



ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI - IRCCS

Centro Porfirie e Malattie Rare

Istituto San Gallicano

Medico responsabile: **Giovanni Leone** - tel. 06 52666928 / 2024 - gleone@iffo.it

Via Elio Chianesi, 53 - Roma



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ - IRCCS

Dipartimento di Pediatrie Specialistiche

Unità Operativa di Patologia Metabolica

Medico responsabile: **Carlo Dionisi Vici** - tel. 06 68592275 - psp.patmetabolica@opbg.net

Piazza Sant'Onofrio, 4 - Roma

PORFIRIE

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

*(elaborato nel mese di Maggio 2016 - a cura dei Centri di: Istituti Fisioterapici Ospitalieri,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)*

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	6
3. Terapia	9
4. Controlli di salute	11
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	14
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	16
7. Rapporti con le Associazioni.....	17

1. Inquadramento della malattia

Le porfirie sono un gruppo di patologie metaboliche rare, quasi tutte ereditarie, eterogenee da un punto di vista clinico, biochimico e genetico, ognuna delle quali risulta specificamente associata al decremento di attività di uno degli enzimi che partecipano alla via biosintetica dell'eme, con l'eccezione della protoporfiria legata al cromosoma X (XLPP), determinata invece da un incremento di attività catalitica. Sono presenti in tutte le popolazioni con prevalenza e incidenza variabili, alcune hanno esordio infantile mentre altre insorgono in età adulta. Hanno ereditarietà autosomica dominante, autosomica recessiva o complessa.

A ciascun tipo di porfiria, vale a dire a ciascuna alterazione enzimatica responsabile della malattia, corrisponde uno specifico pattern di accumulo (ed escrezione) di porfirine e precursori delle porfirine che determina le manifestazioni cliniche caratteristiche della malattia.¹ Le porfirie sono malattie con espressività variabile e bassa penetranza: la maggioranza degli individui (stimata in circa 80%) portatori di mutazioni per una porfiria autosomica dominante resta infatti asintomatica tutta la vita. Il manifestarsi della patologia è causato dall'interazione di fattori genetici, ambientali e fisiologici.

Esistono varie modalità di classificazione di queste malattie: tra le più usate ci sono quella che le divide in **Porfirie Epatiche** e **Porfirie Eritropoietiche** sulla base della sede di prevalente espressione del difetto enzimatico e quella che le classifica come **Porfirie Acute** e **Porfirie Non Acute** sulla base della sintomatologia, cioè della possibilità di presentare "attacchi acuti" ricorrenti. E' a quest'ultimo tipo di classificazione che ci atterremo perché è quella che, essendo meglio correlata alle strategie diagnostiche da attuare, ha una maggiore significatività nella pratica clinica.

Le principali porfirie individuate nel DM 279/2001 con codice di esenzione RCG110 sono (Tab.1):

Tabella 1. Classificazione e caratteristiche cliniche delle Porfirie

Malattia	Classificazione	Difetto Enzimatico	Manifestazioni Cliniche Principali	Trasmissione	OMIM
Porfiria da deficit di ALA Deidrase (ADP)	ACUTA (Epatica)	ALAD	Attacchi acuti	AR	125270
Porfiria acuta intermittente (AIP)	ACUTA (Epatica)	PBGD	Attacchi acuti	AD	176000
Porfiria variegata (VP)	ACUTA (Epatica)	PPOX	Attacchi acuti Fragilità cutanea, lesioni bollose	AD	600923
Coproporfiria ereditaria (HCP)	ACUTA (Epatica)	CPOX	Attacchi acuti Fragilità cutanea, lesioni bollose	AD	121300
Porfiria eritropoietica congenita (CEP)	NON ACUTA (Eritropoietica)	UROS	Fragilità cutanea, lesioni bollose	AR	263700
Porfiria cutanea tarda (PCT)	NON ACUTA (Epatica)	UROD	Fragilità cutanea, lesioni bollose	Complessa	176090, 176100
Protoporfiria eritropoietica (EPP)	NON ACUTA (Eritropoietica)	FECH	Fotosensibilità acuta	Complessa	177000
Protoporfiria eritropoietica legata al cromosoma X (XLPP)	NON ACUTA (Eritropoietica)	ALAS	Fotosensibilità acuta	XD	300752

ALAD: 5-aminolevulinato deidrase; **PBGD:** porfobilinogeno deaminasi; **CPOX:** coproporfirinogeno ossidasi; **PPOX:** protoporfirinogeno ossidasi; **UROS:** uroporfirinogeno III sintasi; **UROD:** uroporfirinogeno decarbossilasi; **FECH:** ferrochelatasi; **ALAS:** 5-aminolevulinato sintasi. **AD:** autosomica dominante; **AR:** autosomica recessiva; **XD:** legata al cromosoma X dominante

La tabella evidenzia come la gran parte delle porfirie, sia acute che non, presenti o possa presentare manifestazioni cutanee. La sintomatologia cutanea è l'espressione di una fotosensibilità le cui basi patogenetiche sono comuni a tutte le porfirie, anche se le manifestazioni cliniche sono invece riconducibili sommariamente a due tipi: la fragilità cutanea

(con formazione di bolle, croste, erosioni, milia, ecc) della CEP; PCT; VP e HCP, e la reazione fototossica acuta (sensazione di bruciore, dolore, prurito con eritema e edema) della EPP e XLPP. La fotosensibilità cutanea è dovuta all'accumulo di porfirine circolanti e depositate nei tessuti e alla loro natura di molecole fotoattive.

1.1 Porfirie Acute

Sono la porfiria da deficit di ALA deidrasa (ALAD), la porfiria acuta intermittente (AIP), la porfiria variegata (VP) e la coproporfiria ereditaria (HCP); sono tutte porfirie epatiche perché è il fegato che rappresenta la sede di prevalente espressione del difetto enzimatico. Clinicamente sono caratterizzate dall'insorgenza improvvisa di attacchi acuti; solo alcune (VP, HCP) possono presentare manifestazioni cutanee che in alcuni casi sono l'unico sintomo. I pazienti affetti da una porfiria epatica acuta (AIP, VP e HCP) corrono un rischio aumentato di sviluppare carcinoma epatocellulare² e insufficienza renale cronica³. La patogenesi al momento non è chiara ma può essere correlata ai livelli cronicamente elevati di acido amino levulinico (ALA) nel sangue. Se quest'ipotesi è corretta, i portatori di mutazione biochimicamente asintomatici non sono a rischio per queste complicazioni. Il rischio di epatocarcinoma sembra essere in relazione all'età del paziente e probabilmente è maggiore in quei pazienti con danno epatico in atto (come indicato dalle transaminasi elevate) rispetto a quelli con un pannello di enzimi epatici ed ecografia epatica completamente normali.

Attacco acuto: l'esatto meccanismo patogenetico di un attacco acuto non è ancora conosciuto. L'ipotesi più accreditata è che i precursori delle porfirine acido aminolevulinico (ALA) e/o porfobilinogeno (PBG), over-prodotti a livello epatico durante gli attacchi, siano neurotossici.⁴ La overproduzione di ALA e PBG è dovuta all'induzione del primo enzima della via biosintetica dell'eme, ALA sintasi (ALAS) che, nella cellula epatica, è regolato da un meccanismo di controllo a feedback negativo da parte del pool di eme libero.⁵ Per questo motivo tutte le porfirie acute sono considerate porfirie inducibili e in fase di remissione possono presentare valori urinari di ALA e PBG poco aumentati o anche nella norma. Gli attacchi acuti sono contraddistinti da forte dolore addominale, sintomatologia neuropsichiatrica, neuropatia autonoma e alterazioni del bilancio elettrolitico. Iponatremia, legata all'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, è presente nel 40% dei pazienti e, quando severa, può portare a convulsioni. Il reperto di urine scure può aiutare il medico nella diagnosi differenziale.⁶ Un attacco acuto in genere dura non più di una o due settimane, naturalmente se non vengono somministrati farmaci dannosi per la porfiria (porfirinogenici). A tal proposito, elenchi continuamente aggiornati di farmaci, che è possibile usare con sicurezza nel paziente affetto da porfiria acuta, sono disponibili in rete (<http://www.drugs-porphyrin.org/languages/UnitedKingdom/s1.php?l=gbr>; <http://www.porphyrin-europe.org>);. Gli attacchi acuti di porfiria non sono comuni (il 90% circa degli individui affetti non presenta attacchi acuti nell'arco di tutta la vita), hanno una sintomatologia aspecifica e sono per questo difficili da diagnosticare. Raramente presenti prima della pubertà, hanno un picco di insorgenza durante la terza e quarta decade di vita. La maggior parte dei pazienti, comunque, manifesta soltanto uno o pochi attacchi acuti nell'arco della vita, seguiti da completa guarigione. Meno del 10% della popolazione affetta soffre invece di attacchi ricorrenti che, nelle donne, sono di frequente in relazione al ciclo mestruale. Gli attacchi sono spesso provocati da fattori scatenanti quali farmaci, alcol, stress, infezioni, fluttuazioni ormonali e in particolare aumento del progesterone, fumo, restrizione calorica. Rispondono al trattamento con arginato di ematina (Normosang) e, in casi meno gravi, con soluzione glucosata.^{1,6}

Un attacco acuto non diagnosticato e trattato con farmaci porfirinogenici può risultare fatale a causa di severe complicazioni neurologiche. La neuropatia che si instaura è essenzialmente motoria - nei primi stadi si ha dolore e debolezza muscolare degli arti che possono progredire fino alla tetraplegia, paralisi bulbare, respiratoria e morte.

Porfiria da deficit di ALA deidrasa,⁷ ADP (OMIM 125270), autosomica recessiva, è la forma più rara tra le porfirie. Dalla prima descrizione nel 1979 ne sono stati riportati ad oggi soltanto 6 casi.⁸ La sintomatologia può manifestarsi sin dall'infanzia. Non sono mai state descritte manifestazioni cutanee.

Porfiria acuta intermittente,⁷ AIP (OMIM 176000) è la più comune delle porfirie acute, con una prevalenza stimata in Europa (ad eccezione della Svezia) in 5,4 per milione e un'incidenza di 0,13 per milione per anno.⁹ E' più frequente nel sesso femminile. La trasmissione della malattia è autosomica dominante e l'esordio è nella seconda decade di vita. La sintomatologia è esclusivamente neuro-viscerale.

Porfiria variegata,⁷ VP (OMIM 600923), autosomica dominante, insorge in genere dopo la pubertà. E' denominata variegata perché oltre ai sintomi neuroviscerali può manifestarsi anche con la comparsa di sintomatologia cutanea, indistinguibile da quella che, molto più frequentemente, si osserva nella porfiria cutanea tarda (ma anche nella coproporfiria ereditaria). Nel 60% dei pazienti affetti le manifestazioni cutanee possono essere l'unico segno di malattia. Come la AIP, ha una maggiore frequenza nel sesso femminile. Si stima che la prevalenza sia 3,2 per milione⁹ e l'incidenza 0,08 per milione per anno.⁹

Coproporfiria ereditaria,⁷ HCP (OMIM 121300) è la meno comune delle porfirie acute autosomiche dominanti.⁷ Si manifesta dopo la pubertà con sintomatologia neuro-viscerale. In circa il 20% dei casi possono essere presenti manifestazioni cutanee identiche a quelle della porfiria cutanea tarda (e della porfiria variegata).

1.2 Porfirie Non Acute

Si presentano esclusivamente con sintomatologia cutanea riconducibile a due principali categorie: fragilità cutanea con formazione di bolle e fotosensibilità acuta.

Alla prima categoria appartengono la porfiria eritropoietica congenita (CEP) e la porfiria cutanea tarda (PCT), mentre la fotosensibilità acuta, dovuta all'accumulo di porfirine dicarbossiliche (protoporfirine) circolanti,¹⁰ è caratteristica della protoporfiria eritropoietica (EPP) e della protoporfiria legata al cromosoma X (XLPP).

Porfiria eritropoietica congenita,^{7,11} CEP (OMIM 263700) detta anche morbo di Gunther, è una rarissima porfiria autosomica recessiva (prevalenza <1 per milione).⁸ Nella maggior parte dei pazienti la malattia si manifesta subito dopo la nascita e in genere entro il primo anno di vita con fotosensibilità estremamente severa che provoca formazione di vescicole e bolle facilmente soggette alla rottura e all'instaurarsi di ripetute sovrainfezioni. Si ha fragilità cutanea; anemia emolitica; splenomegalia; ipertricosi del volto e urine scure. Le infezioni secondarie e il riassorbimento osseo portano a lesioni sfiguranti (mutilazioni) delle mani e del viso. Sono osservati microstomia e manifestazioni oculari quali blefariti, ectropion cicatriziale, congiuntiviti e perdita completa di ciglia e di sopracciglia. E' possibile osservare anche esiti fibrotico cicatriziali bilaterali della cornea, scleromalacia, ridotta sensibilità cornea, pterigio, atrofia ottica. L'eritrodonzia è un segno caratteristico della malattia. L'emolisi è probabilmente il risultato del marcato incremento delle porfirine eritrocitarie ed è la causa della splenomegalia. I casi con insorgenza in età adulta mostrano un fenotipo meno severo.¹¹ Dalla parte opposta dello spettro clinico, forme estremamente gravi che cominciano già in gravidanza sono dominate da severa anemia emolitica responsabile di idrope fetale e morte intrauterina.¹²

Porfiria cutanea tarda,⁷ PCT (OMIM 176090 e 176100) è la porfiria più comune in Europa e nel mondo (prevalenza 40 per milione, incidenza 6 per milione per anno nella popolazione europea).⁹ Presenta sintomatologia esclusivamente cutanea che si manifesta con formazione di bolle nelle zone fotoesposte (mani, viso, collo). La fragilità cutanea è una caratteristica peculiare: un minimo trauma è seguito da un'erosione superficiale che presto si ricopre di una crosta. Spesso si osserva ipertricosi temporo-malare, delle orecchie e delle braccia e un'aumentata pigmentazione delle zone fotoesposte. La sintomatologia cutanea mostra variazioni stagionali ed è più intensa in estate e autunno. Si riscontrano vari gradi di danno epatico in genere associati a eccessivo consumo di alcol. Il carcinoma epatocellulare è una delle complicanze della PCT. La malattia colpisce entrambi i sessi, insorge in genere dopo la terza decade di vita e ha una lieve predominanza nel sesso maschile. È una malattia geneticamente eterogenea di cui si distinguono due sottotipi:¹³

- **sporadico**, sPCT, o PCT di tipo I, che riguarda il 75% circa dei casi e che sembra essere indotto da agenti come alcol, estrogeni, sovraccarico di ferro, emocromatosi ereditaria e virus dell'epatite C. In questo sottotipo non si riscontrano mutazioni nel gene UROD e l'attività dell'enzima urodecabboasilasi è ridotta unicamente a livello epatico. Dati recenti suggeriscono che è una malattia multigenica complessa in cui l'espressione clinica è comunque determinata da fattori ambientali.
- **familiare**, fPCT, o PCT di tipo II, riguarda il 25% circa dei casi, ha un'insorgenza più precoce (descritti casi di PCT infantile)¹⁴ ed è una malattia autosomica dominante con bassa penetranza. Anche per questo sottotipo, l'abuso di alcol, gli estrogeni, il sovraccarico di ferro, l'emocromatosi ereditaria e l'epatite C sono fattori precipitanti l'insorgenza della malattia.

Protoporfiria eritropoietica,⁷ EPP (OMIM 177000) è un disordine causato da una deficienza parziale dell'enzima ferrochelatasi (FECH), ultimo enzima della via biosintetica dell'eme. L'ereditarietà è complessa: approssimativamente il 94% delle persone affette da protoporfiria ha una EPP autosomica dominante per la cui espressione clinica, tuttavia, è normalmente richiesto che, assieme alla mutazione del gene *FECH*, sia co-ereditato *in trans* un allele ipomorfico *FECH IVS3-48C*.¹⁵ Il 4% circa delle famiglie affette ha invece una EPP autosomica recessiva, con pattern di omozigosi o eterozigosi composta. La prevalenza stimata in Europa è di 15-20 casi per milione.⁸ La malattia insorge con una spiccata fotosensibilità acuta che nella maggior parte dei casi si presenta nella prima infanzia. E' la porfiria più comune nei bambini. Nelle zone foto-esposte, dopo pochi minuti dall'esposizione alla luce solare, compaiono forte bruciore, dolore pungente e prurito cui seguono edema e eritema. Spesso i pazienti hanno una leggera anemia microcitica e ipocromica.¹⁶ Sebbene EPP sia una malattia benigna, nel 10-20% dei pazienti possono insorgere complicazioni epatiche come colelitiasi, leggera colestasi e citolisi. I pazienti possono formare calcoli di protoporfirina e hanno un rischio aumentato di colelitiasi. Approssimativamente il 2% sviluppa inoltre una malattia epatica colestatica fulminante.¹⁷

Protoporfiria legata al cromosoma X,¹⁸ XLPP (OMIM 263700) è la porfiria descritta più di recente, X dominante, è la causa del 2% dei casi di protoporfiria nel Regno Unito e in Francia.¹⁸ È l'unica porfiria legata ad un aumento di attività enzimatica, in particolare dell'enzima 5-aminolevulinato sintasi 2 (ALAS2) che controlla la velocità di sintesi dell'eme. Di questo enzima esistono due forme, la forma ubiquitaria, il cui gene (ALAS1) è localizzato sul cromosoma 3 e la forma

eritroide, il cui gene (ALAS2) è localizzato sul cromosoma X. Da un punto di vista clinico è identica alla EPP ma se ne distingue, oltre che geneticamente, anche da un punto di vista biochimico (Tab.3).¹⁸

Esistono inoltre **rare varianti cliniche di porfirie autosomiche dominanti** che si manifestano quando sono presenti mutazioni su entrambi gli alleli di un determinato gene. Queste rarissime varianti sono state identificate per il gene HMBS (AIP omozigote¹⁹), per il gene CPO (HCP omozigote²⁰ e harderoporfiria²¹), per il gene UROD (porfiria epatoeritrocitaria²²) e per il gene PPOX (VP omozigote²³). Tutte le porfirie omozigoti in genere si manifestano nella prima infanzia e nella maggior parte dei casi hanno una sintomatologia clinica molto più grave delle loro controparti eterozigoti.

- 1) Puy H *et al.* Porphyrias. *Lancet*. 2010, 375:924-37.
- 2) Deybach JC and Puy H. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa. *J Intern Med*. 2011; 269:521-4.
- 3) Pallet N *et al.* High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int*. 2015; 88:386-95.
- 4) Meyer UA *et al.* Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis*. 1998;18:43-52.
- 5) Seth AK *et al.* Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transpl*. 2007; 13:1219-27.
- 6) Hift RJ and Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:48-60.
- 7) Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet*. 2005, 365:241-52.
- 8) Ramanujam V-MS and Anderson KE. Porphyria diagnostics—Part 1: A brief overview of the porphyrias. *Curr. Protoc. Hum. Genet*. 2015, 86:17.20.1-17.20.26.
- 9) I Quaderni di Orphanet. Prevalenza o numero dei casi pubblicati elencati in ordine alfabetico delle malattie Marzo 2016 - n°1. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf
- 10) Holme SA *et al.* Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol*. 2006;155:574-81.
- 11) Fritsch C *et al.* Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36:594-610.
- 12) Desnick RJ and Astrin KH. Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol*. 2002;117:779-95.
- 13) Bygum A *et al.* Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83:115-20.
- 14) Battle AM *et al.* Two cases of infantile porphyria cutanea tarda: successful treatment with oral S-adenosyl-L-methionine and low-dose oral chloroquine. *Br J Dermatol*. 1987; 116:407-15.
- 15) Gouya L *et al.* The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype FECH. *Nat Genet*. 2002; 30:27-8.
- 16) Holme SA *et al.* Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyria. *Blood*. 2007; 110:4108-10.
- 17) Anstey AV and Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Gut*. 2007; 56:1009-18.w
- 18) Whatley SD *et al.* C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause x-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet*. 2008, 83:408–14.
- 19) Hessels J. Homozygous acute intermittent porphyria in a 7-year-old boy with massive excretions of porphyrins and porphyrin precursors. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:19-27.
- 20) Grandchamp B *et al.* Homozygous case of hereditary coproporphyria. *Lancet*. 1977; 2:1348-9.
- 21) Nordmann Y *et al.* Harderoporphyria: a variant hereditary coproporphyria. *J Clin Invest*. 1983; 72:1139-49.
- 22) Pinol-Aguade J *et al.* Porphyrie hepato-erythrocytaire: una nouvelle forme de porphyrie. *Ann Dermatol Syphiliogr* 1975; 102:129-36.
- 23) Korda V *et al.* Homozygous variegate porphyria. *Lancet*. 1984; 1:851.

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Quando è congruo il sospetto di porfiria

Una porfiria si può presentare:

- 1) come attacco acuto, con forte dolore addominale e/o sintomatologia neurologica
- 2) con sintomatologia cutanea riconducibile a due principali categorie: fragilità cutanea con formazione di bolle e fotosensibilità acuta.
- 3) come una combinazione dei punti 1 e 2
- 4) in fase latente, per esempio in un paziente che arrivi all'osservazione con una storia di sintomi suggestivi di porfiria e nei parenti di un paziente.

2.2 Diagnosi differenziale di Porfiria

Al sospetto clinico di porfiria deve seguire un attento esame obiettivo, una accurata anamnesi personale e familiare e indagini biochimiche specifiche per il metabolismo delle porfirine. La diagnosi differenziale dei diversi tipi di porfiria è basata principalmente sull'identificazione e il dosaggio delle diverse porfirine e dei precursori delle porfirine (ALA e PBG) nelle urine, sangue e feci¹ e sulla interpretazione dei pattern biochimici osservati. Tra le indagini biochimiche, il test qualitativo di fluorescenza che si esegue su plasma (PSFT)² rappresenta una rapida metodica di screening in grado di consentire un primo orientamento diagnostico sia in caso di sospetto di porfiria acuta che non acuta. Alla diagnosi biochimica di porfiria segue, come completamento del percorso diagnostico, la caratterizzazione della malattia da un punto di vista molecolare mediante l'analisi del gene specifico e l'individuazione della mutazione. E' opportuno lo screening genetico dei familiari per l'identificazione di parenti a rischio, cui vengono fornite indicazioni utili a evitare l'insorgenza di malattia.³

Porfirie Acute⁴

Diagnosi di attacco acuto

Riconoscere un attacco acuto di porfiria in un paziente non diagnosticato può essere difficile perché i sintomi e i segni non sono specifici, particolarmente nei primi stadi. Un **attacco acuto** si manifesta con forti dolori addominali, nausea, vomito, costipazione, ipertensione, tachicardia, agitazione, insonnia, confusione, convulsioni, neuropatia periferica, iponatremia, urine scure, ecc. Soggetti affetti da porfiria variegata o coproporfiria ereditaria potrebbero presentare anche lesioni cutanee da fotosensibilità. In tutte le forme di porfiria acuta, gli attacchi sono simili da un punto di vista clinico e biochimico. Sotto attacco acuto il PBG nelle urine è sempre marcatamente aumentato e questo reperto deve essere considerato esclusivo e caratteristico. Per questo motivo deve essere eseguito nel più breve tempo possibile il test qualitativo per l'individuazione del PBG⁵ urinario e, quando la sintomatologia è particolarmente grave e il test risulta positivo, somministrata immediatamente la terapia idonea. Il test qualitativo deve essere in ogni caso confermato dalla determinazione quantitativa dei due precursori delle porfirine (PBG e ALA) che, in presenza di attacco acuto, aumentano considerevolmente rispetto ai valori di riferimento.⁶ La determinazione quantitativa di ALA e PBG è poi particolarmente utile in quei rarissimi casi con deficit di ALA deidrasa in cui si osserva un aumento prevalente di ALA e il test qualitativo del porfobilinogeno potrebbe risultare negativo o solo debolmente positivo (Tab.2). Nei casi di attacco acuto in pazienti non diagnosticati, la diagnosi differenziale tra le diverse porfirie acute viene eseguita in un momento successivo.

Tabella 2. Indagini iniziali per sospetto di attacco acuto di porfiria

Test	Campione	Motivo
PBG qualitativo	10 mL di urina in contenitore schermato dalla luce	Confermare il sospetto di attacco acuto (valori molto elevati di PBG e ALA)
Dosaggio ALA e PBG	Plasma	Rilevare iponatremia / disidratazione
Elettroliti, creatinina, urea	Sangue intero	Rilevare anemia e infezioni

Diagnosi di porfiria acuta

Una porfiria acuta deve essere sospettata in quei pazienti che riferiscono esperienza di sintomatologia neuroviscerale ricorrente e/o sintomatologia cutanea. E' da sottolineare che due tipi di porfiria acuta (porfiria variegata e coproporfiria ereditaria) possono manifestarsi esclusivamente con sintomatologia cutanea (identica peraltro a quella della porfiria cutanea tarda) e che questa può essere il solo sintomo che induce il paziente a contattare il medico. In questi casi, una diagnosi erronea di PCT può esporre il paziente a un serio pericolo di vita. L'accuratezza con la quale viene raccolta l'anamnesi, il tipo di indagini richieste per la diagnosi biochimica e soprattutto l'interpretazione dei risultati di laboratorio sono di fondamentale importanza per una diagnosi corretta.

La diagnosi differenziale delle varie forme di porfiria acuta si basa su analisi biochimiche condotte su urine^{5,6,7,8} sangue^{1,2} e feci^{8,9} e sulla interpretazione dei pattern rilevati (Tab.3). Alla diagnosi biochimica segue l'analisi molecolare dei geni HMBS (porfiria acuta intermittente), CPO (coproporfiria ereditaria), PPOX (porfiria variegata) e ALAD (porfiria da deficit di ALA deidrasasi).

Porfirie Non Acute¹⁰

La **porfiria eritropoietica congenita** (CEP) è dovuta ad una marcata deficienza di attività dell'enzima URO sintasi con conseguente accumulo degli isomeri uroporfirina I e coproporfirina I nei diversi organi e tessuti. Generalmente è associata a gravissima fotosensibilità e anemia emolitica. Le porfirine prodotte in eccesso si depositano anche nelle ossa e nei denti. La diagnosi di laboratorio si basa sul reperimento di quantitativi estremamente elevati di uroporfirine e coproporfirine (prevalentemente di serie isomerica I) negli eritrociti, nel plasma,^{2,11} nelle urine^{7,8} e nelle feci^{8,9} (Tab.3). La diagnosi è confermata dalla identificazione delle mutazioni nel gene UROS.

La **porfiria cutanea tarda** (PCT) sia di tipo I che di tipo II è associata alla presenza di porfirine totali urinarie elevate con prevalenza di porfirine a 8 e 7 gruppi carbossilici.^{7,8} Questo pattern biochimico è diagnostico per PCT. ALA e PBG urinari sono in genere nella norma. Le porfirine plasmatiche totali sono aumentate¹¹ mentre sono normali le porfirine eritrocitarie. La presenza di isocoproporfirina nelle feci è diagnostica di PCT⁸ (Tab.3). La ricerca di mutazioni nel gene UROD consente di discriminare la PCT sporadica dalla PCT familiare. In quest'ultimo tipo è raccomandato lo screening genetico dei familiari.

Nella **protoporfiria eritropoietica** (EPP) e nella **protoporfiria legata al cromosoma X** (XLPP) l'analisi del sangue è essenziale per la diagnosi perché le protoporfirine sintetizzate nelle cellule eritroidi del midollo osseo sono molecole idrofobiche e non possono essere escrete nelle urine (Tab.3). L'aumento delle protoporfirine plasmatiche circolanti¹¹ è accompagnato da incremento eritrocitario di protoporfirina libera (EPP) o di protoporfirina chelata con lo zinco e protoporfirina libera (XLPP).¹ Anche nelle feci si riscontra aumento delle porfirine totali, prevalentemente delle porfirine dicarbossiliche⁸ (Tab.3). La diagnosi biochimica è confermata dall'analisi delle mutazioni dei geni *FECH* e *ALAS2*.

Per quanto concerne le rarissime **varianti cliniche di porfirie autosomiche dominanti** (AIP omozigote, HCP omozigote, harderoporfiria, porfiria epatoeritrocitaria, VP omozigote), che si presentano con un quadro clinico assai più severo delle corrispondenti varianti eterozigoti, il pattern biochimico è in genere sovrapponibile a quello delle malattie in eterozigosi anche se le porfirine totali sono molto più elevate. Inoltre, le varianti omozigoti presentano in genere un aumento della Zn-PP negli eritrociti.

Tabella 3. Porfirie: principali caratteristiche cliniche e di laboratorio

Porfiria	Ereditarietà	Sintomi Principali	Picco fluorescenza plasmatica	Marcatori diagnostici		
				eritrociti	urine	feci
Porfirie Acute						
ADP	AR	NV	-	Zn-protoporfirina	ALA, coproporfirina III	-
AIP	AD	NV	617-621 nm	-	ALA, PBG, uroporfirine	-
HCP	AD	NV e FC	617-621 nm	-	ALA, PBG, coproporfirina III	coproporfirina III
VP	AD	NV e FC	624-627 nm	-	ALA, PBG, coproporfirina III	coproporfirina III, protoporfirine
Porfirie Non Acute						
CEP	AR	FC	617-621 nm	uroporfirina I, coproporfirina I	uroporfirina I, coproporfirina I	coproporfirina I
PCT	Sporadica o AD	FC	617-621 nm	-	uroporfirine, eptacarbossilporfirine	isocoproporfirina
EPP	AR*	FC	631-635 nm	protoporfirina IX	-	protoporfirine
XLPP	XL	FC	631-635 nm	protoporfirina IX e Zn-protoporfirina	-	protoporfirine

AR: autosomica recessiva; AD: autosomica dominante; XD: legata al cromosoma X dominante; NV: sintomatologia neuroviscerale; FC: fotosensibilità cutanea; *un polimorfismo nell'introne 3 del gene wild-type influenza i livelli di attività enzimatica ed espressione clinica.

- 1) Deacon AC and Elder GH. ACP Best Practice No 165: front line tests for the investigation of suspected porphyria. *J Clin Pathol.* 2001, 54:500-7.
- 2) Poh-Fitzpatrick MB. A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch Dermatol.* 1980; 116:543-547.
- 3) Whatley SD and Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem.* 2013; 50:204-16.
- 4) Bissell DM and Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015; 3:17-26.
- 5) Watson CJ and Schwartz S. A simple test for urinary porphobilinogen. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1941, 47: 393-4.
- 6) Mauzerall D and Granick S. The occurrence and determination of d-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem* 1956; 219:435-46.
- 7) D'Alessandro Gandolfo L and Topi G. A new method for the determination of urinary porphyrins. *Clin. Chim. Acta.* 1973, 3:329-32.
- 8) Lim CK and Peters TJ. Urine and faecal porphyrin profiles by reversed phase high-performance liquid chromatography in the porphyrias. *Clin. Chim. Acta.* 1984; 139: 55-63.
- 9) Lockwood WH *et al.* Rapid procedure for fecal porphyrin assay. *Clin. Chem.* 1985; 7:1163-7.
- 10) Schulenburg-Brand D *et al.* The cutaneous porphyrias. *Dermatol Clin.* 2014; 32:369-84
- 11) D'Alessandro Gandolfo L and Topi G. A new method for the determination of serum porphyrins. *Lab III.* 1976; 4:445-448.

3. Terapia

3.1 Terapia delle porfirie acute e dell'attacco acuto di porfiria

Le porfirie acute sono malattie che per manifestarsi necessitano dell'interazione di fattori genetici, ambientali e fisiologici. I più noti fattori scatenanti un attacco acuto sono rappresentati da farmaci, regimi alimentari ipocalorici, stress, alcool, fumo, ormoni, infezioni. Quindi, la principale indicazione da fornire al paziente consiste nell'allontanamento di tutti i possibili fattori aggravanti la patologia e in grado di indurre l'insorgenza di attacchi acuti. Il paziente deve porre particolare attenzione a non assumere farmaci porfirinogenici¹. È possibile consultare *online* siti che elencano sia farmaci che possono essere prescritti in sicurezza che quelli assolutamente vietati (ad es. <http://www.drugs-porphyrria.org/languages/UnitedKingdom/s1.php?l=gbr>). Viene prescritto un regime alimentare con un adeguato apporto di carboidrati.

In caso di **attacco acuto** di porfiria, dopo l'allontanamento di farmaci porfirinogenici, la terapia d'elezione consiste nella somministrazione endovenosa di arginato di ematina 3-4 mg/Kg/die^{2,3} per 3 giorni. Se l'attacco acuto è meno grave e si esclude iponatremia, può trovare indicazione la somministrazione in vena di soluzione glucosata (5%-20%) nella quantità di 200-500 gr./die.⁴

Farmaci sintomatici prescrivibili con sicurezza durante l'attacco acuto sono: clorpromazina (nausea, vomito ed irritabilità), ketoprofene o morfina (dolori), beta-bloccanti (tachicardia ed ipertensione labile).

3.2 Terapia delle porfirie non acute

Porfiria cutanea tarda (PCT)

Nei pazienti affetti da PCT è possibile intraprendere diversi regimi terapeutici: salassoterapia,^{5,6,7} cloroquina a basso dosaggio⁸ e, in casi particolari, terapia combinata di salassi e cloroquina a basso dosaggio.

Inoltre, i pazienti che presentano valori elevati di porfirine urinarie e plasmatiche dovrebbero astenersi dalla fotoesposizione soprattutto durante i mesi estivi e utilizzare schermi fisici (cappelli, magliette a manica lunga, guanti) e filtri solari. Si consiglia, inoltre, di evitare tutti i comportamenti che possano indurre trauma cutaneo. Alcuni fattori scatenanti la patologia, come il sovraccarico di ferro, l'emocromatosi ereditaria o l'epatopatia (di diverso grado ed eziologia), spesso presenti, devono essere adeguatamente trattati mentre per altri, quali l'alcol o gli ormoni (contraccettivi orali), è consigliabile ridurre il consumo o abolirne l'assunzione.

Salassoterapia

Consiste nella rimozione di circa 400 ml di sangue ogni 7-14 giorni. Generiche controindicazioni sono anemia, gravi cardiopatie, cirrosi epatica, soprattutto se associata a disproteidemia. La salassoterapia viene interrotta quando si è raggiunto un significativo decremento dei valori delle porfirine totali urinarie (almeno la metà rispetto al valore di partenza). I valori delle porfirine urinarie continueranno a diminuire anche dopo la sospensione dei salassi.

Cloroquina a basso dosaggio

Laddove non fosse attuabile la salassoterapia, può trovare indicazione la somministrazione di cloroquina per os, al dosaggio di 125 mg due volte a settimana, fino a normalizzazione delle porfirine totali urinarie. La terapia deve essere evitata nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PDH), con insufficienza renale, in dialisi o con epatopatia, in presenza di valori particolarmente alti di porfirine nelle urine e nel siero. Nelle fasi iniziali del trattamento si può assistere ad un peggioramento del quadro clinico cutaneo ed epatico. E' necessario controllare, prima e durante la terapia, emocromo, funzionalità epatica e renale e richiedere videat oculistico.

Protoporfiria eritropoietica (EPP) e Protoporfiria legata al cromosoma X (XLPP)

Fotoprotezione mediante indumenti e con creme contenenti fotoprotettori fisici.

Antiossidanti ad alto dosaggio (il dosaggio deve essere rapportato all'età)^{9,10}

Afamelanotide, farmaco di recente sperimentazione e molto efficace¹¹. Viene utilizzato come impianto sottocutaneo da 16 mg in anestesia locale. La somministrazione non è ripetibile prima di 60 giorni.

Il trapianto di fegato si rende necessario nei casi di insufficienza epatica grave, complicanza rara ma molto temibile¹².

Porfiria eritropoietica congenita (CEP) richiede spesso trasfusioni croniche per il trattamento della grave anemia presente. Le trasfusioni che si rendono necessarie comportano sovraccarico di ferro e altre complicanze.¹³ E' fondamentale la fotoprotezione e si dovrebbero evitare anche minimi traumi. Le sovra-infezioni batteriche delle lesioni cutanee devono essere trattate quanto prima possibile. Il trapianto di midollo si è dimostrato efficace in alcuni bambini dipendenti da trasfusioni^{14,15,16}

1) Thunell S *et al.* Guide to drug porphyrinogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64:668-79.

2) Anderson KE *et al.* Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142:439-50.

- 3) Bonkovsky HL *et al.* Intravenous heme-albumin in acute intermittent porphyria: evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1050–6.
- 4) Besur S *et al.* Acute Porphyrias. *J Emerg Med.* 2015; 49:305-12.
- 5) Ippen H. Allgemeine symptome der späten haut porphyrie (porphyria cutanea tarda) as hinweise fur deren Behandlung Deutsche Med Wochenschr 86 127-133.1961
- 6) Epstein JH and Redeker AG. Porpyria cutanea tarda. A study of the effect of flebotomy. *N Engl J Med.* 1968; 279:1301-1304.
- 7) Anderson KE *et al.* Erythropoietin for the treatment of porphyria cutanea tarda in a patient on long-term hemodialysis *N Engl J Med.* 1990; 322:315-17.
- 8) Caballes FR *et al.* Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int.* 2012; 32:880–93.
- 9) Mathews-Roth MM *et al.* Beta Carotene Therapy for Erythropoietic protoporphyria and Other Photosensitivity diseases *Arch. Dermatol.* 1977; 113:1229-1232.
- 10) Alemzadeh R and Feehan T. Variable effects of beta-carotene therapy in a child with erythropoietic protoporphyria. *Eur J Pediatr.* 2004; 163:547-9.
- 11) Langendonk JG *et al.* Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *N Engl J Med.* 2015; 373:48-59.
- 12) Topi GC *et al.* Recovery from Porphyria Cutanea Tarda with no specific therapy other then avoidance of hepatic toxins. *Br. J. Dermatol* 1984; 111:75-82.
- 13) Piomelli S *et al.* Complete suppression of the symptoms of congenital erythropoietic porphyria by long-term treatment with high-level transfusions. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:1029-1031.
- 14) Kauffman L *et al.* Bone-marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria *Lancet.* 1991; 337:1510-1511.
- 15) Thomas C. *et al.* Correction of congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation *J Pediatr.* 1996; 129:453-456.
- 16) Dupuis-Girod S *et al.* Successful match-unrelated donor bone marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164:104-107.

4. Controlli di salute

4.1 Prima visita

Una volta confermata la diagnosi di porfiria (Tab.3), il paziente deve essere valutato globalmente al fine della definizione della compromissione del suo stato di salute e per la messa in atto degli interventi più appropriati. Lo screening per le possibili complicanze e comorbidità viene effettuato sulla base del tipo di porfiria in esame, della sintomatologia soggettiva e dei dati obiettivi della prima valutazione.¹ Nei casi in cui siano indicati approfondimenti mirati e/o valutazioni specialistiche bisogna considerare che potrebbe essere necessario avvalersi di diverse competenze professionali.

La Tab.4 illustra quali esami ematochimici/strumentali vengono effettuati in base al tipo di porfiria diagnosticato e quali specialisti possono essere coinvolti.

Tabella 4. Screening delle complicanze e delle comorbidità in pazienti con porfiria

Porfiria	Esami	Valutazione specialistica
Porfirie Acute asintomatiche		
ADP, AIP, VP, HCP	E. O. Emocromo Elettroliti Funzionalità renale ed epatica α -fetoproteina Ecografia epatica	Nefrologo Neurologo Psicologo/Psichiatra Internista Dermatologo Nutrizionista
Porfirie Non Acute		
EPP, XLPP	E. O. Emocromo Metabolismo ferro Funzionalità epatica e indici di colestasi Ecografia epatica e delle vie epato-biliari	Internista Epatologo Dermatologo Ematologo Psicologo/Psichiatra
CEP	E. O. Emocromo Metabolismo ferro Funzionalità epatica e renale Ecografia addome superiore Rx mani e cranio	Internista Ematologo Dermatologo Chirurgo Oculista Psicologo/Psichiatra
PCT	E. O. Emocromo Funzionalità epatica e renale Metabolismo ferro Screening per epatiti virali, HIV, emocromatosi ereditaria α -fetoproteina Ecografia epatica	Internista Dermatologo Epatologo Infettivologo Psicologo/Psichiatra

Il paziente che si presenti con **sospetto di attacco acuto**² deve potere ricevere nel minore tempo possibile la diagnosi (Tab.2) e, se il sospetto viene confermato dalle indagini biochimiche, essere sottoposto immediatamente a specifica terapia (infusione endovena di arginato di ematina o di soluzione glucosata a seconda della gravità) che sarà effettuata sotto controllo sia clinico, dei sintomi e delle complicazioni, che biochimico (con particolare attenzione al monitoraggio di ALA e PBG nelle urine che andranno controllati durante il trattamento terapeutico e nelle 2-3 settimane successive). Appena confermata la diagnosi di attacco acuto di porfiria, deve essere sospeso l'uso di farmaci porfirinogenici. A seconda della complessità con la quale si presenta un attacco acuto, può essere richiesta l'ospedalizzazione al fine di somministrare fluidi endovena, trattare il forte dolore, la nausea, il vomito, scompensi idroelettrolitici e le complicanze neurologiche, psichiatriche, cardiologiche. La prevenzione degli attacchi acuti richiede una buona educazione del paziente e l'identificazione, ove possibile, dei fattori precipitanti la crisi acuta. È importante comunque che si evitino alcool, fumo, farmaci porfirinogenici e che venga sempre mantenuto un regime alimentare adeguato (appropriato apporto di carboidrati).

4.2 Follow-up

Le porfirie sono malattie ad alta complessità, multisistemiche, associate a comorbidità, che possono compromettere l'integrità e la funzionalità di organi e apparati. Il follow-up del paziente è pianificato secondo il tipo di porfiria e secondo quanto emerge dalla valutazione successiva alla diagnosi di malattia e viene personalizzato in relazione alla terapia eventualmente somministrata e alla risposta del paziente.^{3,4,5,6} Durante la sorveglianza, in aggiunta al controllo del metabolismo delle porfirine, sono previsti esami ematochimici e strumentali e sono programmate visite di controllo a cadenza variabile (Tab.5 e 6).

Tabella 5. Porfirie acute: principali esami e visite da eseguire durante il follow-up.

Porfiria	Esame/Procedura	Indicazioni
ADP, AIP, VP, HCP	Visita medica per porfiria	Ogni 12-18 mesi in pazienti asintomatici Ogni 3-6 mesi in pazienti sintomatici
	Visita medica specialistica (Nefrologo, Neurologo, Psicologo, Psichiatra, Internista, Dermatologo, Nutrizionista)	Al bisogno
	Dosaggio ALA e PBG nelle urine Elettroliti, funzionalità renale	Ogni 12-18 mesi in pazienti asintomatici Ogni 3-6 mesi in pazienti sintomatici
	Dosaggio porfirine urinarie e pattern Dosaggio porfirine fecali e pattern	Ogni 12-18 mesi
	Emocromo, funzionalità epatica, metabolismo glicidico	Ogni 12-18 mesi in pazienti asintomatici
	Ecografia epatica, α -fetoproteina	Ogni 12-18 mesi in pazienti di età superiore a 45 anni

Tabella 6. Porfirie non acute: principali esami e visite da eseguire durante il follow-up.

Porfiria	Esame/Procedura	Indicazioni
EPP, XLPP	Visita medica per porfiria	Ogni 12-18 mesi Ogni 3-6 mesi in presenza di compromissione epatica e/o indici di colestasi
	Visita medica specialistica (Internista, Epatologo, Dermatologo, Ematologo, Psicologo, Psichiatra)	Al bisogno
	Dosaggio PPIX e Zn-PP eritrocitarie Dosaggio porfirine plasmatiche Dosaggio porfirine fecali e pattern	Ogni 12-18 mesi
	Emocromo, funzionalità epatica, indici di colestasi	Ogni 12-18 mesi Ogni 3-6 mesi in presenza di compromissione epatica e/o indici di colestasi
	Ecografia epatica e delle vie epato- biliari	Ogni 12-18 mesi Ogni 6 mesi in presenza di compromissione epatica e/o indici di colestasi
CEP	Visita medica per porfiria	Ogni 4-12 mesi in relazione all'età del paziente
	Visita medica specialistica (Internista, Ematologo, Dermatologo, Chirurgo, Oculista, Psicologo, Psichiatra)	Al bisogno
	Dosaggio porfirine urinarie e pattern Dosaggio porfirine fecali e pattern Dosaggio porfirine eritrocitarie e pattern	Ogni 4-12 mesi in relazione all'età del paziente
	Emocromo, metabolismo ferro, funzionalità epatica e renale	Ogni 4-12 mesi in funzione del quadro ematologico ed effetti collaterali terapie
	Ecografia addome superiore	Ogni 4-12 mesi in funzione del quadro clinico
	Rx mani e cranio	Al bisogno/alla comparsa delle prime lesioni evidenti
PCT	Visita medica per porfiria	Ogni 12-18 mesi Al bisogno in caso di pazienti in terapia

Porfiria	Esame/Procedura	Indicazioni
	Visita medica specialistica (Internista, Dermatologo, Epatologo, Infettivologo, Psicologo, Psichiatra)	Al bisogno
	Dosaggio porfirine urinarie e pattern Dosaggio porfirine fecali e pattern Dosaggio porfirine plasmatiche	Ogni 12-18 mesi Al bisogno in caso di pazienti in terapia
	Metabolismo del ferro Valutazione funzionalità renale Valutazione funzionalità epatica	Ogni 12-18 mesi e al bisogno in rapporto ad eventuale presenza di comorbidità/complicanze
	Ecografia epatica e α -fetoproteina	Ogni 12-18 mesi e al bisogno in rapporto ad eventuale presenza di comorbidità/complicanze

- 1) Karim Z *et al.* Porphyrins: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39:412-25.
- 2) Stein P *et al.* Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem.* 2013; 50:217-23.
- 3) Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol.* 2012; 65:976-80.
- 4) Casanova-González MJ *et al.* Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:4526-31.
- 5) Erwin A, Balwani M, Desnick RJ. Congenital Erythropoietic Porphyria. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2013
- 6) Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26:225-32.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

5.1 Centro Porfirie e Malattie Rare, Istituto San Gallicano, IFO - IRCCS

Responsabile Dott. Giovanni Leone

Patologie	Porfirie
Popolazione	Adulti e bambini
Codice esenzione	RCG110
Presidio di Riferimento	U.O.S.D. Centro Porfirie e Malattie Rare, IFO, IRCCS, Istituto San Gallicano, Roma
Indirizzo	Via Elio Chianesi, 53, Roma
Referenti	Giovanni Leone, Annelisa Macrì, Luca Barbieri
Telefono	06-52666928/2024/2968, dal lunedì al venerdì dalle ore 8.00 alle ore 13.00 0652662820/2821, dal lunedì al venerdì dalle ore 8.00 alle ore 16.30
Modalità di contatto	Telefonica o mediante posta elettronica
Sito web	http://www.ifo.it/index/attivita-cliniche/centri-di-eccellenza-e-riferimento/Porfirie.html
e-mail	gleone@ifo.it ; barbieri@ifo.it ; macri@ifo.it
Fax	06-52665020

Presso il Centro Porfirie e Malattie Rare si effettuano diagnosi, follow-up, terapia e prevenzione dei diversi tipi di porfiria tramite visite specialistiche, analisi per la determinazione e il dosaggio dei metaboliti accumulati nelle urine, sangue e feci, approfondimenti clinici/strumentali e il coinvolgimento di molteplici specialisti. Viene eseguita inoltre la ricerca delle mutazioni responsabili di porfiria, l'interpretazione del difetto molecolare riscontrato e lo screening genetico dei familiari per la prevenzione di insorgenza di malattia.

L'equipe del Centro Porfirie è formata da medici, biologi, personale tecnico e personale infermieristico di comprovata esperienza. In considerazione del fatto che le porfirie sono malattie metaboliche che si manifestano con diversa gravità e possono vedere compromessi differenti organi ed apparati, la gestione del paziente porfirico può necessitare, in tutte le fasi del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale, del coinvolgimento di un *team* multispecialistico dedicato (Tab.7) tra le cui figure esiste una attiva comunicazione realizzata mediante incontri periodici.

Viste le peculiarità dell'Istituto Dermatologico San Gallicano, che è un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico a vocazione specialistica dermatologica, viene concesso spazio all'impiego di moderne tecnologie che permettono di studiare in maniera approfondita le manifestazioni cutanee delle porfirie. In particolare l'Istituto dispone di un centro attrezzato per l'inquadramento delle fotodermatosi (capitolo a cui appartengono anche alcuni tipi di porfirie caratterizzate da spiccata fotosensibilità): sono a disposizione due simulatori solari di ultima generazione che consentono un inquadramento preciso del fototipo del paziente ed una valutazione della fotosensibilità. E' inoltre possibile effettuare fototest di scatenamento con varie lunghezze d'onda per l'esplorazione fotobiologica cutanea.

Tabella 7. Specialisti più frequentemente coinvolti nel PDTA per le porfirie

Dermatologo
Internista
Epatologo/Gastroenterologo
Neurologo
Ematologo
Psicologo
Psichiatra
Pediatra
Patologo Clinico
Radiologo
Nutrizionista
Infettivologo
Chirurgo

Servizi offerti:

- Visita ambulatoriale specialistica (prima visita e visita di controllo)
- Fototest con simulatore solare per valutazione fototipo, fototest di scatenamento
- Esami biochimici per porfiria: test qualitativo PBG urinario; dosaggio di ALA e PBG nelle urine; dosaggio porfirine totali urinarie, fecali, plasmatiche; dosaggio protoporfirine eritrocitarie; separazione, determinazione e dosaggio mediante HPLC di porfirine urinarie e fecali; test qualitativo di fluorescenza su plasma
- Esami genetici: caratterizzazione molecolare dei geni ALAS2, HMBS, UROD, CPO, PPOX, FECH.
- Screening genetico dei familiari.
- Esami ematochimici di routine presso la medicina di laboratorio dell' IFO.
- Esami strumentali necessari sono prescritti dai medici del Centro e possono essere effettuati presso l'IFO o, in funzione delle esigenze del paziente, presso altra struttura sanitaria.
- La salassoterapia viene eseguita, previo appuntamento, presso il Centro Trasfusionale dell'Istituto IFO
- Terapia con impianto sottocutaneo di afamelanotide (Scenesse) per pazienti con Protoporfiria (EPP; XLPP)
- Rilascio della documentazione necessaria a ottenere l'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria necessarie alla diagnosi, al trattamento, al monitoraggio e alla prevenzione di aggravamenti della porfiria. L'esenzione è inizialmente garantita tramite l'utilizzo del codice R99, comune a tutte le malattie rare, previsto per la fase diagnostica. Dopo la diagnosi avviene il rilascio, ad opera di uno specialista del Centro autorizzato dalla Regione, dell'apposita scheda di malattia che, per quanto riguarda le porfirie, prevede l'applicazione del codice RCG110.
- L'esenzione RCG110 può essere applicata anche all'utilizzo di farmaci tramite la compilazione di apposito piano terapeutico ad opera del Centro di riferimento regionale
- Lo screening genetico dei familiari a rischio viene effettuato utilizzando il codice di esenzione R99
- I servizi offerti sono servizi ambulatoriali: non esiste attualmente possibilità di ricovero ospedaliero presso l'Istituto San Gallicano – IFO e non esiste Pronto Soccorso.
- Il personale del Centro è disponibile per qualsiasi spiegazione sulla malattia, le cure necessarie e il follow-up

Le visite, il prelievo e il ritiro dei referti sono effettuati di mattina dalle 8:00 alle 13:00, su prenotazione ai numeri telefonici 06 52666928/2024 o mediante posta elettronica.

L'invio di campioni biologici da analizzare può essere effettuato dopo accordi con il personale del Centro. A questo scopo sono stati predisposti appositi moduli contenenti istruzioni per la raccolta e l'invio.

La lista di attesa per afferire al Centro è al massimo di due giorni.

I referti delle analisi sono disponibili in un arco di tempo che può variare tra 1 e 10 giorni in relazione alla complessità dell'esame richiesto.

In caso di sospetto di attacco acuto di porfiria i risultati quali/quantitativi di ALA e PBG vengono forniti in giornata.

Non è necessario che il paziente si presenti presso il Centro munito di impegnativa per la visita medica specialistica e/o per le analisi biochimiche e genetiche perché a questo provvedono i medici del Centro.

Nessuna pratica medica o indagine di laboratorio può essere effettuata senza il consenso del paziente, pertanto ogni paziente prima di sottoporsi alla visita e agli esami di laboratorio deve firmare il modello del consenso informato.

5.2 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Dipartimento di Medicina Pediatrica - Unità operativa di Patologia Metabolica

Responsabile Dott. Carlo Dionisi-Vici

tel. 06 68592324

carlo.dionisivici@opbg.net

Reparto di degenza: tel 06 68592311

Segreteria: tel 06 68592275

Day Hospital: tel 06 68592467

Prenotazione visite ambulatoriali: CUP 0668181

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

Il Centro Porfirie e Malattie Rare dell'Istituto San Gallicano di Roma aderisce dal 2007 al network europeo EPNET, European Porphyria Network. La missione del network è migliorare le condizioni di vita dei pazienti con porfiria per mezzo di un continuo miglioramento della diagnosi e del trattamento. L'obiettivo è fornire una rete efficiente di centri specialistici in ciascun Paese, impegnati nella divulgazione di informazioni a pazienti e professionisti sanitari; nello sviluppo di elevati standard di qualità analitica e diagnostica attraverso l'adesione a Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (EQAS) e nella raccolta di dati per la realizzazione di un registro web europeo delle porfirie.

Il Centro è inoltre tra i fondatori del Gruppo Italiano Porfirie, GrIP (<http://www.gruppoporfiria.it/>), un gruppo di professionisti della salute, ospedalieri e universitari (medici, biologi, chimici), di comprovata esperienza nella diagnosi e gestione delle porfirie, che collaborano attivamente tra loro al fine di promuovere il progresso e l'aggiornamento scientifico nel campo. Il GrIP si prefigge in particolare di definire protocolli diagnostico/terapeutici condivisi e progetti comuni di ricerca scientifica; di proporsi come riferimento e di fornire supporto a professionisti che si trovino a gestire pazienti affetti da queste complesse malattie; di contribuire ad attività di formazione estese a tutto il territorio nazionale; di essere disponibile al confronto e alla condivisione di tutte le metodiche analitiche per porfiria con laboratori operanti nel settore.

7. Rapporti con le Associazioni

L'Associazione Malati di Porfiria - AMaPo, con sede a Roma in via Cannavina 10 (<http://www.amapo.it/associazione.php>) si occupa di promuovere iniziative formative nei confronti di medici e pazienti; favorire, attraverso il miglioramento delle conoscenze, la diagnosi precoce e la terapia delle porfirie; sensibilizzare gli organi politici e di stampa per aiutare e sostenere pazienti e familiari.