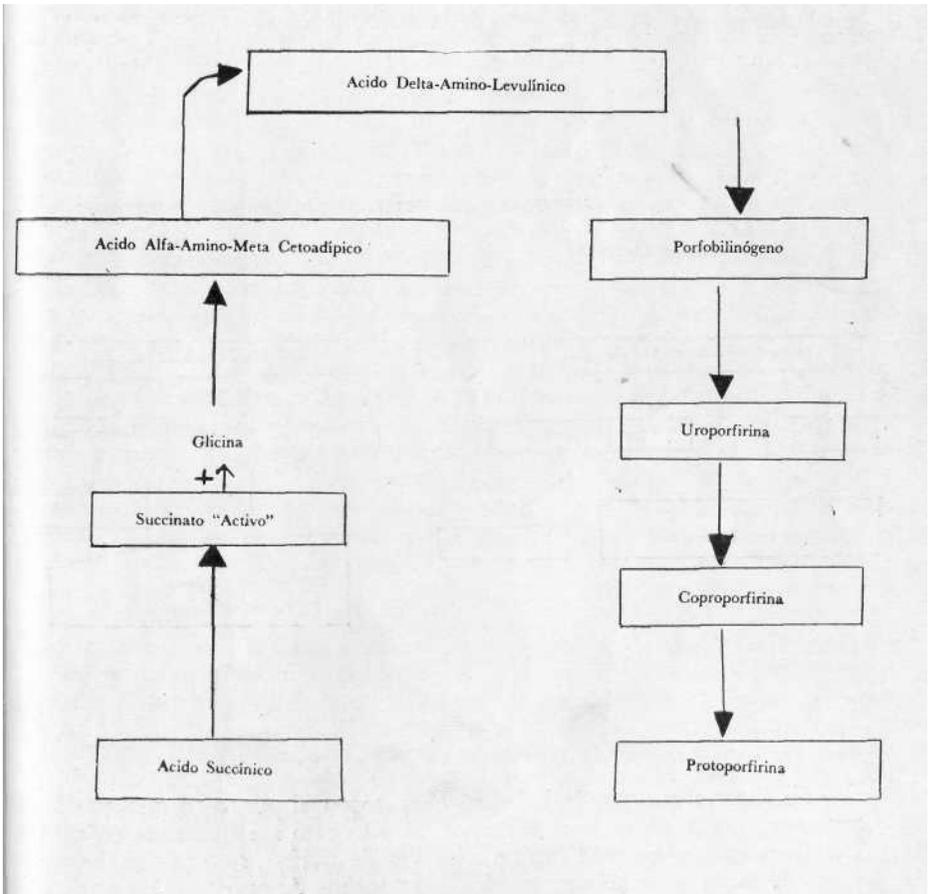


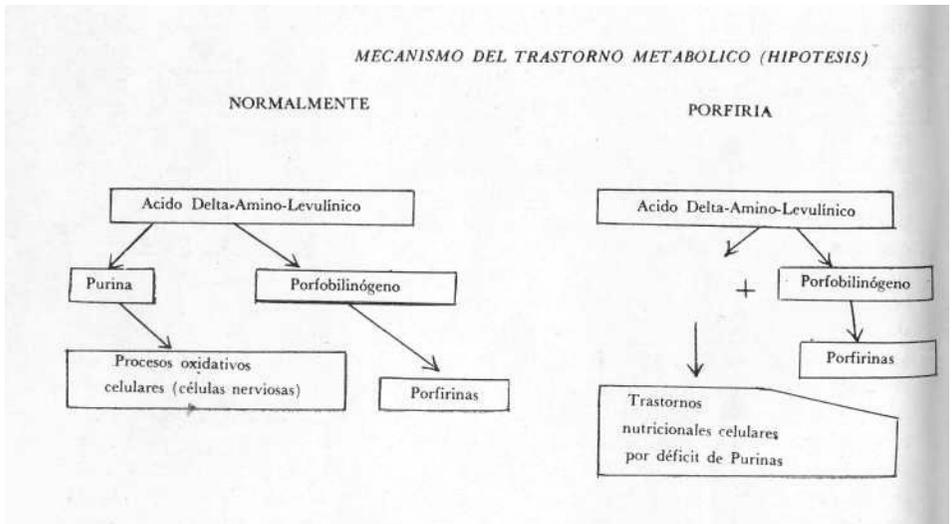
BIOSINTESIS DE LAS PORFIRINAS

La Protoporfirina de Fischer, que como se ha dicho anteriormente es la más difundida en el organismo humano, forma parte de la hemoglobina, unida al hierro y a la globina. Cuando el Hematíe es destruido, el hierro y la apoferritina dan lugar a la bilirrubina, la cual a su vez pierde la globina y es eliminada por la bilis. El organismo retiene la globina y recupera el hierro, la médula utiliza para formar de nuevo hemoglobina. Por el contrario, el organismo pierde sin mayor preocupación los núcleos pirrólicos constituyentes del hematíe, en el curso de la eliminación normal. Los núcleos pirrólicos son fácilmente sintetizados en el organismo en la forma (3) que mostramos a partir del Acido Succínico:



Metabolismo. —El metabolismo de las porfirinas normales es oscuro y por lo tanto no se conocen bien las alteraciones del mismo (1). Sabemos, sin embargo, que en estado normal la orina contiene únicamente coproporfirina a la tasa diaria (enormemente pequeña) de 1.000 a 1.500 micro-gramos (4). En la porfiria congénita por el contrario las cantidades de porfirina excretadas por la orina pueden ser muy grandes, llegando hasta 100 mgrs. diarios de Uroporfirina I. En la porfiria aguda intermitente, se excreta por la orina Porfobilinógeno, que es un monopirrólico intermediario (4) precursor de las porfirinas. Este porfobilinógeno es incoloro en sí y se torna de color oscuro al estar expuesto a la luz.

Los órganos donde reside el trastorno metabólico causante de la porfiria, son la médula ósea y el hígado. El primero es asiento del trastorno metabólico en la porfiria congénita y el segundo el de la porfiria aguda intermitente y de la cutánea tardía. Es por esta razón que a la primera, a la congénita, se le llama asimismo eritropoyética y a las otras dos, hepáticas. Según Naef, Berry y Schlezinger (5) la purina y las porfirinas, tienen un precursor común que es el ácido delta-amino-levulínico.



Se supone que puede haber un bloqueo en el punto en que este ácido precursor común de ambos productos, se convierte normalmente en purina. Debido a este bloqueo se formaría en vez de purina, sólo porfobilinógeno y por lo tanto se establece un déficit de purina. Ahora bien, las purinas se encuentran en muchas enzimas que contienen varios elementos del complejo vitamínico B, el cual es esencial para los procesos, oxidativos de la célula.

Teniendo en cuenta el papel vital de las purinas en el sistema nervioso, así como en el metabolismo celular de otros tejidos, se pueden comprender los fenómenos que pueden producirse por el déficit de purina.

Patogenia. — Para Garrod (1) la porfiria es esencialmente un "error del metabolismo". La enfermedad tiene un carácter eminentemente hereditario, como lo demostraron en primer lugar Barker y Estes en 1912 y posteriormente Günther. En 1917, Waldenstrom fijó claramente la característica hereditaria y Gates en 1946 consideró que la transmisión se efectuaba como un carácter dominante irregular. Waldenstrom estaba convencido (6), y esto parece hoy en día admitido, que los ataques de porfiria pueden precipitarse por la acción de los barbitúricos y se observó que en estos Casos la sintomatología era semejante a la intoxicación crónica por barbitúricos. — Se ha comprobado también que otros productos, entre ellos los sulfamídicos y el alcohol, pueden desencadenarla. También se ha podido observar que puede ser provocado por ciertas infecciones y ello no parece ser extraordinario ya que otras enfermedades de tipo metabólico como la enfermedad de Addison y la Diabetes Mellitus, se ven aparecer con motivo de procesos infecciosos.

Un punto muy interesante es el de resolver cómo es que en la porfiria se pueden producir cuadros sintomáticos tan diversos de tipo nervioso, abdominal, mental, etc., como describiremos más adelante. Parece demostrado sin lugar a dudas, que ni el porfobilinógeno en sí ni el ácido delta-amino-levulínico, tienen una acción tóxica en el organismo, de tal forma que las diversas manifestaciones de las porfirias deberían explicarse más bien, por la alteración profunda que se efectúa en el metabolismo. En realidad, hay tendencia a considerar que todas las manifestaciones de las porfirias, son explicables desde el punto de vista neurológico, por existir lesiones de las fibras preganglionares motoras que inervan los distintos órganos (6). Quedaría por intentar explicarse cuál es el origen de estas lesiones nerviosas, que como veremos más adelante, son simplemente desmielinizaciones. Son muchas las teorías al respecto, como ya dijimos antes. Para Naef y otros, el trastorno sería producido por el déficit en purinas. Para otros (6) (que no deja de ser una explicación similar, aunque menos precisa) existiría una sustancia hipotética "X" precursora del porfobilinógeno, que sería la esencial para la nutrición de la mielina del sistema nervioso y que dejaría de formarse por la alteración metabólica, con el consiguiente incremento de porfobilinógeno y de ácido delta-amino-levulínico. Otros autores reconocen asimismo la falta de toxicidad sobre el sistema nervioso central, tanto del porfobilinógeno como del ácido delta-amino-levulínico y consideran que las lesiones nerviosas son producidas por una anomalía enzimática en el metabolismo glicino-succinato. Gajdos (7) considera a título de hipótesis que las manifestaciones clínicas de la enfermedad son causadas por un agotamiento de las reservas del organismo en glicocola a consecuencia de la síntesis exagerada de porfirinas. Masón y colaboradores (1) también abogan por la participación de lesiones neurovegetativas.

En resumen, vemos que lo más probable al parecer es que las manifestaciones diversas de las porfirias sean explicables por lesiones de desmielinización de las fibras pregar (glanglionares motoras, causadas a su vez posible-mente porque el trastorno metabólico sea el causante de que deje de producirse alguna sustancia vital para la nutrición de las fibras nerviosas.

Anatomía Patológica. —En el estudio postmortem se pueden encontrar dilataciones segmentarias del intestino delgado y pequeños focos de necrosis en el hígado. El hígado y los riñones presentan grandes cantidades de porfobilinógeno que no se observa en personas normales. En el sistema nervioso existe desmielinización que puede abarcar todo el sistema nervioso central, algunos plexos y troncos nerviosos. Puede haber cromatolisis celular en la parte anterior de la médula y en los ganglios posteriores, así como vacuolización de algunas células medulares. Probablemente ninguno de los cambios descritos son específicos de la enfermedad. (6 y 14).

Datos estadísticos. —En Suecia (2) se encuentra la porfiria en grandes proporciones, especialmente en el Norte. Waldenstrom encontró 321 casos, de los cuales 242 eran familiares. Se refiere que un médico de Laponia, comentando la enorme incidencia de la porfiria en la región, afirmaba: "cuando en Laponia alguna persona muere de "histeria", habitualmente es que padecía de porfiria aguda". En Minneapolis, donde existe la mayor concentración de los EE. UU. de población de origen sueco, la porfiria aguda asimismo es muy frecuente (2). Alcanza también grandes proporciones en África del Sur. En el Ohio State University Hospital, en los últimos años, el 0.04% de los casos admitidos a los Servicios de Medicina Interna, son porfiria (8). En Francia se han observado 100 casos en el Hotel Dieu en los últimos 10 años (3). Canivet habla de 100 casos en Francia, de los cuales 16 eran personales (9). De todos estos casos 3 eran congénitos (1); y fue R. Claisse (11), quien hizo las primeras publicaciones sobre manifestaciones abdominales de la porfiria en Francia, marzo y septiembre, 1950.

Mortalidad y Pronóstico. —Los datos que poseemos demuestran siempre la alta cifra de mortalidad, si bien con variantes, como es lógico, según los autores. Para Linder (1), el 50% mueren en el curso del primer acceso. Según Goldberg (8) la mortalidad fue en 50 casos del 24%. Para Eckner (12) de 100 pacientes observados por Waldenstrom, 20 murieron durante el primer año, después del acceso; dos vivieron 8 años y de los 12 que vivieron, uno llegó hasta los 27 años. Agrega que la mortalidad está cerca del 90%. Según Gajdos (7), la mortalidad alcanza el 50% y cuando escapan a la muerte en el momento' de las manifestaciones neurológicas, la afección termina por la curación, siguiendo modalidades más o menos rápidas, bajo reserva de recidivas. Por último se informa (10) que de 14 casos de porfiria aguda, 10 murieron.

Clasificación. —Antes que todo conviene desglosar y aclarar la diferencia entre los términos "Porfirinuria" y porfiria".

Porfirinuria. —Son estados caracterizados por un aumento de la excreción de Uroporfirinas y de la coproporfirina, pero en las que no hay sustancias precursoras de las porfirinas (el porfobilinógeno muy especialmente) (2). No están asociadas a errores del metabolismo y son secundarias a una serie de procesos diversos como: ingestión de alcohol, de sedantes, de sulfamídicos, inhalación de óxido nitroso; ingestión de aminas aromáticas, intoxicación por metales pesados, carcinomatosis, infecciones sistémicas, avitaminosis. En la porfirinuria hay más excreción de coproporfirinas que de uroporfirinas (12) y existe un *aumento de las porfirinas normales* (1).

Porfirias. —En las porfirias hay alteración del metabolismo de las porfirinas (1) y existe aumento de las porfirinas normales, y además hay pre-

sencia de porfirina normalmente inexistente, especialmente uroporfirina in-soluble en éter.

División. — 1. —Eritropoyética: Porfiria Congénita. 2. —Hepática: a) Porfiria Aguda Intermitente, b) Porfiria cutánea tarda.

Descripción. —Desde el punto de vista que nos interesa en este trabajo, sólo nos referiremos a la porfiria aguda intermitente. He aquí los rasgos principales de las otras dos.

Porfiria congénita. —Como su nombre lo indica, se manifiesta desde el nacimiento. Se caracteriza por la presencia en la orina de Uroporfirina I, que revela una fluorescencia roja cuando la orina es sometida a la acción de los rayos ultravioleta (2). Es posiblemente hereditaria como carácter mendeliano recesivo. No hay Porfobilinógeno y sí Uroporfirina I, que es fotosensible. Su sintomatología predominante es: la hydroa estival pseudo-vaccinof orine, eritrodontia, esplenomegalia con el tiempo (1).

Porfiria cutánea tarda. —Aparece en los adultos y la fotosensibilidad de la piel aparece después de la infancia (2). Sus síntomas principales son la fotosensibilidad, piel susceptible al trauma, accidente abdominales eventuales, pigmentaciones intensas, particularmente alrededor, de los ojos e hiper-tricosis de la cara.

Porfiria aguda intermitente. —Constituye del 60 al 70% de todas las porfirias (13). Se consideran como agentes desencadenantes el alcohol, los barbitúricos y las sulfamidas. Hay porfobilinógeno, sustancia precursora de la uroporfirina, que es en sí incolora y se convierte en uroporfirina al estar expuesta al aire a temperatura ambiente; el color rojizo que adquiere la orina se debe a un pigmento rojizo (no porfirínico), la porfobilina (1). Hay aumento de la Uroporfirina III, que no es fotosensible y en cambio *no hay* Uroporfirina I, que es pigmento altamente fotosensible propio de la porfiria congénita (2).

Las manifestaciones de la porfiria aguda intermitente son sumamente variadas, habiéndose registrado los diversos síntomas en las siguientes proporciones (2):

Gastrointestinales 95% de los casos. Neurológicas 72%. Mentales 30%. Taquicardia 51%. Hipertensión 49%. Pirexia 36%. Pigmentaciones, 13%. Orina roja 69%. Como se ve, los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes y según Markowitz constituían el 95% de los 69 casos estudiados en la literatura americana; el dolor abdominal estaba presente en el 55% de los 80 casos estudiados en la Clínica Mayo por Martin y Heck; el 85% en los 233 casos estudiados en Suecia por Waldestrom. La hipertensión está presente en el 49% de los casos de Markovitz (14) y en el 40% de los de Waldenstrom. Con frecuencia se señalan espasmos retiñanos que provocan cegueras pasajeras.

La sintomatología nerviosa se caracteriza por neuropatías periféricas que comprenden debilidad o atrofia muscular, disminución o pérdida de los reflejos tendinosos profundos y parálisis periféricas diversas. Se puede encontrar parálisis ascendente tipo Landry. Los síntomas cerebrales incluyen trastornos mentales orgánicos, desde la confusión ligera, hasta el delirio, con coma; convulsiones focales o generalizadas; afasia; hemianopsias y ceguera total; cambios de la personalidad que sugieren histeria o esquizofrenia; trastornos bulbares, como disfiagia, diplopia, anisocoria y parálisis facial o laríngea (14),

Se presentan con gran frecuencia trastornos vasomotores (sudores, espasmos arteriales retinianos, palpitaciones, hiperpulsatilidad de los vasos con ligero aumento del índice oscilométrico, modificaciones transitorias del electrocardiograma, edemas localizados y loguria). Excepcionalmente puede haber ictericia y más frecuentemente sub-ictericia.

El síndrome abdominal puede ser de lo más variado, pudiendo confundirse con prácticamente todos los cuadros abdominales agudos y crónicos. Esencialmente el trípode abdominal está formado por (3). dolor abdominal, vómitos y estreñimiento. Sin embargo, suele haber ausencia de síntomas abdominales objetivos ya que habitualmente no hay defensa muscular y llama la atención la abundancia de los signos funcionales con un estado general relativamente bueno (11). Todo esto hace que la sintomatología del enfermo desde el punto de vista abdominal simule los cuadros más diversos, apendicitis, salpingitis, pancreatitis, colecistitis, obstrucción intestinal, cólicos nefríticos, etc. Estos pacientes pueden presentar estos diversos cuadros sucesivamente y lo que parece ser hoy una apendicitis puede cambiar mañana a un cólico nefrítico y al otro a una colecistitis. De ahí que sea muy frecuente encontrarse con enfermos de este tipo que son portadores en su abdomen de diversas cicatrices de laparotomías llevadas a cabo en el curso de otros ataques que no han sido diagnosticados, con el fin, por parte del cirujano, de remover el apéndice, la vesícula, una trompa, etc. Esta diversidad sintomatológica ha sido la responsable de que ciertos autores hayan hablado de formas clínicas de la porfiria aguda intermitente, hablando así de formas pancreáticas, pseudo-apendiculares, pseudo-vesiculares y pseudo-occlusivas (11). Lo cierto es que solamente teniendo presente diariamente la posibilidad de que exista una porfiria, es factible hacer el diagnóstico ante cuadros tan discordantes y por ello cuando estemos en presencia de manifestaciones abdominales, algo vagas, con dolores de localización, muchas veces imprecisa y en los cuales las apreciaciones subjetivas no guarden una relación proporcional con la defensa parietal y otras manifestaciones objetivas, haremos muy bien en dirig'r nuestra mirada hacia la orina e investigarla desde el punto de vista que diremos más adelante. Es necesario, por otra parte, hacer hincapié en el grave peligro que se puede correr en encontrarse con pacientes que tengan efectivamente porfiria y que concomitantemente presentan en realidad una patología abdominal orgánica como muy bien hacen hincapié Furst y Tors (8). La intervención quirúrgica en un porfírico puede ocasionar la muerte, no habiendo patología orgánica y también puede presentarse el caso de que engañados por la evidencia de que un individuo es un porfírico comprobado, dejemos de hacer una laparotomía imprescindible por una apendicitis, por una perforación de úlcera gástrica, etc., "reales".

Rx. —El estudio radiológico puede tener cierto valor en el diagnóstico diferencial si bien en ciertas ocasiones puede ser incluso un factor de error más. Con frecuencia el bario dado por vía oral puede detenerse durante 48 horas en la válvula ileocecal; puede haber ligera dilatación de las asas delgadas, distensiones que varían de una placa a otra, áreas de espasmos intestinales, etc. (15 y 8). Sin embargo, lo más grave es en aquellos raros casos en los que se encuentran incluso niveles líquidos en el intestino delgado, con típicas imágenes en escalera, que hacen caer en el diagnóstico de obstrucción

intestinal, como observan algunos autores (3) y como ya hemos tenido ocasión de observar personalmente.

Laboratorio. —Según Goldberg (6) el recuento globular de rojos y blancos así como la hemoglobina, no arrojan datos de ningún interés: el L. G. R. es normal por proteínas, glucosa y cloruros; el estudio de los electrolitos es normal salvo que hayan razones concomitantes que sean responsables de una alteración (vómitos, diarrea, etc.) La función hepática es normal.

El estudio de la orina buscando directa o indirectamente porfirinas es lo único concluyente en estos casos. Para Furst y otros (8) tenemos a mano los siguientes recursos:

- a) Prueba de Watson-Schwartz para determinar el porfobilinógeno urinario.
- b) Exposición de la orina acida a la luz solar.
- c) Examen espectroscópico de la orina.

Welker (10) insiste en las excelencias de la prueba de Watson-Schwartz y afirma que en 100 casos no le dio resultados positivos falsos. Canivet (10) considera que debe hacerse: a) Poner de manifiesto la fluorescencia roja; b) Estudio del espectro de absorción en la pantalla de Wodd; c) Comprobar el porfobilinógeno mediante el método de Fischer; e) Comprobar la cantidad total de porfirina en la orina.

Tratamiento. —En general es muy poco convincente. Así lo cree Silverstein (14). Se han ensayado un sin fin de medios terapéuticos. He aquí los más importantes:

- a) Meprobromato y Cloropromazine (16).
- b) Cloropromazine por Watson (12).
- c) Goggel (17) está ensayando sustancias antagónicas de los barbitúricos como el Eukatron (o Magimide), que es el Beta-beta-metil-etil glutarimid.

- d) Invernación por Müller (15).
- e) Morfina, cloral, paraldehido, corrección del desequilibrio electro-lítico, corticotrofina, neostigmina, glangliopléjicos, gluconato de calcio, clorhidrato de difenhidramina, riboflavina, por Goldberg (6).

- f) ACTH por Eckner, Olson y Stiles (12).

- g) En los últimos años se insiste en el uso por parte de Peters y colaboradores de agentes "quelatinazantes" como el "Disodium Endrate" (Abbot), que es un compuesto sintético, el ácido tetracético etilenodiamina, la acción se basaría en que los agentes quelatinizantes tienen la propiedad de unirse con los cationes para formar "quelatos". Se unen en los casos de porfiria, al zinc, al magnesio y al hierro que forman parte de las metaloporfirinas humanas.

Puede verse en el curso del presente trabajo que la porfiria es una enfermedad no siempre fácil de diagnosticar. Su sintomatología es rara y vaga al mismo tiempo. Desde el punto de vista abdominal propende a los errores diagnósticos más grandes; la falta de diagnóstico lleva al enfermo con frecuencia a la intervención quirúrgica con la idea de corregir supuestos estados que en realidad no existen. Ello es particularmente grave, ya que en la mayor parte de los casos el porfírico se agrava sobremanera al ser intervenido quirúrgicamente. No se trata por lo tanto de la simple laparotomía exploradora que, en muchos casos-puede ser inocua, aquí puede ser un error fatal que produzca la muerte del enfermo. Ante la vaguedad sintomática de la

porfiria con toda su gama de manifestaciones abdominales, neurológicas y psíquicas, se comprende bien que algunos autores se hayan referido a ella llamándola "la pequeña simuladora". Solamente teniendo siempre presente la posibilidad de su existencia, es cómo el médico y para los casos que nos ocupa, el cirujano en especial, puede tener la inspiración de hacer el diagnóstico oportuno mediante pruebas de Laboratorio que están al alcance de cualquier centro hospitalario por modesto que éste sea. Por otra parte, llamamos la atención en el peligro que se puede caer en sentido opuesto: dejar de operar un abdomen agudo en una persona que padezca además de una porfiria comprobada.

En el tratamiento, como se puede desprender de la gran variedad de medios terapéuticos inventados, se está casi desarmado. Las excelencias que se atribuyen a tal o cual medicamento son probablemente más bien efectos aparentes por el hecho de que la porfiria tiene períodos de remisión con mejoría pasajera. No es aventurado decir que solamente la investigación minuciosa en el futuro sobre los problemas del metabolismo y la bioquímica, llevarán a un conocimiento más profundo de esta enfermedad y a su tratamiento adecuado.

B I B L I O G R A F Í A

1. —PALACIOS MATEOS, J. M. —Porfirias y Porfirinurias. Rev. Med. Esp. 52:139-1954.
- 2.—HORN, I. H.—The Porphyrrias. An aethiological Survey. Medical Services. Journal. Canadá (Ottawa). 40:173-1959.
- 3.—GAJDOS, A.—La forme abdominale aigue de la Porphyrie Idiopathique. Rev. Méd. Chir. Des Malaá'ies du Foie 115. 24:115-1959.
- 4.—GRAY, C. H.—The Chemistry of the Porphyrrias. Lect. Se. Basis. Msd. London. 4:74-1954.
- 5.—NAEF, R. W., BERRY, R. G., SHLEZINGER, N. S.—Neurologic Aspects or Porphyria. Neurology 9:313-1959.
- 6.—GOLDBERG, A., TIBATJL8, P., H. MOURY, CH.—Acute intermittent Porphyria. A study of 50 cases. Q. J. Méd. Oxf. 28:183-1959.
- 7.—GAJDOS, A.—Porphyrie idiopathique aige a debut abdominale. Syndrome neurologiques apparú après une intervention chirurgicale. Essai de traitement par la glucocolle et L'EDTA calcique. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 75:345-1959.
- 8.—FURSTE, W. W., AYRES, P. R.—Acute intermittent porphyria with acute abdominale Findings land palpable mass. A. M. A. Arch. Surg., 72: 426-1956.
- 9.—BERTHON, POIRIER, MICHELET.—Porphyrie aigue a symptomathologie abdominale Arch. Mal. App. Digest. Paris. 45:516-1956.
- 10.—CÁNIVET, J., FALLOT, P.—Di i Porphyrien. Beobachtungen an 43 Fallen Dtsch. Med. Wscr. 2:63-1959.
- 11.—MAZINGARBE, A., BERTILLON, F. JACQUELIN, A.—Les manifestations pseudochirurgicales des porphyries. La presse Med. 64:626-1956.
- 12.—ECKER, J. A.—Acute intermittent hepatic porphyria, a cause of unexplained: abdominal pain. A. J. Gastroenter. 31:647-1959.
- 13.—STHICH, W. — Humane und experimentelle Porphyrienkrankheiten. Munch. Med. Wscr. 101:514-1959.
- 14.—SILVERSTEIN, A. — Neurological manifestations of acute Porphyria. Mount Sinai Hospital. 25:528-1958.
- 15.—JORIS, E.—Forme pseudo-occlusive de la Porphyrie cong3nitale. Acta Chir. Belg. 55:744-1956.
- 16.—HERMANN, H.—Über die akute Porphyrie ais seltene Differentialdiagnose bein akuten Abdom'n. Zbl. Chir. 83:2197-1958.
- 17.—GOGGEL, K. H.—Nevé Behandlungsmogíchkeiten cler Akuten Porphyrie. Arzit Wscht. 8:145-1959.