

Porfiria aguda intermitente con síndrome de Landry-Guillain-Barré

*F. Fernández Martín, J. M. Martínez-Lage, J. Bueno
y P. Madoz*

RESUMEN

Se presenta un caso de Porfiria aguda intermitente con sintomatología predominantemente neurológica.

La paciente, una mujer de 37 años, presentó, repentinamente, un cuadro de algias abdominales violentas y síntomas psiquiátricos. Al cabo de diez días desarrolló una parálisis ascendente tipo Landry-Guillain-Barré, que provocó un cuadro bulbar grave y luego la muerte por fallo cardio-respiratorio. Se destacan las alteraciones encontradas en el líquido cefalorraquídeo, que en el proteinograma se expresan siguiendo un perfil trasudativo, probablemente como resultado de la alteración de la barrera hemato-liquidiana, debida a su impregnación tóxica por las porfirinas.

Las alteraciones del metabolismo de las porfirinas pueden presentarse en la clínica de dos maneras diferentes. Un grupo lo constituyen las llamadas porfirinurias sintomáticas, que se producen en el curso de algunas hepatopatías, hemopatías y reticulopatías o en determinadas intoxicaciones, como en el saturnismo. En otro grupo, menos frecuente, el trastorno del metabolismo de las porfirinas es la causa primaria que origina una serie de manifestaciones clínicas bien determinadas. Para este último grupo se reserva el tér-

mino de porfirias. Un carácter fundamental permite reconocer una u otra forma. Mientras en las porfirinurias se encuentra una elevada cantidad de coproporfirinas en orina, en las porfirias existe un aumento de la uroporfirina y porfobilinógeno¹⁵. Es posible que, a la luz de nuestros conocimientos actuales, esta división entre las porfirias idiopáticas y las porfirinurias sintomáticas, no pueda sostenerse con un sentido tan neto a como se ha venido haciendo^{9, 19}. Pero es indudable que una tal clasificación encierra una

serie de ventajas, principalmente de orden conceptual y didáctico, que favorecen su estudio.

Dentro de las porfirias, Waldeström²⁵ acepta las siguientes formas clínicas: a) porfiria congénita o fotosensible, b) porfiria cutánea tarda, c) porfiria aguda intermitente o tipo sueco y d) porfiria mixta víscero-cutánea o tipo sudafricano.

Por sus repercusiones neurológicas, para nosotros encierra un especial interés la forma aguda intermitente o tipo sueco. Su frecuencia es rara, si bien en determinados países lo es menos que en otros^{9, 25}. La aportación de nuevos casos conserva todo su interés, ya que el polimorfo cuadro clínico y la singularidad del trastorno metabólico hacen difícil a menudo establecer un correcto diagnóstico, aún a pesar de conocer los rasgos semiológicos fundamentales de la enfermedad y su peculiar calidad nosográfica. Ello nos mueve a aportar una reciente observación.

OBSERVACIÓN

Se trataba de una mujer de 37 años, de nacionalidad francesa, que comenzó de forma aguda con un cuadro de dolores abdominales intensos, acompañados de cefalea frontotemporal bilateral, pulsátil, estado nauseoso y vómitos repetidos, alimenticios y biliosos. Junto a ello presentaba un discreto dolorimiento muscular difuso y malestar general. Un día más tarde, este cuadro había progresado, acentuándose el dolor abdominal, preferentemente en hipogastrio, al tiempo que aparecía un estado de irritabilidad y ansiedad, con gran agitación, que a partir de aquel momento sería la sintomatología dominante de la enferma. En tal estado ingresa en el Hospital Clínico de la Facultad de Medicina, tres días después del comienzo de la enfermedad. En la exploración realizada a su ingreso, los hallazgos objetivos fueron poco significativos; llamaba la atención su permanente agitación psicomotora. El dolor hipogástrico era tan intenso que con frecuencia hacía gemir a la enferma. La percusión de abdomen fue normal, siendo blando y deprimible a la palpación. La presión en hipogastrio y ambas fosas ilíacas intensificaba el dolor, pero no se apreciaba una clara reacción de defensa muscular. La temperatura axilar era de 36° y la rectal de 36,5°. El resto de la

exploración no objetivó datos destacables. No existían antecedentes familiares dignos de mencionar. Entre los antecedentes personales se recogió que cinco años atrás había presentado un episodio de dolor abdominal semejante al que ahora motivaba su ingreso, que cedió al paso de unos días sin que se emitiera un diagnóstico concreto. Se interpretó el cuadro, en primera instancia, como un abdomen agudo. Un hemograma de urgencia reveló 4.700.000 hematíes y 4.900 leucocitos, con una fórmula normal; VSG: 1 mm en la primera hora, 2 en la segunda. Vista la enferma en consulta por el Servicio de Cirugía se recomendó una conducta expectante. El dolor abdominal continuó siendo intensísimo, sin ceder con los diversos analgésicos empleados. A la mañana siguiente a su ingreso, a petición de sus familiares, la enferma fue trasladada a otro Servicio hospitalario donde permaneció por espacio de 6 días. Más tarde nos fue remitida de nuevo sin haber experimentado cambios notables en su cuadro clínico. Llamó la atención entonces, por primera vez, el color turbio y rosado de la orina que nos hizo pensar se tratase de una hematuria. Durante la semana transcurrida la enferma no ha tenido evacuación intestinal alguna, y en el reingreso se comprobó un marcado meteorismo con gran distensión abdominal. Esta parálisis intestinal se mantendría a lo largo de toda la evolución, a pesar de todas las medidas puestas en práctica para combatirla. Se realizaron nuevos análisis con resultado anodino, instaurándose un tratamiento con antibióticos de amplio espectro, antisépticos urinarios, sulfamidas y vitaminas C y B. Unas horas más tarde, los dolores abdominales se intensificaron y la agitación psico-motriz se hizo muy importante. Se pensó en la naturaleza histeriforme de toda su sintomatología. Con todo, el estado de la enferma se agudizó y requirió la administración de analgésicos enérgicos, clorpromazina y diazepam, sucesivamente, sin que se modificaran las algias abdominales ni su agitación e irritabilidad. Horas más tarde, repetidas las dosis de analgésicos, neurolépticos y luminal, se atenuó el cuadro doloroso y la enferma consiguió conciliar el sueño durante unas horas. Al día siguiente su estado era más tranquilizador; la sintomatología dolorosa abdominal había cedido, lo mismo que su excitación. El estudio analítico ofreció los siguientes datos: En sangre: 4.700.000 hematíes, 5.300 leucocitos, 0,98 % de urea, reserva alcalina de 24 mEq/L, 99 mEq/L de cloro, 130 mEq/L de sodio y 5,15 mEq/L de potasio; el valor hematocrito era de 50 % y las proteínas totales 6,70 gr %. La orina no contenía albúmina ni glucosa, el sedimento urinario mostraba algunos cilindros piocitarios, 8-10 leucocitos y 3-4 hematíes por campo, así como algunos cilindros hialinos-granulosos e hialinos celulares.

res. En el segundo día de su ingreso, y a los doce días del comienzo de su cuadro, la enferma aquejó disminución de fuerza en ambas piernas y manos. Los reflejos clínicos musculares eran débiles, universalmente, y existía una cierta hipotonía muscular sin otra sintomatología neurológica acompañante. Tal déficit motor persistía al día siguiente, si bien la enferma no testimoniaba presentar otras molestias y se encontraba muy tranquila. En pocas horas se instauró una ostensible cuadriparesia flácida de predominio distal, con disminución de los reflejos clínicos musculares en las cuatro extremidades. El sedimento urinario continuaba siendo claramente patológico, aunque la hematuria era muy discreta. El examen de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar, con manometría normal, reveló 177 mEq/L de cloruros, 111 mgr % de glucosa y 9 células por milímetro cúbico; las proteínas totales eran 65 mgr % y su fraccionamiento electroforético (fig. 1) demostró 6,5 % de pre-

miosis, con reflejo fotomotor perezoso. Se iniciaron inmediatamente las medidas de reanimación respiratoria, primero con pulmón artificial y más tarde con respirator (Bird Marck 8) tras intubación traqueal. Poco después la cianosis mejora y se va recuperando el estado de conciencia, que una hora más tarde es completamente normal. La conjunción del cuadro clínico neurológico, establecido en los dos últimos días, con los caracteres organolépticos (coloración) de la orina, y las crisis de dolor abdominal lancinante con que debutó la enfermedad, nos hizo sospechar que se trataba de una porfiria aguda intermitente, diagnóstico que obtuvo rotunda confirmación de laboratorio con los datos siguientes: Muestra de orina 600 ml; coproporfirinas 480 microgramos; uroporfirinas 2.637 microgramos y porfobilinogeno 15.687 microgramos.

Al día siguiente, el estado de la enferma era satisfactorio, mantenida siempre con respiración artificial controlada. Se realizaron dos transfusiones de sangre de 400 ml cada una. No se administró EDTA ni BAL. Su parálisis oculomotora y facial se recuperó e igualmente mejoró el tono muscular, reaparecieron los reflejos tricipital y bicipital derechos y ambos aquileos, llegando a realizar pequeños movimientos de extensión y flexión de los dedos en ambas manos. La función respiratoria se fue recuperando asimismo, y con altibajos, la propia enferma controlaba el respirator, dispuesto para hacerle pasar 9 litros de aire por minuto. La tensión arterial era de 14/8,5 y el estado de conciencia normal. Sin embargo la temperatura se elevó a 39,5°, por lo que se le administró un gramo de cloranfenicol. Repentinamente, la enferma presentó un estado de sudoración profusa y taquicardia de 150 pulsaciones por minuto, con pulso débil pero rítmico; la tensión arterial comenzó a descender de forma alarmante, encontrándose valores de 10/6, 9/6 y 6/0 a lo largo de una hora, al cabo de la cual la enferma falleció sin que se pudiera vencer su fracaso cardiocirculatorio pese a todas las medidas ensayadas.

En resumen, se trataba de una enferma que bruscamente presentó un cuadro de dolor abdominal en hipogastrio, acompañado de agitación psicomotriz, que confería un tinte histeriforme a su sintomatología, y que se interpretó en principio como un abdomen agudo. Permaneció en este estado, con ligeras variaciones, por espacio de unos diez días, durante los que se le administran diversos medicamentos analgésicos de todo tipo, ansiolíticos y tranquilizantes y finalmente antibióticos, sulfamidas y barbitúricos. En una enferma que padecía una porfiria aguda intermitente se precipitó así un cuadro sobreagudo de polirradiculoneuritis de marcha ascendente, hasta provocar un compromiso bulbar grave, con insuficiencia respirato-

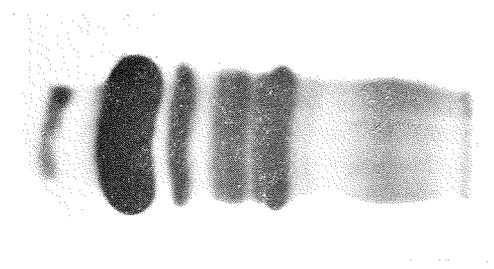


Fig. 1. Proteinograma de líquido céfalo raquídeo, que presenta un perfil electroforético de tipo trasudativo. Ver valores en el texto.

albúmina, 48 % de albúmina, 5,5 % de alfa 1, 9 % de alfa 2, 11 % de beta 1, 9 % de Tao y 11 % de gammaglobulina. Se estableció el diagnóstico de polirradiculoneuritis con disociación albúmino-citológica, según testificó el examen licuoral. A la mañana siguiente, la enferma amaneció con una franca cuadriplejía hipotónica y arrefléxica. Poco después su cuadro había progresado, sumándose al estado cuadripléjico, claros síntomas de afectación de tronco: franca afonía, diplejía facial con ptosis palpebral bilateral y pobre motilidad de la musculatura ocular extrínseca; los reflejos cutáneos abdominales y plantares eran indiferentes. Dos horas después, el estado de conciencia de la enferma se vio comprometido, presentando una acusada obnubilación y estado estuporoso; la respiración era muy superficial y la cianosis manifiesta. La parálisis oculomotora se hizo más patente, limitándose los movimientos de elevación y lateralización de la mirada; las pupilas eran isocóricas en ligera

ria y desfallecimiento cardiocirculatorio que determinó la muerte de la enferma, catorce días después del comienzo de los síntomas.

COMENTARIOS

Los problemas etiopatogénicos y de clasificación que, sin duda, todavía encierran las porfirias, no deben hacernos perder de vista la simplicidad de los hechos clínicos. Los trastornos neurológicos, o más frecuentemente neuropsiquiátricos, siguen generalmente una evolución intermitente, con episodios de síntomas más o menos ricos, de mayor o menor gravedad, que suelen regresar, a menos que un compromiso bulbar determine la muerte del paciente, a veces durante el primer episodio, como es el caso de nuestra enferma.

La edad de comienzo de la enfermedad es generalmente entre los 25 y 40 años, con un ligero predominio por el sexo femenino. Se hereda con carácter dominante no ligado al sexo^{17, 25}. Los síntomas neurológicos se encuentran en el 72 % de los casos según Markovitz¹⁸ y en el 42 % según Waldeström²⁵. Es probable que cada porción del sistema nervioso pueda verse comprometida por la enfermedad²³. De ahí la posibilidad de diferentes maneras de manifestarse, según cuales sean las estructuras afectadas. Sin embargo, lo más frecuente es una afectación polineurítica, asociada o no a trastornos de naturaleza psicopática, de cuya conjunción resulta el marcado sabor pitiático que a veces presentan estos enfermos^{3, 25}. La polineuropatía porfirínica ofrece caracteres particulares. Las parestias en extremidades superiores recuerdan, a veces, a las que se observan en la intoxicación saturnina, con los dedos «haciendo los cuernos», remendando una parálisis radial parcelar. En miembros inferiores se afectan con marcada preferencia los grupos musculares antero-externos de la pierna. En cuanto a los síntomas sensitivos, es característica la desproporción entre los síntomas subjetivos y los objetivos¹⁵.

Más excepcional es la marcha ascendente de las parálisis, tomando la forma de una polirradiculoneuritis, hasta determinar una afectación bulbar^{5, 22}. Puestas en tela de juicio por Barraquer y col.³ y por Waldeström²⁵, la existencia de estas formas clínicas, parece indudable en la actualidad, y es preciso reconocer la importancia y la gravedad de los accidentes respiratorios y cardiocirculatorios al producirse una afectación bulbar⁴. Nuestra observación es en este sentido afortunada, pues es una confirmación taxativa de cómo una porfiria puede desarrollar un cuadro de parálisis ascendente tipo Landry, polirradiculoneurítico, con disociación albúmino-citológica, que puede determinar la muerte del paciente. El pronóstico sombrío que tienen estas formas, se ha visto beneficiado de las modernas técnicas de reanimación⁷ que permiten franquear el momento crítico del episodio agudo, hasta que la remisión de los síntomas, que suele ocurrir entre las 48 y 72 horas, da paso a una situación más favorable, siempre que un desfallecimiento circulatorio no determine una situación irreparable, como es el caso de nuestra enferma. La afectación de los pares craneales es posible y no excepcional, siendo los más frecuentemente comprometidos los oculomotores, el VII, el IX y el XII pares. La evolución rápidamente progresiva que tuvo nuestra enferma, nos permitió observar cómo en el breve espacio de una hora aproximadamente, se produjo un compromiso masivo del III, IV, VI, VII, IX, X, XI y XII pares. Como manifestaciones neurológicas centrales, las crisis convulsivas de diferentes tipos constituyen un hecho relativamente frecuente¹¹. Una forma clásica de comienzo de un ataque de porfiria aguda es la de un coma súbito acompañado de convulsiones. Denny-Brown y Sciarra⁶ señalaron la presencia de un temblor asociado a trastornos psíquicos en algunos casos de porfiria, lo que puede evocar el diagnóstico de un *delirium tremens*. Espadaler y col.¹⁰ comunicaron un caso que presentó

síntomas piramidales, hemiparesia con hiperreflexia, muy llamativos.

En el EEG pueden encontrarse alteraciones de carácter inespecífico durante el ataque agudo⁸. Con frecuencia, se observan potenciales irritativos generalizados, bilaterales y sincronos, junto a focos de ondas lentas de breve duración y localización cambiante. Es posible que tales modificaciones sean determinadas por la hipoxia neuronal, pero en algunos casos, parece indudable que pueden ser debidas a la impregnación tóxica, de estructuras basales y del tronco del encéfalo, por las porfirinas²¹.

Las alteraciones en el líquido cefalorraquídeo no son excepcionales. Se trata casi siempre de una albuminorraquia elevada con disociación albúmina citológica^{5, 20}. Markovitz¹⁸, en una revisión de 69 casos recogidos de la literatura, refiere que en 31 de ellos se realizó un estudio del líquido cefalorraquídeo, encontrando anomalías en 7 de ellos, sin precisar de qué naturaleza. Los datos encontrados en el estudio de las proteínas licuorales de nuestra enferma nos sugieren que tales modificaciones pueden seguir un perfil trasudativo, como expresión de una alteración de la permeabilidad de la barrera hemato-liquídiana, por modificaciones de ésta debido a su impregnación tóxica por las porfirinas.

Los estudios anatomopatológicos son escasos, aunque suficientes para conocer con cierto detalle las características más importantes. Gibson y Goldberg¹³ señalaron que los hallazgos anatomopatológicos pueden resultar confusos en ocasiones, debido a las lesiones que la anoxia haya podido provocar en el sistema nervioso, pues no debemos olvidar que la causa de muerte de estos enfermos se debe a un fallo respiratorio o circulatorio. De la lectura de los protocolos de autopsia, la primera idea que se obtiene es que las lesiones tienen un carácter dispar, parcial y fragmentario, poco espe-

cíficas y excepcionalmente graves¹⁵. La serie más documentada que hemos podido consultar es la de Ten Eyck y col.²⁴, que realizan su estudio en nueve casos. La fragmentación de la mielina y la desmielinización del nervio periférico es la regla, extendiéndose las lesiones a veces hasta las raíces posteriores. Idénticas alteraciones se encontraron en la cola de caballo. La degeneración de las células de Purkinje en el cerebelo es un hallazgo bastante frecuente. En la mitad de los pacientes, estos autores encontraron alteraciones inespecíficas en el cortex cerebral, que consideran pueden obedecer a otros procesos concomitantes. Los ganglios basales suelen encontrarse indemnes. En la médula, la cromatolisis de las neuronas del asta anterior, con fenómenos de vacuolización, es un hallazgo bastante constante. La biopsia muscular puede poner de manifiesto la presencia de signos de atrofia neurógena²².

Junto a los síntomas neurológicos, es obligado referirse, aunque sea con mayor brevedad, a las manifestaciones psiquiátricas y gastrointestinales y a la presencia de orinas hiperpigmentadas, pues de su conjunción, el clínico puede llegar a un diagnóstico positivo de la enfermedad.

Los trastornos gastrointestinales consisten fundamentalmente en dolor abdominal, vómitos y constipación, y son prácticamente constantes en todas las crisis porfirínicas. Se encuentran en el 100 % de los casos de la serie de Silverstein²³, en el 95 % según Markovitz¹⁸ y en el 85 % en la estadística de Waldeström²⁵. El dolor suele ser de presentación súbita y gran intensidad, difuso o más frecuentemente simulando un cuadro apendicular o ginecológico²⁵, que no raramente lleva al paciente a las manos de un cirujano. El cierre abdominal, negado por algunos autores¹⁰, fue en nuestra enferma precoz y persistente.

Las manifestaciones psiquiátricas suelen preceder a toda otra sintomatología, cons-

tituyendo la fase prodrómica de la crisis porfirínica. Consisten en un cuadro distímico con ricos matices pitiáticos. Durante la crisis, los síntomas son los de una psicosis tóxica¹ con graves estados depresivos, fases de irritabilidad y excitación y delirios alucinatorios. Queremos insistir en la acentuada apariencia pitiática de estos enfermos, que a veces puede llevarnos a hacer un diagnóstico de crisis histéricas, lo cual presenta un grave riesgo pues la administración de medicación sedante de todo tipo, que con seguridad prescribiremos, puede tener fatales consecuencias.

La orina suele presentar un color característico vino Burdeos, más o menos marcado, que se acentúa después de la exposición a la luz o al calor. La observación de unas orinas de estas características durante una crisis de dolor abdominal agudo debe ponernos en la pista del diagnóstico de una crisis de porfiria. Lo más característico de estas orinas es la presencia de porfobilinógeno, pero también se encuentran elevadas cantidades de uroporfirina y coproporfirinas. En los períodos intercríticos pueden encontrarse cifras normales, aunque en general continúan eliminándose cantidades variables de porfobilinógeno, hecho de gran valor para la detección de portadores¹⁷. Otros síntomas, como hipertensión, taquicardia, ictericia o pigmentación oscura de la piel, hirsutismo, artritis e irregularidades menstruales, pueden encontrarse durante y fuera de las crisis de porfiria²³. Las alteraciones electrolíticas durante las crisis no son raras¹⁴. Linder¹⁶ opina que los trastornos del metabolismo mineral son debidos al fracaso de la función suprarrenal.

El diagnóstico de la enfermedad requiere en primer lugar que el médico piense en ella^{2, 19, 23}, cuando se encuentra ante un paciente que presenta un cuadro de dolor abdominal, asociado a síntomas neurológicos y psiquiátricos. En estos casos es obligado interrogar cuidadosamente so-

bre el color de las orinas, debiendo procederse siempre a la confirmación bioquímica, solicitando al laboratorio la determinación de porfobilinógeno y porfirinas.

El pronóstico de la enfermedad es grave. El 50 % de todos los pacientes con ataques de porfiria mueren durante un ataque²³. En general, cuando el enfermo sobrevive a un ataque muy grave, es raro que presente recidivas que comprometan su vida⁴. Es conocido el caso de Jorge III de Inglaterra¹², que presentó a los 24 años un grave ataque de porfiria aguda y murió a los 82 años, después de presentar innumerables crisis de menor importancia.

El tratamiento es poco eficaz, a falta de un conocimiento más exacto de la etiopatogenia de la enfermedad. El aspecto más importante a tener en cuenta, es la absoluta necesidad de abstenerse de cualquier medicación que pueda ejercer el papel de desencadenante. En este sentido los barbitúricos, sulfamidas, alcohol y los hipnóticos están absolutamente proscritos, pues pueden provocar una crisis en el breve espacio de unas horas, como desgraciadamente pudimos comprobar en nuestra enferma. Pero además, Lapresle¹⁵ lo señala, la ignorancia que poseemos acerca del mecanismo de acción de ciertos agentes desencadenantes, obliga a obrar con la mayor prudencia antes de administrar cualquier medicación. Es muy importante corregir las alteraciones en el balance hidroelectrolítico. Linder¹⁶ recomienda la administración de corticoides, tanto para compensar el fallo suprarrenal como para corregir posibles sensibilizaciones a los agentes desencadenantes. La intensidad de los dolores abdominales y neuríticos debe tratarse con la administración de clorpromazina y promazina⁹. Las medidas de reanimación respiratoria deben ponerse en práctica precozmente si existen signos de insuficiencia respiratoria, hasta que la remisión espontánea de los síntomas dé paso a una situación

más favorable. Los trastornos polineuríticos requieren idéntica atención que las polineuritis de otras etiologías. Silversstein²³ señala que, en su experiencia, el tratamiento más favorable, es la puesta en práctica, precozmente, de medidas de rehabilitación física intensas. La introducción de terapéuticas con agentes quelan-

tes, ofrece en la actualidad perspectivas más halagüeñas, sin que en modo alguno pueda pensarse que el problema de la asistencia a una porfiria esté resuelto. Como en tantos otros capítulos de la patología, también aquí mantiene toda su vigencia el viejo principio terapéutico de que lo primero es no dañar.

SUMMARY

Intermittent Acute Porphyria with Landry-Guillain-Barré Syndrome

A case of intermittent Acute Porphyria, with predominant neurological symptomatology, is discussed.

The patient, a woman of 37, suddenly presented a picture of violent abdominal aches and psychiatric symptoms. Ten days later she developed an ascending paralysis of the Landry-Guillain-Barré type, that affected the bulbar

muscles, dying in cardio-respiratory failure. Attention is drawn to the alterations found in the Cerebro-spinal Fluid and to the transudate-like profile of the Plasma Proteins, probably the result of an alteration of the blood-brain barrier, due to its toxic impregnation by the porphyrins.

A review of the bibliography is made.

BIBLIOGRAFÍA

1. BAILY, J. M. y R. B. CARBECK. *U. S. Armed Forces Med. J.*, 9: 1346-1350, 1958.
2. BALLESTEROS FRUTOS, R., R. FRANCO MANERA, A. LÓPEZ JIMÉNEZ y J. RALLO ROMERO. *Rev. Clin. Esp.*, 98: 281-287, 1965.
3. BARRAQUER BORDAS, L., L. BARRAQUER FERRÉ y F. SAVAL. *Med. Clin.*, 20: 369-373, 1953.
4. BONDUÉLLE, M. y A. GUILLARD. *Manifestations neurologiques des porphyries. Encycl. Med. Chirurg., Neurologie*, 035, C 10, París, 1964.
5. BOUDIN, G. *Pres. Med.*, 74: 1529-1532, 1966.
6. DENNY-BROWN, D. y D. SCIARRA. *Brain*, 68: 1-16, 1945.
7. DOLLS, S. G., A. G. BOWER y J. E. AFFELOT. *J.A.M.A.*, 168. 1973-1976, 1958.
8. DOW, R. S. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 13: 425-437, 1961.
9. EALES, L. y G. C. LINDNER. *So. Afr. Med. J.*, 36: 284-288, 1962.
10. ESPADALER, J. M., J. SANS, J. M. MASRIERA y J. OCON. *An. Med. Espec.*, 49: 309-321, 1963.
11. FINKELMAN, I., A. SUMMER y H. VERDE. *J.A.M.A.*, 166, 1588-1589, 1958.
12. GAJDOS, A. *Pres. Med.*, 76: 593-594, 1968.
13. GIBSON, J. B. y A. GOLDBERG. *J. Path. Bac.*, 71: 495-508, 1956.
14. HELLMAN, E. S., D. P. TSCHUDY y F. C. BARTTER. *Amer. J. Med.*, 32: 734-746, 1962.
15. LAPRESLE, J. *La porphyrie aigüe intermittente. Etude anatomo-clinique*. Arnette, París, 1950.
16. LINDER, G. C. *Lancet*, 649-652, 1947.
17. LUDWIG, G. D. y I. S. EPSTEIN. *Ann. Int. Med.*, 55, 81-93, 1961.
18. MARKOVITZ, M. *Ann. Int. Med.*, 41: 1170-1188, 1954.
19. GRTIZ VÁZQUEZ, J. *Hosp. Gen.*, 4: 391-421, 1964.
20. PINO, R. F. *Ann. Int. Med.*, 53: 600-607, 1960.

21. REY-BELLET, J. *Rev. Neurol.*, 106: 147-151, 1961.
22. SCHWARTZ, G. A. y J. A. L. MOULTON. *Arch. Int. Med.*, 94: 221-247, 1954.
23. SILVERSTEIN, A. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 25: 528-538, 1958.
24. TEN EYCK, F. W., W. J. MARTIN y J. W. KERNOHAN. *Proc. Mayo Clin.*, 36: 409-422, 1961.
25. WALDESTROM, J. *Am. J. Med.*, 22: 758-773, 1957.