

Porfiria cutánea tarda

*L. Requena Caballero**

*F. J. Lirón de Robles Pérez**

*C. Arjona Manuel**

*J. Gutiérrez de la Peña***

*J. M. Sánchez-Castilla Sáenz***

*J. Páez Serrano****

*T. Martínez de la Cruz*****

La porfiria cutánea tarda (PCT) recibe el calificativo de «tarda» porque, en contraposición con otras modalidades de porfiria, no suele dar manifestaciones clínicas hasta los 40 ó 50 años, y la de la porfiria hepato-cutánea (PHC) en base a la localización preferencial de sus repercusiones.

Clásicamente se consideraba como una forma adquirida de porfiria, pero gracias a las demostraciones de Kushner (1) y Benedetto (2) hoy sabemos que es debida a un déficit congénito de la uroporfirinógeno-decarboxilasa hepática y que se transmite con un patrón autosómico dominante.

Como consecuencia de este defecto enzimático, se origina un acúmulo hepático y una excreción urinaria masiva de las porfirinas más policarboxílicas y la desviación por una vía metabólica secundaria (sin significación metabólica en circunstancias normales) que ocasiona la característica eliminación biliar de isocoproporfirinas (3) (ver Fig. 1).

Caso clínico

Se trata de un varón, de 65 años de edad, que acude a nuestra consulta por presentar una hiperpigmentación difusa de cara y manos. A la explora-

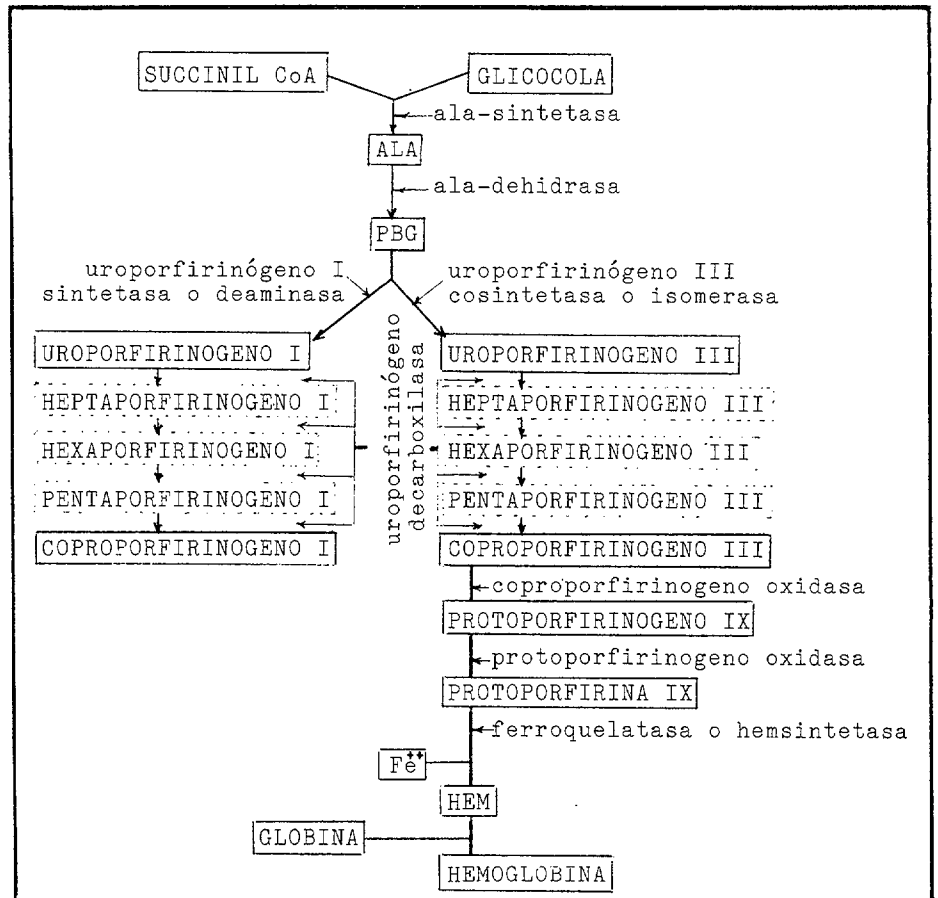


Figura 1

El acúmulo de estas porfirinas origina una marcada fotosensibilización, y es esta afectación cutánea la que lleva al enfermo a la consulta; hecho repetidamente señalado en todas las series estudiadas (3) y (4).

* Teniente Médico Servicio Dermatología H.M.C. «Gómez Ulla».

** Capitán Médico Servicio Dermatología H.M.C. «Gómez Ulla».

*** Médico Civil Servicio Dermatología H.M.C. «Gómez Ulla».

**** Coronel Médico Jefe del Servicio de Dermatología H.M.C. «Gómez Ulla».

AGRADECIMIENTO

Los autores manifiestan su agradecimiento al Dr. Enríquez de Salamanca, de la Unidad de Porfirias del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid, por su asesoramiento y desinteresada colaboración en este trabajo.

ción se aprecia una piel envejecida, con engrosamiento alrededor de la boca, donde se forman surcos periorbitarios simulando rágades, una marcada hipertrichosis ciliar y quistes de milium de color blanco y del tamaño de una cabeza de alfiler, visibles sobre todo en el párpado inferior izquierdo en su parte externa (Fig. 2). Existe también una marcada inyección conjuntival.

En ambas regiones témporo-frontales se aprecian alteraciones esclerodermiformes, con piel indurada e inelástica, sobre la que aparecen zonas nacaradas, de consistencia aumentada y con telangiectasias superficiales (Fig. 3).

En el momento actual no se aprecian lesiones erosivas ni ulcerosas, pero existen ampollas en zonas fotoexpuestas, pero existe el antecedente de varios episodios de queilitis erosiva en el labio inferior, de curación lenta y laboriosa (ya tratadas en nuestro Servicio).

Además de los cambios dermatológicos descritos, el único hallazgo destacable en la exploración es la existen-

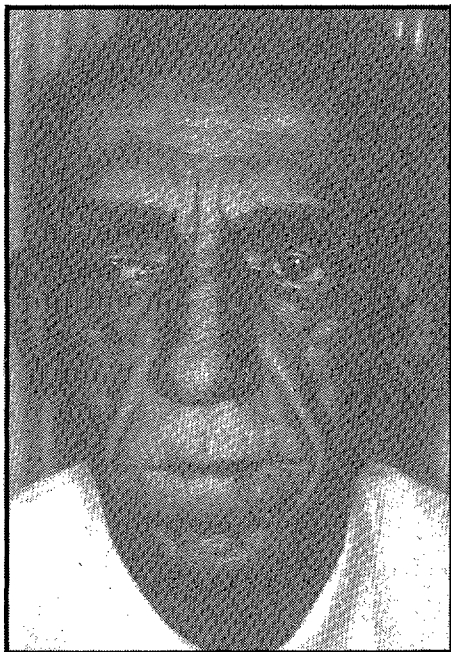


Fig. 2.—Marcada hiperpigmentación de la piel de la cara, con profundos pliegues a nivel peribucal, elastosis y quistes de milium en el párpado inferior izquierdo.

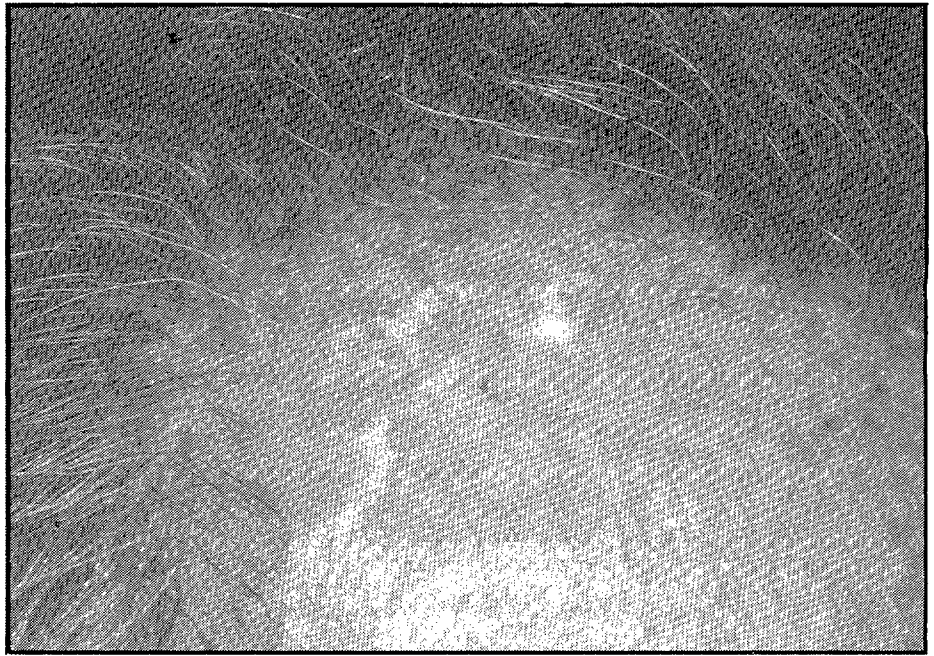


Fig. 3.—Cambios esclerodermiformes a nivel de la región fronto-temporal, con piel engrosada y endurecida, sobre la que asientan zonas nacaradas y finas telangiectasias superficiales.

cia de una hepatomegalia de cuatro traveses de dedo, blanda e indolora, sin que se aprecien nódulos sobre la superficie hepática y sin que exista ascitis ni circulación colateral. No se palpa bazo.

Existe el antecedente de abundante ingesta etílica, aunque afirma haberlo suspendido en los últimos años.

Analítica

G.R.: 4.780.00; Hb: 17; Hcto.: 49; VCM: 98,9; HCM: 34,3; Leucoc.: 4.800, 63%S, 31%L, 5%M y 1%e. VSG: 10 a la primera hora; glucosa: 84; urea: 45; GOT: 142; GPT: 134; gamma-GT: 60; fosfatasa alcalina: 311; LDH: 389; triglicéridos: 97; colesterol: 129; ácido úrico: 5,2; Na: 145; K: 4,3; Ca: 9,2; protrombina: 80%; tiempo de hemorragia: 30''; tiempo de cefalina: 80''; bilirrubina directa: 0,72; bilirrubina total: 2,3; Hb_Ag: —; Hb₂Ac: —; alfa-fetoproteína: 7,9 ng/ml.

Metabolismo férrico.—Fe sérico: 210 y 290 en dos determinaciones seriadas. Transferrina: 220; CTFH: 275; índice de saturación de transferrina: 90%.

Proteinograma.—Proteínas totales: 7,2; Alb.: 3,39; alfa-1: 0,24; alfa-2: 0,71; beta: 0,75, y gamma: 2,08.

Ante estos datos analíticos, de hepatopatía y sobrecarga férrica, unidos a las manifestaciones cutáneas, solicitamos estudio de porfirinas en orina de 24 horas y en heces (realizados por la Unidad de Porfirias del Hospital Clí-

nico de San Carlos) con los siguientes resultados:

— Coproporfirina: 203 microgramos/litro.

— Uroporfirina: 375 microgramos/litro.

— Cromatografía: Patrón característico de PCT, con mayor eliminación de las porfirinas más policarboxílicas (7-COOH y 8-COOH).

COMENTARIO

Las porfirias, clásicamente, según el punto en que radica la alteración metabólica, se han clasificado en eritropoyéticas y hepáticas. En las primeras existe un aumento de las porfirinas eritrocitarias y en las segundas no (Tabla 1).

Aunque esta clasificación es muy útil desde el punto de vista clínico, hace referencia solamente a uno de los criterios (la afectación o no de los eritrocitos); por eso se han multiplicado los intentos de clasificación, atendiendo a la existencia o no de ataques agudos, a la existencia o no de lesiones cutáneas, a la existencia o no de hepatopatía, etcétera. Por todo ello, lo mejor es ordenar las porfirias de acuerdo con su defecto enzimático responsable, que, a la vez que nos explica su etiología, nos permite deducir los metabolitos acumulados y/o eliminados en exceso, de acuerdo con la secuencia metabólica de las porfirinas (ver. Fig. 1). En la Tabla 2 se refleja el defecto enzimático responsable de cada variante clínica de porfiria.

CLASIFICACION DE LAS PORFIRIAS SEGUN EL DEFICIT ENZIMATICO

- Déficit de uroporfirinógeno I sintetasa o deaminasa: PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE
- Déficit de uroporfirinógeno III cosintetasa o isomerasa: PORFIRIA ERITROPOYETICA CONGENITA
- Déficit de uroporfirinógeno decarboxilasa: PORFIRIA CUTANEA TARDA
- Déficit de coproporfirinógeno oxidasa: COPROPORFIRIA HEREDITARIA
- Déficit de protoporfirinógeno oxidasa: PORFIRIA VARIEGATA
- Déficit de ferroquelatasa o hemsintetasa: PROTOPORFIRIA HEPATO-ERITROCITICA

Tabla 2

En todas ellas existen lesiones cutáneas, a excepción de la porfiria aguda intermitente. Solamente tres presentan ataques agudos: Porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditaria y la porfiria variegata. El ataque agudo se caracteriza por dolor abdominal, elevación del profobilinógeno en orina (la orina eliminada se oscurece al poco tiempo si se recoge en un recipiente transparente y se expone a la luz natural), y test de Watson-Schwartz positivo (coloración rojiza de la orina al mezclarla con el reactivo de Erlich).

En la Tabla 3 se agrupan las características clínicas y bioquímicas de las distintas variantes fenotípicas de porfirias. Existe una variante técnica del test de Watson-Schwartz, el test de Hoesch, más sencillo y más rápido, pero de resultados menos objetivos.

Pues bien, el caso que nos ocupa corresponde a una porfiria cutánea tarda, que, dentro de la rareza general de las porfirias, es la variante clínica más frecuente.

Incidencia.—En todas las series hay un claro predominio de varones, pero últimamente, como señala Grossman (5), se diagnostica más PCT en mujeres, seguramente debido al amplio consumo femenino de estrógenos y al

CLASIFICACION DE LAS PORFIRIAS

1. PORFIRIAS CON AUMENTO DE PORFIRINAS ERITROCITARIAS: PORFIRIAS ERITROPOYETICAS

- Porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Günther.
- Protoporfiria.

2. PORFIRIAS CON PORFIRINAS ERITROCITARIAS NORMALES: PORFIRIAS HEPATICAS

- Porfiria aguda intermitente
- Coproporfiria hereditaria
- Porfiria variegata
- Porfiria cutánea tarda

Tabla 1

incremento de su ingesta alcohólica. La edad de comienzo justifica claramente su calificativo de «tarda», ya que en las series más amplias (3, 6) la edad media de la aparición de la sintomatología es de 50 años. Las excepcionales descripciones de PCT infantil bien pudieran corresponder a la denominada porfiria hepatoeritrocitaria de Piñol-Aguadé (7), que hoy se considera como la variante homocigótica (y, por tanto, de herencia recesiva), mientras que la auténtica PCT sería la variante heterocigótica (y, por tanto, de herencia dominante). La edad de aparición tan avanzada, unido a la existencia de muchos casos subclínicos cuando se estudia a familiares de pacientes afectos, sugiere que no es una enfermedad tan rara y que se diagnosticaría más si se pensase en ella. Otra razón de su rareza puede ser el que el defecto enzimático (uroporfirinógeno decarboxilasa) habitualmente suele ser poco severo, y es necesario que se den factores precipitantes (alcoholismo, exposición solar, exposición a sustancias tóxicas como el hexaclorobenceno (8), etcétera) para que la enfermedad muestre su expresividad clínica. Pese a ello, hoy día se admite prácticamente sin reservas que la PCT es un error congénito del metabolismo y, como dice Doss (9), los estadios subclínicos de la enfermedad representan la masa oculta de un iceberg cuya punta son los enfermos diagnosticados.

Como se dijo anteriormente, el defecto básico radica en un déficit de la uroporfirinógeno decarboxilasa, que, aunque cinética e inmunoquímicamente se comporta como normal, existe un descenso del orden del 50% de sus valores normales. Como consecuencia de este déficit tiene lugar el acúmulo hepático y la eliminación urinaria de porfirinas ricas en grupos carboxílicos (hepta, hexa).

Concretamente las porfirinas más

aumentadas son el uroporfirinógeno I (URO I) y la heptacarboxilporfirina (HEPTA III). La eliminación de HEPTA III parece ser debida a que la decarboxilación del uroporfirinógeno III es más rápida que la del isómero I (ver Fig. 1).

La ausencia de crisis agudas, tan característica en la PCT, se explica por la existencia de una hiperactividad reactiva de la uroporfirinógeno sintetasa, que evita así el acúmulo de precursores (PBG) y, por tanto, los ataques agudos de otras variantes clínicas de porfiria.

La afectación cutánea es la más constantemente señalada en estos enfermos, y dado el papel fotosensibilizante de las porfirinas acumuladas, las manifestaciones tienen lugar en zonas expuestas a la luz solar (habitualmente cara y dorso de manos). La explicación de esta acción fotosensibilizante de las porfirinas está en que su acúmulo en la piel condiciona la absorción de energía radiante de una longitud de onda de 400 nm. (10), determinando una elevación transitoria de su potencial energético. Esta energía es transferida al oxígeno molecular, que a su vez condiciona una injuria de la membrana lisosómica, con la consiguiente liberación de enzimas proteolíticas y de mediadores químicos de la inflamación. Por tanto, la piel del porfirico en sus zonas fotoexpuestas constituye una auténtica «tarjeta de visita» del enfermo y muchas veces (como sucede en nuestro caso) se llega al diagnóstico a partir de una facies sugestiva. Lo más habitual es que aparezcan vesículas y/o ampollas en zonas expuestas y ante pequeños traumas. El paciente se queja de la gran fragilidad de su piel, que cura lentamente sus heridas, y que va adquiriendo un aspecto sucio y apergaminado por hiperpigmentación (ver Fig. 2). Muchas veces desconocen el efecto nocivo de

CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOQUIMICAS

| | Lesiones cutáneas | Hepato-patía | Ataque agudo | Watson Schwartz | Orina | Heces | G.R. |
|--------|-------------------|--------------|--------------|-----------------|--------------------------------|------------------|------------------|
| P.A.I. | NO | NO | SI | + | ↑PBG ↑ALA | N | N |
| P.E.C. | SI | NO | NO | - | URO I | COPRO I | URO I COPRO I |
| P.C.T. | SI | SI | NO | - | URO I HEPTA III | N o ↑ | N |
| C.H. | SI | NO | SI | + | ↑COPRO ↑URO ↑PBG ↑ALA | ↑COPRO ↑URO | N |
| P.V. | SI | NO | SI | + | ↑COPRO ↑URO ↑PBG ↑ALA | ↑PROTO ↑COPRO | N |
| P.H.E. | SI | SI | NO | - | N | ↑PROTO | ↑PROTO |

P.A.I.: Porfiria aguda intermitente.
 P.E.C.: Porfiria eritropoyética congénita.
 P.C.T.: Porfiria cutánea tarda.
 C.H.: Coproporfirina hereditaria.
 P.V.: Porfiria variegada.
 P.H.E.: Protoporfirina hepato-eritrocitaria.
 G.R.: Glóbulos rojos.
 N: Normal.

Tabla 3

la luz solar, pero reconocen el empeoramiento de las lesiones en primavera y verano. A esta fotosensibilidad se añade la hipertriosis malar, signo muy útil en el diagnóstico, pero que habitualmente sólo lleva a la mujer a la consulta, ya que el hombre se limita a aumentar su área de afeitado. En los informes procedentes de Turquía (11) de casos de PCT tóxica por envenenamiento por hexaclorobenceno se resalta que los niños parecían «monos» por su marcada hipertriosis. Esta hipertriosis suele mejorar al tratar adecuadamente la porfiria. Sobre las cicatrices residuales de las ampollas aparecen pequeños quistes de millium, en forma de pequeñas pápulas puntiformes blancas y duras.

La hiperpigmentación, la hipertriosis y las cejas abundantemente pobladas proporcionan una facies típica al paciente porfirico (Fig. 2). Son relativamente frecuentes las lesiones circunscritas esclerodermiformes o «morfea porfirica» con localización preferencial en cara, cuello y dorso de manos (Fig. 3). Estas lesiones, si afectan a cuero cabelludo, pueden originar una alopecia cicatricial definitiva indistinguible de la pseudopelada de Brocq. Muy recientemente, Varigos (12) ha comprobado en cultivos de fibroblastos que la uroporfirina I estimula la síntesis de colágeno, lo cual explicaría estos cambios esclerodermiformes.

La histopatología cutánea nos dará datos de acuerdo con lo que biopsiemos (13). Si biopsiamos una ampolla reciente, veremos que es de localización subepidérmica, con base festoneada por elevación de las papilas y poco o nulo infiltrado. No obstante, si la ampolla no es reciente, la regeneración epidérmica puede ubicarla intraepidérmicamente. Los vasos más superficiales de la dermis papilar muestran un claro acúmulo de material PAS positivo diastasa resistente perivascular. Se han descrito también acúmulos de complemento e IgG en la unión dermoepidérmica y en las pare-

des vasculares de la piel afecta de pacientes con PCT (14).

Con respecto a la hepatopatía en la PCT es prácticamente constante desde el punto de vista analítico, pero de escasa expresividad clínica. En la Tabla 4 se reflejan porcentualmente las alteraciones del funcionalismo hepático analíticamente más frecuentes (3).

Los valores de GOT y GPT (142 y 134, respectivamente, en nuestro paciente) son los más frecuentemente alterados. Llama la atención la escasa relación existente entre los datos bioquímicos y la imagen histológica hepática. Las alteraciones morfológicas van desde una pequeña hemosiderosis a la franca cirrosis. Es frecuente también la esteatosis (15). El dato histológico más característico es la existencia en los hepatocitos de inclusiones intracitoplasmáticas en forma de espículas, que son birrefringentes al iluminarlas con luz polarizada, pero estos cristales por su gran hidrosolubilidad pueden desaparecer durante el procesado y teñido de la muestra. Si la biopsia se hace dirigida por laparoscopia e iluminamos la superficie hepática con luz de Wood, es frecuente que ya observemos la fluorescencia. Llama la atención que, aunque un elevado número de pacientes tiene entre sus antecedentes la ingesta etílica, la hepatitis alcohólica o hialina de Mallory es poco

frecuente. Por ello, Enríquez de Salamanca (3) concluye en su serie de 220 casos que el grado de ingesta etílica no guarda relación con el daño histopatológico del hígado de sus porfiricos, y parece depender más de la edad del paciente y del tiempo de evolución de la PCT. La aparición de un hepatocarcinoma en el hígado de una PCT ha sido señalada en casos aislados, pero, como afirman Meyer y Schmid (16), lo más probable es que el desarrollo del hepatoma guarde relación con el tiempo de evolución de la cirrosis, y no con el propio trastorno porfirico. En nuestro paciente, los niveles de alfafetoproteína se encontraban dentro de la normalidad (7,9 ng/ml.).

Por último, hay que resaltar el creciente interés que se está despertando en el estudio del metabolismo férrico en pacientes con PCT. Un hecho prácticamente constante es la elevada sideremia (en nuestro paciente 210 y 290 microgrados/dl. en dos determinaciones), con porcentajes de saturación de la transferrina por encima del 50%. Dos hechos apoyan incuestionablemente la sobrecarga férrica en pacientes con PCT: 1) la eliminación de hierro con las sangrías repetidas constituye la mejor alternativa terapéutica (14); 2) la administración de dicho metal provoca recaídas (17). No obstante, se ha comprobado repetidamen-

PORCENTAJES DE ANOMALIAS EN TEST HEPATICOS

| | |
|-------------------------------------|-----|
| GOT | 76% |
| GPT | 70% |
| LDH | 13% |
| Fosfatasa alcalina | 20% |
| Colemia total | 39% |
| Gammaglutametiltranspeptidasa | 44% |
| Retención de BSP | 93% |
| % Protrombina | 12% |
| Factor V | 44% |
| Albúmina | 35% |
| Gammaglobulina | 30% |

Tabla 4

la hemoglobina baje a 11-12 g/dl. y el hierro sérico a 50-60 microgramos/dl. Tras esta descarga en los depósitos de

te que ni en la hemocromatosis ni en la hepatosiderosis experimental se encuentra el déficit de la uroporfirinógeno decarboxilasa característico de la PCT, y, más aún, este déficit enzimático permanece inalterado tras exiliar los depósitos de hierro con sangrías. Por tanto, la sobrecarga férrica es secundaria, y el hierro lo que haría sería modular la producción de porfirina a través de algún mecanismo no relacionado con la actividad del enzima deficitario.

Los pacientes con PCT muestran además otras alteraciones clínicas. Es frecuente la tendencia a la policitemia discreta, con macrocitosis e hiperchromia. En nuestro paciente el recuento de eritrocitos estaba dentro de la normalidad ($4,78 \cdot 10^{12}/l.$), pero existía marcada macrocitosis (VCM: 98,9 fl.) y una ligera hiperchromia (HCM: 34,3 pg.). Parece ser que la macrocitosis guarda más relación con la severidad del daño hepático que con la ingesta etílica. También se ha señalado una mayor incidencia de intolerancias al test de sobrecarga oral de glucosa (18).

TRATAMIENTO

A la hora de tratar a los enfermos con PCT, como es lógico, se prestará especial atención a la supresión de los factores precipitantes: evitar la ingesta de alcohol y estrógenos y la separación del tóxico industrial si existiese. Pero todo ello no son más que medidas paliativas, y en la mayoría de los pacientes hay que ir más allá, a las flebotomías repetidas.

Naturalmente, no puede estandarizarse la pauta de sangrías, ya que la cuantía y frecuencia de las mismas dependerá de cada caso en particular. Sin embargo, todos los autores están de acuerdo en que las sangrías deben ser cuantiosas (500 ml.) e inicialmente frecuentes (a intervalos semanales durante los dos primeros meses). Las sangrías se harán más espaciadas cuando

hierro, la excreción de porfirinas va normalizándose paulatinamente.

Como tratamiento de fondo, y una vez compensada la alteración metabólica, es muy útil la administración de pequeñas dosis de cloroquina (250 mg., dos veces por semana), vigilando, si el tratamiento se mantiene en el tiempo, periódicamente el fondo de ojo. Parece ser que el mecanismo de actuación de la cloroquina es su unión a las porfirinas hepáticas, haciéndolas más hidrosolubles y el complejo cloroquina-porfirina difunde más fácilmente fuera del hepatocito y es excretado.

Aunque la fotosensibilidad disminuye rápidamente con las sangrías, son muy útiles desde el principio el empleo de cremas fotoprotectoras (principalmente a base de benzofenona y ácido paraaminobenzoico) (19) sobre las partes más expuestas a la radiación lumínica.

BIBLIOGRAFIA

- KUSHNER, J. P.; BARBUTO, A. J.; LEE, G. R.: «An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea atarda. Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity». *J. Clin. Invest.*, 58: 1089-1097, 1976.
- BENEDETTO, A. V.; KUSHNER, J. P.; TAYLOR, J. W.: «Porphyria cutanea tarda in three generations for single family». *N. Engl. Med.*, 298: 358-363, 1978.
- ENRIQUEZ DE SALAMANCA, R.; CHINARRO, S.; VALLS, V.; NUÑOZ, J. J.; PERPIÑA, J.; BERGES, L.; PASCUAL, R.; OLMOS, A.: «Porfiria cutánea tarda». *Endocr. Clin. y Metab.*, 4: 46-47, 1982.
- SALGADO NEVADO, V.; VILLAR ORTIZ, J.; MOLINA PALOP, P.; RODRIGUEZ CAÑAS, T.; GARCIA-DONAS, M. A.; CARNEADO DE LA FUENTE, J.: «Porfiria cutánea tarda. Manifestaciones clínicas, biológicas e histológicas en una serie de 32 pacientes». *Med. Clin.*, 12: 527-531, vol. 80, 1983.
- GROSSMAN, M. E.; BICKERS, D. R.; POH-FITZPATRICK, M. B.; DELEO, V. A.: «Porphyria cutanea tarda. Clinical features and laboratory findings in 40 patients». *Am. J. Med.*, 67: 277-286, 1979.
- MOLINA, L.; CHLUMSKY, J.: «The problem of possible etiological factors in the origin and development of PCT. Diagnosis and Therapy of Porphyrias and Lead Intoxication». Doss M. ed. Springer-Verlog. Berlin. 117-120, 1978.
- PINOL-AGUADE, J.; HERRERO, C.; ALMEIDA, J., et al.: «Porphirie hepatoerythrocytaire. Une nouvelle forme de porphyrie». *Ann. Derm. Syph.*, 102: 129-136, 1975.
- ENRIQUEZ DE SALAMANCA, R.; MOLINA FERRAGUT, C.; CATALAN BELTRAN, T.; MAS ANDRES, V.; VIDAL CORTINAS, J.; CHINARRO FAMILIAR, S.: «Oxo y desetil-isocoproporfirinas en la porfiria experimental inducida por hexaclorobenceno». *Gastroenterol. Hepatol.*, 10-14, vol. 4, 1981.
- DOSS, M.: «Hereditary chronic hepatic porphyria». Symposium of porphyrias. Mascaró, J. M., Miura, T. y Santoniani, P. (eds.). Garsi, S. A. Madrid. 61-65, 1982.
- BURNETT, J. W.; PATMAK, M. A.: «Pathogenesis of cutaneous photosensitivity in porphyrias». *N. Engl. Med.*, 268: 1203-1207, 1963.
- CAM, C.; NIGOGOSYAN, G.: «Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzene». *JAMA*, 183: 88-91, 1963.
- VARIGOS, G.; SCHULTZ, J.; BICKERS, D. R.: «Uroporphyrin I stimulation of collagen biosynthesis in human skin fibroblast A unique dark effect of porphyrin». *J. Clin. Invest.*, 69: 129-135, 1982.
- LEVER, F. V.; SCHAUMBURG LEVER, G.: «Histopatología de la piel». 5.ª edición. Ed. Intermedica, 351-353, 1978.
- BICKERS, D. R.; PATHAK, M. A.; MAGNUS, I. A.: «Porfirias». Dermatología en Medicina General. Fitzpatrick, T. B.; McGraw-Hill Book Comp. N. York. 1103-1133, 1971.
- FERNANDEZ FUENSALIDA, F. J.; HERRERO HUERTA, F.: «Porfirias hepáticas». *Medicine*, 20: 61-66, 3.ª serie, 1981.
- MEYER, U. A.; SCHMID, R.: «The porphyrias. The metabolic basis of inherited disease». Stambury, J. B.; Wyngaarden, J. B., y Fredrickson, D. S. (eds.). McGraw-Hill, N. York, 1166-1220, 1978.
- IVANOV, E.; ADJAROV, D.; KERIMOVA, M.; NOVIDENOVA, E.: «Rare cases of porphyria cutanea tarda associated with additional iron overload». *Dermatologica*, 164: 132, 1982.
- National Diabetes Data Group: «Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance». *Diabetes*, 28: 1039-1057, 1979.
- ARNDT, K. A.: «Manual de terapéutica dermatológica». *Salvat Eds.*, 146-147, 1974.