la orina era rojiza, por lo que se realizó prueba de porfobilinógeno la cual fue positiva en orina. Se dio tratamiento con ácido adenosín monofosfórico y cloropromazina. Su evolución ha sido satisfactoria y actualmente está asintomática.

Caso 5

Mujer de 22 años de edad, con cólicos intensos en cuadrante superior derecho durante un mes. Le fue practicada colecistectomía 10 días antes de su ingreso al hospital, habiéndosele administrado medicación preanestésica con fenobarbital. Posteriormente presentó inquietud psicomotriz y más tarde cuadriparesia progresiva iniciada en miembros inferiores que ascendió a miembros superiores. Tenía además hipertensión arterial y una retinopatía hipertensiva con edema papilar incipiente. Su orina era de color rojo, por lo que se hicieron determinaciones de porfobilinógeno, las cuales fueron positivas.

Se dio tratamiento con ácido adenosín monofosfórico y cloropromazina, con lo cual evolucionó satisfactoriamente. Actualmente se ha recuperado del cuadro neurológico.

Caso 6

Hombre de 66 años de edad, con historia de haber tenido dos años antes episodios de dolor abdominal, diagnosticado como "obstrucción intestinal". Fue operado, reseando asa intestinal que fue normal, al decir de los familiares.

En julio 22 de 1966, presentó episodios de diaforesis, palidez, alteraciones del lenguaje y posteriormente pérdida de la conciencia y cuadriparesia flácida. Desde entonces ha permanecido en estado de coma. Su orina es de color amarillo claro que se torna en color rojo oscuro. Se ordenó prueba de porfobilinógeno, la cual ha sido positiva en repetidas ocasiones. Se dio tratamiento a base de versenato, ácido adenosín monofosfórico y cloropromazina. La orina actualmente es negativa para porfobilinógeno, pero el paciente permanece en las mismas condiciones después de 48 días. Hace 10 días aparecieron vesículas de color rojo vinoso en los pabellones auriculares y en las extremidades inferiores. Permanece cuadripáretico, en coma "vigil" y aún está internado en el hospital (Agosto 10 de 1966).

REFERENCIAS

1. Dean, G. y Barnes, H. D.: *Inheritance of porphyria*. Brit. M. J. 1: 89, 1955.

2. Dean, G. y Barnes, H. D.: *Porphyria in Sweden and South Africa*, South African M. J. 33: 246, 1959.
3. Waldenström, J.: *The porphyrias as inborn errors of metabolism*. Amer. J. Med. 22: 758, 1957.
4. Watson, C. J.; Pimenta de Mello, R.; Schwartz, S.; Hawkinson, V. E. y Bosenmaier, I.: *Porphyrin chromogens or precursors in urine, blood, bile and feces*. J. Lab. Clin. Med. 37: 831, 1951.
5. Dogramaci, I.: *Porphyrias and porphyrin metabolism with special reference to porphyria in childhood*. Adv. in Pediat. 13: 11, 1964.
6. Watson, C. J.: *The problem of porphyria. Some facts and questions*. New Engl. J. Med. 263: 1205, 1960.
7. Naef, J.: *Neurologic Aspect of Porphyria*. Neurology 9: 313, 1959.

III

ASPECTOS NEUROPATOLÓGICOS¹

DRES. ALFONSO ESCOBAR-IZQUIERDO,^{2, 3} LUIS LOMBARDO^{2, 4}
Y DIONISIO NIETO³

INTRODUCCIÓN

LA PORFIRIA NO es una entidad nosológica, sino una alteración metabólica, en la que la asociación de varios factores desencadena la excreción anormal de porfirinas. La enfermedad es frecuentemente familiar y se acepta que es transmitida con carácter autosómico dominante. La variedad intermitente aguda de la porfiria se presenta con una frecuencia aproximada de 1.5 a 4 por 100,000, y se la observa con más frecuencia en las mujeres en proporción de 3 a 2¹ o hasta de 4 a 1.²

¹ Presentado en el simposio sobre "Las porfirias y el sistema nervioso", en la sesión ordinaria del 10 de agosto de 1966.

² Académico numerario.

³ Instituto de Estudios Médicos y Biológicos Universidad Nacional Autónoma de México.

⁴ Hospital General. Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Clínicamente la enfermedad se manifiesta por episodios intermitentes de síntomas abdominales, neurológicos y psiquiátricos y la aparición de hipertensión arterial. En los intervalos la sintomatología puede desaparecer por completo, aunque indudablemente la repetición de los episodios y la severidad y duración de cada uno va dejando secuelas que pueden llevar a la invalidez. La alteración bioquímica que permite la identificación de la enfermedad consiste en la excreción aumentada en la orina de un cromógeno monopirrólico, el porfobilinógeno como le denominó Waldenström,³ y de precursores de porfirinas, el ácido delta amino levulínico.⁴

Los síntomas más graves de los ataques intermitentes de porfiria aguda son las manifestaciones neurológicas que fueron descritas originalmente por

Rankin y Pardington⁵ en 1890. En la mayoría de los pacientes se desarrollan síntomas de neuropatía progresiva ascendente aguda del tipo que se conoce como síndrome de Guillain-Barré.⁶ Waldenström³ describió las formas paráliticas puras (que son muy raras), abdominales, combinadas clásicas, la comatosa terminal y la forma latente. Los casos en los que predominan las manifestaciones neurológicas éstas comienzan por las extremidades inferiores como parálisis motora flácida que asciende lentamente hasta afectar a las extremidades superiores; en los casos fatales el proceso afecta al tronco cerebral desarrollándose disfagia, disartria y, finalmente, la muerte resulta por parálisis bulbar.⁷ La mortalidad es mayor en los casos con sintomatología neurológica,⁷ a veces hasta de un 75 por ciento.²

Por lo que se refiere a las lesiones anatómicas, llama la atención el hecho de que la mayoría de los autores consideran que a pesar de la alarmante y grave sintomatología clínica las lesiones en el tejido nervioso son poco marcadas y totalmente inespecíficas. La revisión cuidadosa de los casos, hasta ahora comunicados, señala que en muchos de ellos el estudio neuropatológico fue incompleto o no se utilizaron los métodos histológicos adecuados para demostrar las lesiones allí presentes. Por el contrario, en otras comunicaciones se hace énfasis en un gran número de lesiones atribuyéndolas directamente al efecto del proceso patológico, cuando en realidad son lesiones secundarias a los trastornos sistémicos que acompañan a la enfermedad. Más aún, al-

gunas de las lesiones espinales, en las neuronas del asta anterior de los segmentos afectados, son secundarias a las lesiones de los nervios periféricos. La extensión de las lesiones depende indudablemente de la duración del ataque de porfiria, ya que aunque ésta se manifieste en forma masiva sobre múltiples raíces nerviosas y nervios craneales, puede dar lugar solamente a la sintomatología y no a lesiones anatómicas fácilmente demostrables.

El material que hemos tenido la oportunidad de estudiar se obtuvo por autopsia de dos de los casos que se presentan en la parte clínica de este simposio. Los hallazgos en estos dos casos los incluiremos en la descripción que sigue inmediatamente sobre las lesiones en los diferentes niveles y estructuras del sistema nervioso central y periféricos.

Los cortes estudiados fueron incluidos en parafina, de 15 micras de espesor, y se utilizaron los métodos de hematoxilina y eosina, Nissl con violeta de cresilo, como métodos generales. Para la demostración de la mielina se utilizó el Luxol-Fast Blue combinado con violeta de cresilo o con PAS. La demostración de los axones se logró con la impregnación de los cortes con protargol, según el método de Bodian.

1. *Nervios periféricos y autónomos.* La desmielinización y la degeneración de los axones en los nervios periféricos constituye la lesión más comúnmente encontrada en los casos de porfiria intermitente aguda. Fue primeramente descrita por Erbslöh⁸ en 1903. Las lesiones en los nervios autónomos fueron descritas por Masón (citado por Gib-

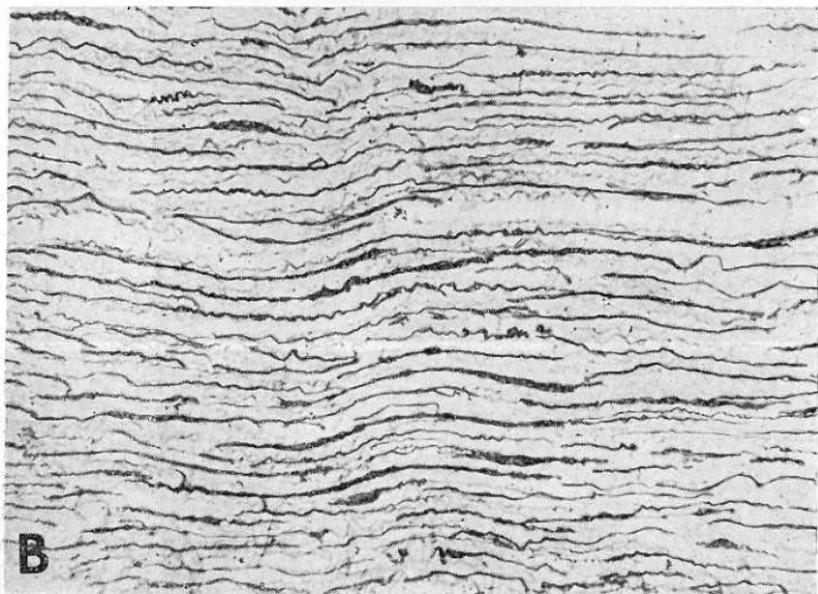
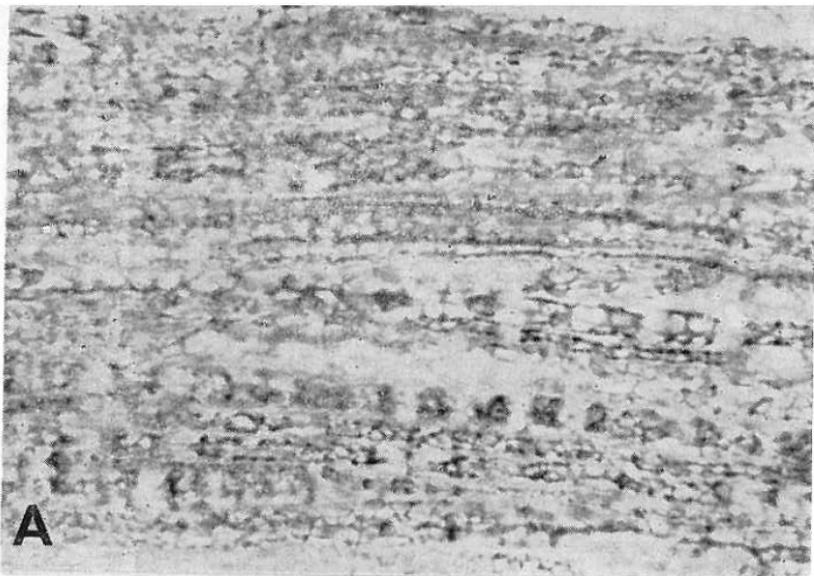


FIG. 1. Neuropatía desmielinizante segmentaria en la porfiria aguda intermitente. A. Microfotografía que ilustra la severa desmielinización de uno de los nervios de la cola de caballo (Tinción de mielina). B. Microfotografía del mismo nervio de la figura anterior impregnado con protargol para demostrar las lesiones difusas y de variable intensidad de los cilindroejes.

son⁹) y por Lapresle¹⁰ en 1950. Las características histológicas de las lesiones de los nervios periféricos y autónomos en la porfiria son iguales que las que se observan en otras neuropatías y no podrían distinguirse de las lesiones que provoca la intoxicación por plomo o la que hemos descrito en la intoxicación por *Karwinskia humboldtiana*,¹¹ que se conoce con el nombre de neuritis periaxial segmentaria o neuropatía desmielinizante segmentaria, nombre este último con que se le designa en la actualidad. Las lesiones se presentan irregularmente diseminadas, observándose zonas en las que coexisten la desmielinización con la destrucción del axón o axones, sobre todo en los casos graves, como sucedió en los dos casos que hemos estudiado (Figs. 1 y 2). En casos menos graves la lesión no pasa de la desmielinización segmentaria, lo que favorece indudablemente la recuperación de la función al reconstituirse la mielina alrededor de los axones intactos, esto explica el buen pronóstico de los casos no fatales de porfiria y la recuperación entre los diferentes episodios que puede sufrir un mismo enfermo. Como se aprecia en las figuras que ilustran las lesiones en los nervios, los axones se encuentran totalmente destruidos, observándose imágenes de fragmentación y engrosamiento con desmielinización concomitante, de manera masiva en casi todos los nervios que fueron estudiados. Esta lesión indudablemente no está sujeta a recuperación, ya que por ser de carácter tan masivo trae aparejada una reacción axonal muy severa en la célula nerviosa correspondiente a cada fibra

dañada. Las células de Schwann muestran proliferación severa y algunos autores han descrito la presencia de infiltrado linfocitario perivascular, posiblemente resultado de una reacción de carácter inflamatorio alrededor de las áreas de desmielinización en los troncos nerviosos. Sin embargo, este tipo de infiltrado perivascular no es de observación común y no fue visto en ninguno de los dos casos estudiados. La separación de las fibras nerviosas dándoles un aspecto laxo que contrasta con lo compacto de un nervio normal, sí es frecuentemente vista como resultado del edema que se desarrolla en los nervios afectados.

2. *Sistema nervioso central.* Las alteraciones más notables se observan en los cuerpos neuronales de las astas anteriores y de las neuronas de los ganglios raquídeos. La mayoría de las comunicaciones al respecto hacen mención de la cromatolisis central que se observa en las motoneuronas y de los diversos cambios que éstas sufren como consecuencia de la lesión del axón. Ya se sabe desde la descripción clásica de Nissl¹² que la destrucción, corte (axonotmesis) o aplastamiento del cilindro eje (axonopraxia) desencadena cambios morfológicos en las neuronas que dan origen a los axones afectados; a esta reacción Nissl la denominó "irritación primaria"; los estudios de Brattgard y sus asociados¹³ han aportado el conocimiento de que la irritación primaria de Nissl constituye en realidad una *reacción de crecimiento* en el soma neuronal y no una degeneración retrógrada, como se la había venido considerando. En el caso de la porfi-

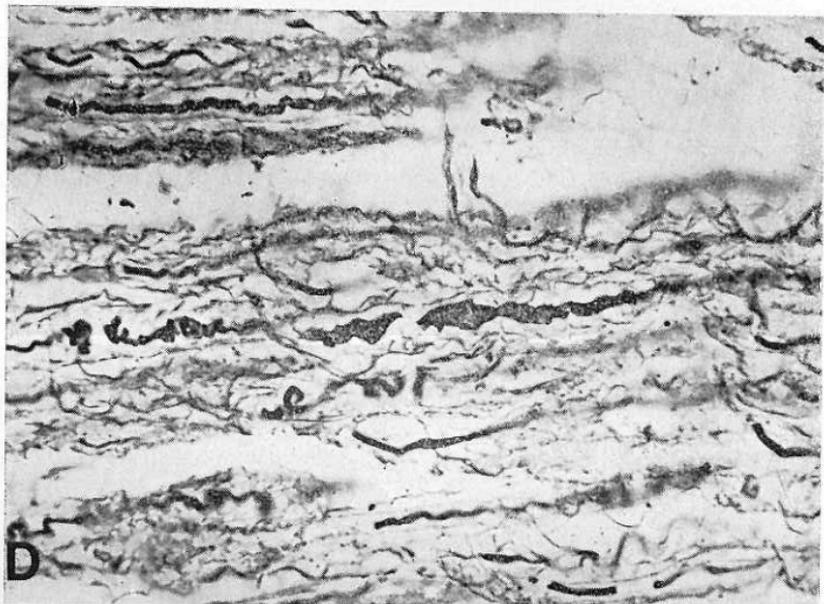
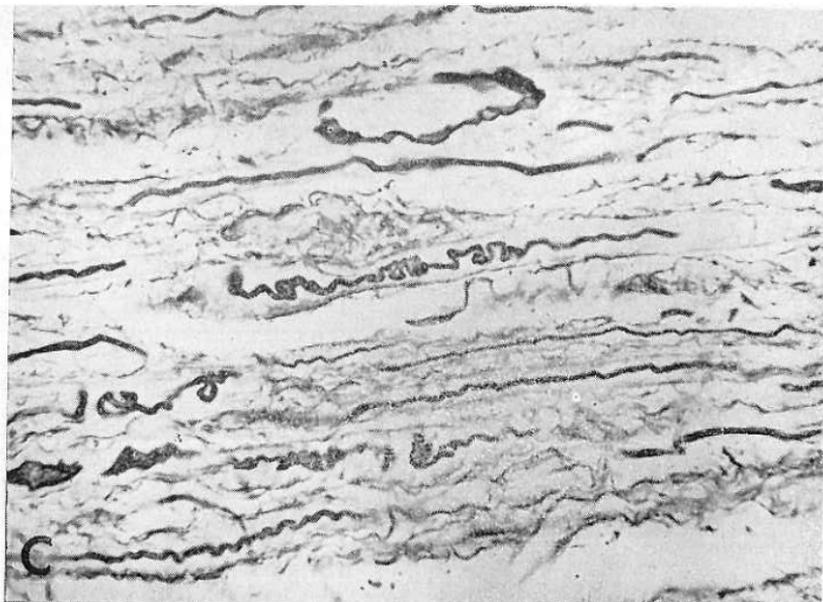


FIG. 2. Microfotografías a mayor aumento en las que se ilustran (C, D) axones degenerados en uno de los casos fatales de porfiria intermitente aguda, Método de Bodian.

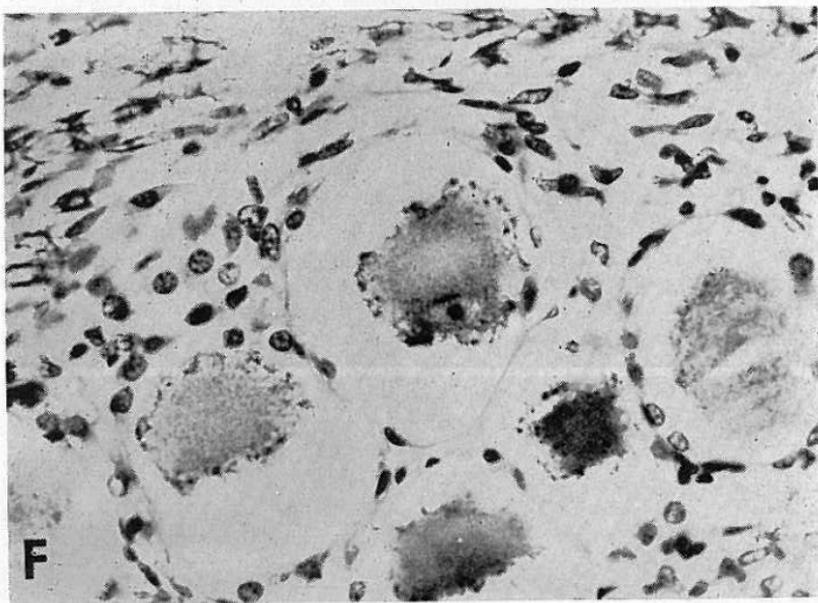
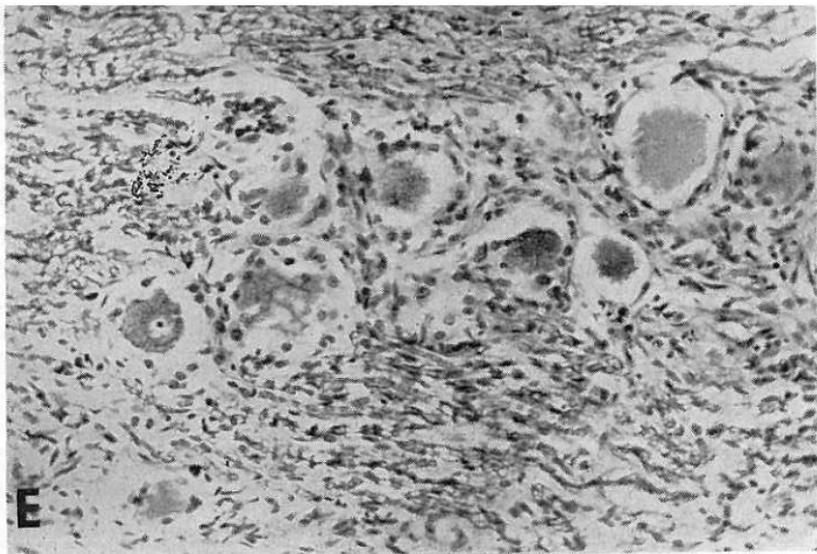


FIG. 3. Lesiones neuronales severas en los ganglios raquídeos de un caso de porfiria intermitente aguda. Nótese en E, ángulo superior izquierdo, la gliosis que reemplaza a una neurona degenerada. Otras neuronas muestran cromatolisis, enjuntamiento o vacuolización. F, muestra una neurona sensitiva primaria con cromatolisis central, núcleo excéntrico y formación de vacuolas.

ría, la cromatólisis de las motoneuronas fue descrita por Boström en 1920 (citado por Gibson⁹) en un caso de porfiria aguda, aunque ya antes había sido descrita por Helweg en 1892 (citado por Gibson⁹) en un caso de intoxicación por sulfonal, que, como se sabe,⁸ precipita ataques de porfiria. Puesto que los nervios periféricos y autónomos son los más afectados, es indudable que la cromatólisis de las motoneuronas es la lesión más común en el sistema nervioso central (Fig. 3). La hemos visto muy severa en los dos casos estudiados por nosotros, sobre todo en los engrosamientos lumbar y cervical, en menor intensidad y número en las astas anteriores de los segmentos cervicales altos y dorsales, y fue observada también en ambos casos en el núcleo motor dorsal de vago, lo que indica que este nervio estaba también afectado, aunque no nos fue posible obtener un estudio directo de ese nervio. En uno de nuestros casos había cromatólisis en el núcleo ambiguo. A diferencia de otros autores² que han descrito cromatólisis en los cuernos laterales de la médula dorsal, de donde se originan las fibras preganglionares de los nervios autónomos, y en la columna de Clarke, este cambio no fue visto en ninguno de nuestros casos. En uno de nuestros casos había moderada reacción glial en las astas anteriores, alteración que varía según la severidad del caso y la duración de la lesión. Este tipo de cambio anatómico, así como la cromatólisis en las neuronas, puede servir de indicación sobre el tiempo de evolución del caso que se estudia. En ningún otro núcleo del tronco cerebral o en neuronas de

núcleos hemisféricos o de la corteza cerebral nos fue posible observar cambios cromatolíticos, tal y como han sido descritos por Baker y Watson⁷ y Gibson y Gildberg⁹ en los casos por ellos estudiados. Esos autores observaron cromatólisis en el núcleo del facial, del hipogloso, del motor ocular común y en células del área motora del lóbulo frontal, este último tipo de cambio atribuido a lesión de los fascículos descendentes a lo largo de la cápsula interna o del tronco cerebral.

En ambos casos estudiados por nosotros se observaron severas alteraciones neuronales en los ganglios raquídeos (Fig. 4). Un gran número de ellas mostraba enjuntamiento y picnosis del núcleo, vacuolización del soma y signos de necrobiosis; imágenes de cromatólisis central, iguales a las de los núcleos motores de la médula espinal la había también, solamente que en menor número. Este hallazgo tiene interés, ya que sorprendentemente no aparece descrito en los artículos que hemos consultado, seguramente porque los ganglios raquídeos no hayan sido examinados. Además, se ha mencionado que las fibras nerviosas que resultan afectadas son las motoras, lo cual es cierto, como lo demuestra el cuadro clínico de los pacientes; pero por lo observado por nosotros, las fibras sensitivas resultan afectadas también, seguramente en relación con la severidad del ataque de porfiria y quizás también de su duración.

La presencia de neuronas con vacuolas citoplásmicas en estos casos ha sido descrita en la médula espinal y núcleos motores del tronco cerebral por Baker,⁷

Gibson⁹ y Schwartz,² y se ha mencionado que, dado que no es común observarla en otras condiciones, seguramente tiene alguna significación. Parece que sólo se la ha observado en casos de esclerosis lateral amiotrófica y

las neuronas sensitivas primarias en el ganglio raquídeo. Focos de desmielinización irregularmente distribuidos en la substancia blanca de los hemisferios cerebrales, en el cerebelo y en el tronco cerebral; en uno de nuestros casos tu-

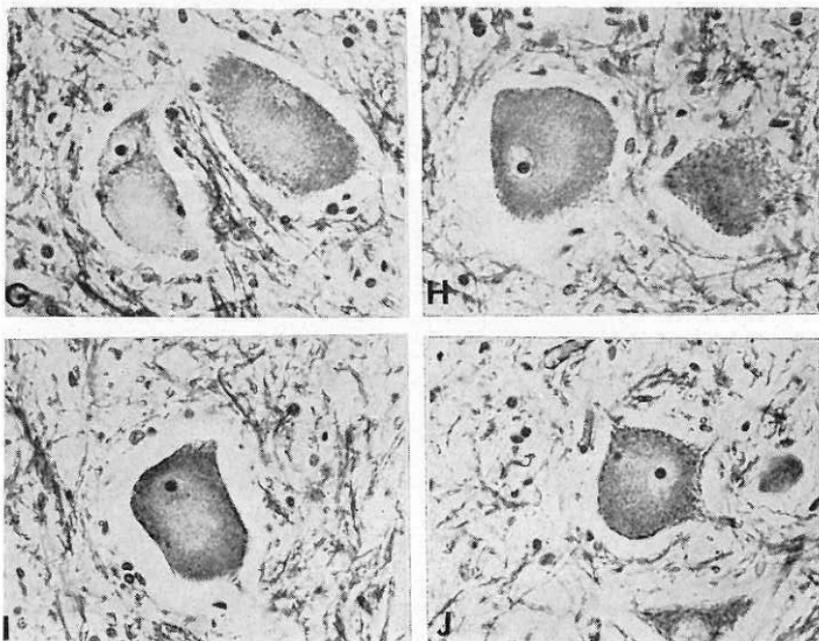


FIG. 4. Diversos aspectos de neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal (G, H,) y del núcleo motor dorsal del vago (J), con cromatolisis y núcleo excéntrico, que indica lesión a los cilindroejes correspondientes. Método de Klüver-Barrera para mielina y células nerviosas.

nosotros hemos tenido oportunidad de describirla en la intoxicación por Karwinskia.¹¹

Otros cambios han sido descritos en el sistema nervioso central. La desmielinización de los cordones posteriores, no observada por nosotros, y que solamente puede explicarse por la lesión de

vimos oportunidad de observar uno de estos focos en la parte más dorsal de la cápsula interna pero sin ninguna sistematización. A juicio propio estos focos de desmielinización, que se acompañan de reacción glial moderada, edema intersticial y edema perivascular constituyen focos causados por extravasación

de plasma, lo que es explicable si se tiene en cuenta que muchos de estos pacientes han pasado por períodos de hipoxia severos debidos a la afección de los nervios autónomos que median el arco reflejo respiratorio. En uno de nuestros casos había un foco de isquemia, con distribución que seguía el patrón vascular, afectando principalmente las capas profundas de la corteza cerebral y la substancia blanca subcortical del lóbulo parietal; esta lesión la hemos considerado independiente del proceso de porfiria y se debió seguramente a trombosis por aterosclerosis establecida antes que el paciente sufriese el ataque de porfiria, ya que así lo denotaba la reacción glial avanzada que mostró la lesión. A este respecto vale la pena mencionar aquí que Perlroth y asociados¹⁴ han descrito en un caso estudiado por ellos, la presencia de una lesión aguda y crónica encefalomalácica exquisitamente localizada a la eminencia media y a ambos fascículos hipotálamo-hipofisarios. Esos autores le atribuyen a la lesión una importancia patogenética del síndrome de "secreción inadecuada de hormona antidiurética" que ha sido descrita en casos de porfiria por Hellman, Ludwig y Nielsen (citados por Perlroth¹⁴). Aunque indudablemente este es el primer caso en el que se ha logrado establecer la correlación anatómica entre una lesión en el sitio de manufactura y transporte de la vasopresina en el hipotálamo y el síndrome clínico de insuficiencia de secreción de hormona andiurética, vale la pena mencionar que a pesar de que el hipotálamo ha sido examinado en muchos otros ca-

sos de porfiria, esta lesión hipotalámica no ha sido observado anteriormente y no fue vista en los casos examinados por nosotros.

Otras lesiones que han sido descritas en el sistema nervioso central son lesiones neuronales inespecíficas, tales como enjuntamiento y homogeneización de tipo isquémico, sobre todo en las neuronas corticales, en las células de Purkinje y en las neuronas de los ganglios grises de la base. Este tipo de lesiones totalmente inespecífico es difícil atribuirlos a acción directa del trastorno del metabolismo de las porfirinas, aunque tal posibilidad no puede descartarse del todo. Asimismo, se ha descrito congestión y edema de los vasos intraparenquimatosos con degeneración grasa de las paredes de los capilares. Ocasionalmente se ven hemorragias puntiformes. En las células gliales se han observado tumefacción y movilización de la microglía, seguramente secundaria a la aparición de focos aislados de desmielinización.

En resumen, las alteraciones más comunes en los casos de porfiria intermitente aguda son aquellas que comprenden la desmielinización y destrucción axónica de los nervios periféricos con la reacción neuronal concomitante en los núcleos correspondientes. Hasta 1954² se había logrado recopilar un total de 47 casos, comunicados por varios autores, en los que se había hecho examen neuropatológico, y en la mayoría de esos casos hubo degeneración de los nervios periféricos como alteración neuropatológica única o principal.

DISCUSIÓN

Hasta ahora no se han dilucidado los mecanismos que causan las lesiones en el tejido nervioso periférico. Se había supuesto que la acumulación de porfirinas, específicamente uroporfirinas en el tejido nervioso podría ser la responsable de la aparición de las lesiones. Sin embargo, en los casos de porfiria congénita se almacenan grandes cantidades de uroporfirina en los diversos tejidos del organismo, sin que se causen síntomas o lesiones neurológicas.¹⁵ Más aún, Klüver¹⁶ ha demostrado con certeza que la presencia de porfirinas en el tejido nervioso no causa lesiones apreciables, y que la uroporfirina no se encuentra en cantidades significativas en los nervios periféricos ni en el tejido nervioso central en los casos de porfiria intermitente aguda. El porfobilinógeno se excreta rápidamente por los riñones y tampoco causa lesiones nerviosas.⁹ Además, algunos roedores (*Sciurus niger* y *Tamias striatus*) excretan normalmente grandes cantidades de porfirinas sin lesión nerviosa de ninguna clase.⁴

Algunos autores^{3, 17} basados en el hecho descrito por Watson¹⁵ de que las porfirinas causan espasmo de los músculos lisos, han tratado de explicar la sintomatología que se observa en los pacientes durante los ataques de porfiria intermitente aguda como debida directamente a ese espasmo del músculo liso: así se produciría el intenso dolor abdominal y la hipertensión arterial. Waldenström³ atribuye la génesis de la ambliopía que presentan los pacientes al angiospasma retiniano. La oliguria y

las lesiones necróticas en riñón serían explicadas del mismo modo.¹⁷

Denny-Brown y Sciarra¹⁷ en base del espasmo del músculo liso que producen las porfirinas, han intentado explicar también las lesiones de las fibras nerviosas, sobre todo invocando en apoyo a esa explicación la similitud de las lesiones con las que se observan en la isquemia experimental de los troncos nerviosos. Un mecanismo semejante se aplicaría a la génesis de las lesiones del tejido nervioso central. London⁴ considera también la posibilidad de que la presencia de metabolitos intermediarios anormales, o normales, del metabolismo de las porfirinas en cantidades significativas, pueda ser el factor que determine directamente las lesiones nerviosas. Dado que actualmente es posible reproducir la porfiria experimentalmente con drogas como la griseofulvina,¹⁸ ya se hacen estudios para determinar los mecanismos de producción de las lesiones en el tejido nervioso, utilizando ratones para tal fin. Es posible que en el futuro podamos comunicar los resultados de este estudio.

RESUMEN

Las alteraciones neuropatológicas de la porfiria intermitente aguda consisten principalmente en desmielinización segmentaria de los nervios periféricos y autónomos, que puede ir acompañada en los casos fatales de destrucción de los cilindroejes. Esta neuropatía segmentaria desmielinizante de la porfiria intermitente aguda no es diferente de la que observa en otras neuropatías tóxicas como la difteria o la intoxicación por

Karwinskia humboldtiana. Lesiones menos severas, pero bastante parecidas, se observan en la neuropatía isquémica experimental. Estos hechos morfológicos han conducido a suponer que la génesis de las lesiones de la porfiria intermitente aguda se halla vinculada al espasmo de músculo liso que causan las porfirinas, espasmo que sería responsable de producir isquemia en los diferentes órganos afectados, los nervios entre ellos. También se ha pensado que un producto intermediario del metabolismo de las porfirinas sea el responsable de la lesión en los troncos nerviosos, ya que la uroporfirina no posee propiedades mielinolíticas. La posibilidad de que la célula de Schwann sea la primordialmente afectada, debe ser considerada también. Las lesiones en las neuronas cuyos axones han sido dañados son sólo lesiones secundarias y no debidas directamente al proceso en sí. Otras lesiones en el sistema nervioso central, como focos de desmielinización, lesiones neuronales de tipo isquémico, congestión y edema intersticial, deben ser consideradas con cautela, ya que pueden deberse a procesos concomitantes con el ataque de porfiria, como, por ejemplo, la anoxia.

REFERENCIAS

1. Dean, G.: *Porphyria*. Brit. J. Med. 2: 1291, 1953.
- 1a. Dean, G. *Porphyria, a familiar disease: its diagnosis and treatment*. South African Medical J. 30: 377, 1956.
2. Schwarz, G. A. y Moulton, J. A. L.: *Porphyria. A clinical and neuropathologic report*. A.M.A. Arch. Int. Med. 94: 221, 1965.
3. Waldenström, J.: *Neurological symptoms caused by so-called acute porphyria*. Acta Psychiat. Neurol. Scand. 14: 375, 1939.
4. London, I. M.: *Porphyria metabolism and disease of the nervous system*. Res. Publ. Ass. nerv. ment. dis. 32: 392-1952.
5. Rankin, J. E. y Pardington, G. L.: *Lancet* 2: 607, 1890 (citado por Gibson).
6. Kark, R. M.: *Clinical aspects of the major porphyriopathies*. Med. Clin. North America. 39: 11, 1955.
7. Baker, A. B. y Watson, C. J.: *The central nervous system in porphyria*. J. Neuropath. Exper. Neurol. 4: 68, 1945.
8. Erbslöh, W., Dtsch, Z. Nervenkr. 23: 197, 1903 (citado por Gibson).
9. Gibson, J. B. y Goldberg, A.: *The neuropathology of acute porphyria*. J. Path. & Bacteriol. 71: 495, 1956.
10. Lapresle, J.: *Neuropathology of acute intermittent porphyria*. Bull. Soc. Méd. Hop. (Paris), 115: 1125, 1964.
11. Escobar, A. y Nieto, D.: *Aspectos neuropatológicos de la intoxicación con Karwinskia humboldtiana. Estudio experimental*. GAC. MÉD. MÉXICO. 95: 163, 1965.
12. Nissl, F.: *Über die Veränderungen der Ganglienzellen am Facialiskern des Kaninchens nach Ausreissung der Nerven*. All. Z. Psychiat. 48: 197, 1892.
13. Brattgard, S. O.; Edström, J. E. y Hydén, H.: *The productive capacity of the neuron in retrograde reaction*. Exp. cell Res. Suppl. 5: 185, 1958.
14. Perlroth, M. G.: *Acute intermittent porphyria. New morphologic and biochemical findings*. Amer. J. Med. 41: 149, 1966.
15. Watson, C. J. y Larson, E. A.: *Urinary coproporphyrins in health and disease*. Physiol. Rev. 27: 478, 1947.
16. Klüver, H.: *Functional differences between the occipital and temporal lobes. With special reference to the interrelation of behavior and extracerebral mechanisms*. En: Jeffress, L. A. (Ed). *Cerebral Mechanisms in Behavior*. The Hixon Symposium. New York, Wiley. 1951. pp. 172.
17. Denny-Brown, D., y Sciarra, D.: *Changes in the nervous system in acute porphyrias*. Brain 68: 1, 1945.
18. Matteis, F. de, y Rimington, C.: *Disturbance of porphyrin metabolism caused by griseofulvin in mice*. Brit. J. Dermatol. 75: 91, 1963.

IV

TRATAMIENTO¹DR. JULIO HERNÁNDEZ PENICHE²

NO EXISTE un tratamiento capaz de curar la porfiria; por lo tanto, la mayor parte de los procedimientos son utilizados para producir mejoría y así el tratamiento será sintomático. A pesar de esto debemos aceptar que en muchas ocasiones estos métodos son suficientes para salvar la vida del paciente.

En la revisión de los métodos que han sido utilizados para el manejo de estos casos debemos referirnos a los investigadores sudafricanos o suecos,^{1, 2, 3} ya que en Africa y en Suecia, la porfiria es una enfermedad muy frecuente. Personalmente no he tenido la oportunidad de manejar sino cuatro casos de esta enfermedad con complicaciones neurológicas.

El tratamiento deberá ser dividido en el que se usará en el ataque agudo y las medidas generales que se indicarán entre las crisis con el objeto de evitar éstas.

TRATAMIENTO

1. Porfiria aguda intermitente.

- a) Durante una crisis.
- b) En el período intercrítico.

¹ Presentado en el simposio sobre "Las porfirias y el sistema nervioso" en la sesión ordinaria del 10 de agosto de 1966.

² Hospital General del Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

2. Porfiria sintomática.

Dean³ insiste en la necesidad de que el paciente comprenda la esencia genética de su enfermedad y que esté bien familiarizado con los mecanismos que la producen y la forma como puede evitarse las crisis agudas.

La mayor parte de las veces cuando el paciente no es intervenido de emergencia pensando en que presenta un vientre agudo, el diagnóstico se hace durante una de las crisis, basándose en los datos expuestos con anterioridad.

Una vez que se ha logrado esto, debe aislarse al paciente, de preferencia en un lugar donde reciba menor cantidad de estímulos, con el objeto de que la hiperexcitabilidad que acompaña al ataque agudo se disminuya hasta donde sea posible. Como es muy común que esté vomitando esto obligará a la colocación de sonda gástrica para la succión continua y a la alimentación por vía parenteral.

I. Durante la crisis.

1. a) Aislamiento.
- b) Balance electrolítico cuidadoso.
- c) Si hay vómito, succión gástrica.
- d) Gluconato de calcio y/o

- e) Difenilhidantoinato de sodio y/o
 - f) Eter por vía rectal.
 - g) Cloropromazine.
 - h) Digital.
 - i) Pulmón mecánico y/o traqueotomía.
2. Sustancias quelantes o secuestrantes.
- a) BAL.
 - b) EDTA.

II. Intercrítico.

- a) Evitar el uso de barbitúricos y derivados.
- b) Sulfonas.
- c) Alcohol.

En algunas de las formas de porfiria, especialmente la porfiria variegata existe una notable hipocloremia, hiponatremia, hipopotasemia e hipocalcemia, estos cambios también están presentes en la porfiria aguda intermitente, aun cuando menos manifiestos. De todas maneras, es deseable que se administre cloruro de potasio, bien sea por vía oral o en soluciones parenterales, así como gluconato de calcio. Esta última sal tiene una especial indicación cuando aparecen severas alteraciones musculares, en ocasiones en los cuatro miembros, a veces del tipo espasmo carpopedal y mano de Trousseau, que en ocasiones preceden o acompañan a las convulsiones generalizadas, las cuales aparecen con gran frecuencia en este padecimiento.^{2, 4, 5}

Debe recordarse el hecho de que todos los derivados de los barbitúricos y

las sulfonamidas, son peligrosos en este tipo de pacientes, por lo que deberán ser manejados con difenilhidantoinato de sodio, bien sea oral o por vía parenteral a la dosis de 300 a 400 miligramos en las 24 horas. Algunos autores consideran conveniente el uso de una solución de éter en aceite en forma de goteo continuo en el recto, teniendo la precaución de que se lave el intestino con suero fisiológico una vez que hayan terminado las crisis convulsivas. Algunos autores consideran que el uso de 25 miligramos de cloropromazina cada 6 horas pueden ser útiles; sin embargo, en ningún caso han acortado la duración de un ataque y es posible que lleguen a la muerte a pesar del uso de este fármaco.

Especial mención debe ser hecha acerca de la facilidad con la que un paciente con porfiria puede volverse adicto a las drogas, especialmente la morfina y al demerol.

Nuevos reportes han aparecido en los últimos años acerca del uso de sustancias quelantes o secuestrantes, sobre todo del tipo BAL o EDTA. Ambos dan la impresión de ser capaces de reducir la duración de los ataques probablemente por asociación del quelante con el porfobilinógeno.

El 2, 3 dimercapto propano (BAL) y el disodiocalcio etilendiamino tetracetato (EDTA) han sido usados especialmente por Peters,⁶ quien ha demostrado el notable aumento de la excreción de zinc (hasta de 18 mg.) y la relación que existe entre la sintomatología y la cantidad de zinc excretada.

Peters⁶ cree que hay un bloqueo enzimático en el nivel de transformación

del porfobilinógeno proporcionando unidades pirrólicas, de las cuales se originan la uroporfirina, la coproporfirina, la protoporfirina y este autor cree que la acumulación de zinc o algún otro metal pesado pueden ser los responsables de este bloqueo enzimático y que este es el mecanismo por el cual el BAL y/o el EDTA corrigen el trastorno metabólico. Insiste particularmente en que ni la excreción del porfobilinógeno, ni de la cantidad del ácido delta aminolevulínico guardaron una correcta correlación con el cuadro clínico.

Los iones de zinc forman parte de las metaloenzimas, la anhidrasa carbónica, la uricasa, la catalasa, la peroxidasa, la carboxilpeptidasa, la deshidrogenasa láctica y la deshidrogenasa alcohólica y es conocido el hecho de que un exceso de zinc disminuye la actividad de la deshidrogenasa láctica, la gonadotropina y la actividad de la insulina. Otros autores consideran que el EDTA influye directamente el metabolismo del pirrol; sin embargo, se puede asegurar que hasta el momento actual no hay ninguna explicación definitiva del mecanismo de acción de las sustancias quelantes de la porfiria.

Debe ser enfatizada la facilidad con la que estos productos provocan síntomas similares a los de las crisis mismas o sean calambres musculares y dolor abdominal. La dosis habitualmente usada es de 2.3 miligramos por kilo de peso cada 6 horas durante dos días y luego cada 12 horas durante los 10 días siguientes.

Es conveniente el uso de digital con el objeto de disminuir la frecuencia cardíaca; sin embargo, no tiene la eficacia

que en la insuficiencia cardíaca y, además, es capaz de producir modificaciones en el potasio sanguíneo. Es muy importante estar alerta respecto al momento en el que van a aparecer trastornos respiratorios, y la traqueotomía y el uso del pulmón mecánico debe tenerse siempre en cuenta.

Las complicaciones más serias que quedan como secuelas de los ataques agudos son los trastornos mentales y la severa atrofia muscular.

Existen publicaciones⁷ en donde se afirma que el uso de Frenquel es capaz de corregir los trastornos mentales.

Cuando las alteraciones musculares son incipientes, la fisioterapia puede mejorarlas; sin embargo, la mayor parte de las veces se llega primero al ataque total antes que al diagnóstico y en estas condiciones prácticamente es imposible obtener recuperación. Similar problema presentan las alteraciones electroencefalográficas, las cuales muy difícilmente regresan a la normalidad después de que ha aparecido una crisis aguda con convulsiones.

Muchos otros tratamientos han sido reportados como efectivos: el extracto hepático,⁸ el ácido adenosín-5 monofosfórico,⁹ la neostigmina,^{10, 11} el bromuro de valetamato¹² y la cloroquina.¹³

Gajdos-Turok⁹ basado en que puede resultar una deficiencia en la síntesis de las purinas en la porfiria, trató a un grupo de pacientes con ácido adenosín-5-monofosfórico y también en embriones de pato intoxicados con alilisopropilacetamida (AIA) y reportó buenos resultados en 8 de 10 casos de porfiria humana, aun cuando él mismo critica sus resultados con muy buen juicio,

aceptando que ya que la porfiria tiene remisiones espontáneas es difícil evaluar el verdadero valor de una droga, exceptuando cuando se tengan series grandes.

Es difícil poder concluir el verdadero valor de los mismos, debido a que las series en que se publican son muy cortas y los resultados son valorados en forma subjetiva y probablemente parcial. Nosotros hemos constatado la reacción miastenoide de los músculos afectados. Creemos que a esto se debe el que algunos autores hayan considerado que la neostigmina es capaz de mejorar el cuadro.

En nuestra reducida experiencia tenemos la impresión de que aun cuando las sustancias quelantes o sequestrantes parecer ser útiles, no son la respuesta para las graves secuelas de las crisis agudas y que la única posibilidad es la realización de un diagnóstico precoz.

REFERENCIAS

1. Keeley, K. J.: *The incidence of porphyria cutanea tarda in the Bantu. An analysis by sex and age.* S. Afr. Med. J. 36: 602, 1962.
2. Lamont, M., Hathorn M., y Joubert

- S.: *Porphyria in the African: a study of 100 cases.* Quart J. Med. 30: 373, 1961.
3. Dean, G.: *The porphyrias.* Nueva York, J. B. Lippincott, 1963.
4. Kiloh, L.G.: *Clinical electroencephalography.* London, Butterworth, p. 90, 1961.
5. Wirschaftar, J.; Turner, F. y Dow, R.: *Convulsive seizures as the presenting manifestation of intermittent porphyria.* Neurology, 10: 787, 1960.
6. Peters, H.; Woods, S.; Eichman P. y Reese, H.: *The treatment of acute porphyria with chelating agents. A report of 21 cases.* Ann Inter. Med. 47: 889, 1957.
7. Sikeh, Z.S.: *Frenquel corrects EEG changes and relieves symptoms in porphyria.* Dis. Nerv. Syst. 22: 695, 1961.
8. Flores Espinosa, J., Gutiérrez, A. y Gómez, B.: *Porfiria. Estudio de 5 casos.* Rev. Gastroenterología, 25: 37, 1960.
9. Gajdos, A., Gajdos Turok, M.: *The therapeutic effect of adenosine-5-monophosphoric acid in porphyria.* Lancet. 2: 175, 1961.
10. Gillhespy, P.O., y Smith, S.G.: *Porphyria treated with neostigmine.* Lancet. 1: 908, 1954.
11. Rimington, C., Goldberg, A.: *Porphyria treated with neostigmine.* Lancet. 1: 1187, 1954.
12. Kiger, R.G.: *Observations on the symptomatic treatment of porphyria with valethamate bromide.* South. Med. J. 55: 154, 1962.
13. Sweeney, G., Gevey, M. Dowdley, E., y Eales, L.: *The effects of chloroquine on patients with symptomatic porphyria.* S. A. Med. J. 21, 1962.

V

RESUMEN Y CONCLUSIONES¹DR. MARIO FUENTES²

SE HAN PRESENTADO, por los ponentes, los aspectos bioquímicos, la clasificación y manifestaciones clínicas; los estudios neuropatológicos y el tratamiento de las diversas modalidades de las porfirias.

Se concreta que el término de porfiria comprende un grupo de trastornos hereditarios o adquiridos, cada uno con manifestaciones clínicas raras, pero características de cada una de ellas. De acuerdo con conceptos más modernos se ha postulado que las porfirias se deben ver únicamente como desórdenes del metabolismo de enzimas, o sea como errores del metabolismo pirrólico. Desde el punto de vista bioquímico se puede decir que los núcleos de las porfirinas sirven para aumentar la oxidación de los iones metálicos, con los cuales están unidos.

En lo que respecta a la clasificación y formas clínicas hay una primera clasificación de Gunther, considerando tres formas de porfirias: agudas, crónicas y congénitas. La subsiguiente clasificación clásica de Waldenström fue la de porfiria congénita, porfiria cutánea tardía y la de porfiria intermitente aguda.

¹ Presentado en el simposio sobre "Las porfirias y el sistema nervioso", en la sesión ordinaria del 10 de agosto de 1966.

² Académico numerario. Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez".

De acuerdo con el sitio de producción de las porfirinas, en el plasma, los eritrocitos, el hígado y en la médula ósea, se postuló una diferente clasificación por Watson, Shwartz, Schmid, que queda en:

1. Porfiria eritropoyética.
2. Porfiria hepática, que incluye tres variedades:
 - a) la porfiria intermitente aguda;
 - b) la porfiria cutánea tardía, y
 - c) la porfiria mixta.

Se han hecho, también por Waldenström y otra por Watson, modificaciones más recientes, que amplían las anteriores, detallando de esta manera los grupos o subgrupos e, incluyendo, ya en el proceso etiológico, causas químicas, como el alcohol o fungicidas tipo hexaclorobenceno.

Para la clínica es importante señalar que la porfirinuria implica en cualquier condición un exceso de coproporfirina o uroporfirina, que se encuentre en la orina. Esto incluye no solo a las porfirinas, en las cuales las alteraciones metabólicas de las porfirinas corresponden a errores genéticos, sino a otros procesos o enfermedades, como: en enteritis, es-teatorreas, por insuficiencia pancreática.

En afecciones hepáticas, en las que ocurre un defecto de eliminación de las porfirinas por la bilis, ocurriendo un exceso de uroporfirina. Puede haber la porfirinuria patológica en hepatitis aguda y crónica, en cirrosis, en tumores del hígado, así como en procesos tóxicos o gravídicos. Las hay también en intoxicaciones, como el plomo, el mercurio, fósforo, zinc, arsénico, barbitúricos. Ocurren también las porfirinurias patológicas en casos de desnutrición, como la pelagra, presentando estos enfermos, entre otros síntomas cutáneos, una particular sensibilización a la luz; presentando los eritemas pelagroides en partes descubiertas del cuerpo.

También por este mecanismo de alteración de los procesos enzimáticos, por carencia de proteínas y ácido nicotínico, aparecen trastornos neurológicos, psíquicos, del tipo de la somnolencia, el estupor y el estado delirante confusional que vemos y hemos descrito en casos de pelagra.

Sólo deseamos hacer resaltar que en la forma aguda intermitente, por su aparición paroxística o bien con predominancia de síntomas abdominales, se cometen errores de diagnóstico al considerar estos cuadros de síndromes agudos abdominales (apendicitis, colecistitis, pancreatitis, obstrucción intestinal), sin apreciar la posibilidad de síntomas neurológicos, característicos, de neuritis, polineuritis, radiculitis o cuadros de

mielitis ascendente aguda y aun el síndrome bulbar que puede instalarse rápidamente, agravando el cuadro de esta forma de porfiria. Se recalcan también los diversos cuadros psiquiátricos de esta enfermedad, en donde pueden ocurrir reacciones histéricas, cuadros confusionales, alucinatorios (o el llamada delirio agudo) o bien reacciones de excitación maniaca, a veces de gran violencia. En resumen, la asociación de síntomas o cuadros abdominales con síntomas neurológicos y mentales, así como la presencia de orina cuya coloración se transforma rápidamente en rojiza o rojo-oscuro, debe sospechar esta forma de porfiria, que en sí es grave y que requiere para su tratamiento la oportuna identificación diagnóstica.

Del tratamiento señalamos que algunos autores insisten en la terapéutica a base de la vitamina B1 y de la amida del ácido nicotínico y el debido aporte de proteínas para un régimen balanceado y más bien rico en proteínas. Finalmente, recordamos que este tratamiento mismo es el que hemos seguido y a veces con éxito espectacular en los casos de pelagra alcohólica, con severo estado de desnutrición. La amida del ácido nicotínico ha sido casi específica para hacer reversible cuadros psicóticos severos confusionales, aunque no tenemos, personalmente, la misma experiencia en el tratamiento de las porfirias para la valoración de esta terapéutica.