

Le informazioni contenute sono basate sulle migliori evidenze disponibili e sul consenso di un sottogruppo di specialisti della porfiria nel Network European Porphyria (EPNET), <https://porphyria.eu>.

Porfiria acuta

Informativa per le persone affette da porfiria acuta intermittente, porfiria variegata o coproporfiria ereditaria e per i loro familiari.

CONTENUTI

1. Che cos'è una porfiria acuta?
2. Che cos'è un attacco acuto di porfiria?
3. Come si eredita la porfiria acuta?
4. Qual è il rischio di manifestare sintomi tra coloro che hanno ereditato un gene della porfiria acuta?
5. Come viene diagnosticato un attacco di porfiria acuta?
6. Qual è il miglior momento per fare il test per la porfiria acuta?
7. Come si effettua lo screening dei parenti per la porfiria acuta?
8. Cosa posso fare per ridurre il rischio di avere un attacco acuto?
9. Chirurgia, dentista, vaccinazioni
10. Problemi particolari per le donne
11. Trattamento degli attacchi acuti
12. Attacchi ricorrenti di porfiria
13. Dolore cronico
14. Problemi cutanei
15. Follow-up a lungo termine
16. Conclusione

1. Che cos'è una porfiria acuta?

Con il termine di porfiria acuta si indica l'insieme di tre malattie rare, ereditarie simili tra loro: porfiria acuta intermittente (AIP), porfiria variegata (VP) e coproporfiria ereditaria (HCP), e una quarta porfiria estremamente rara chiamata porfiria da deficit di ALA deidratasi. Sono raggruppate insieme perché gli attacchi acuti di porfiria potrebbero manifestarsi in ognuna. La porfiria acuta intermittente è la forma più comune tra le porfirie acute. In questa patologia, gli attacchi acuti possono verificarsi ma la pelle non è intaccata. Le persone con porfiria variegata e coproporfiria ereditaria potrebbero invece manifestare gli attacchi acuti e/o sintomi cutanei, ma non necessariamente contemporaneamente. Gli attacchi e i problemi

cutanei colpiscono solo alcune persone con porfiria acuta e la maggior parte non ha mai alcun sintomo.

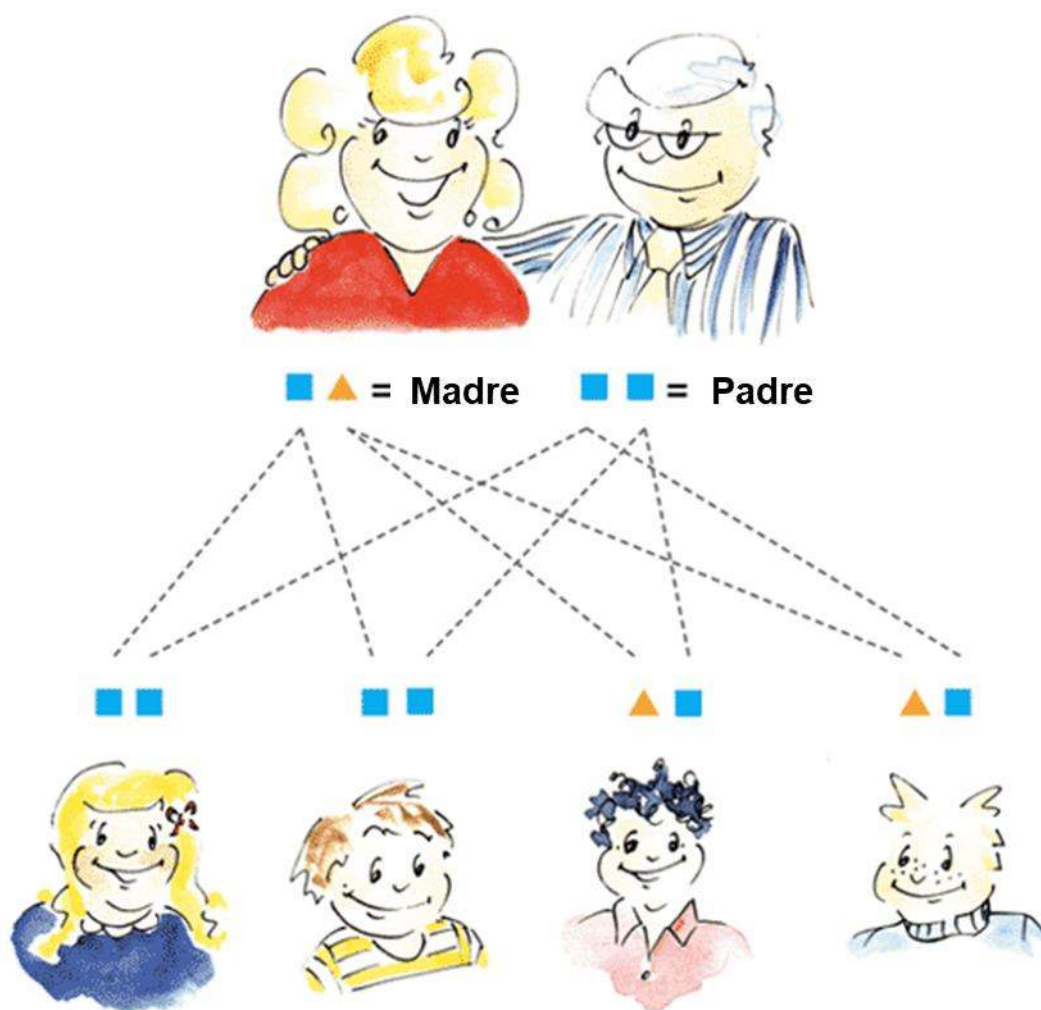
2. Che cos'è un attacco acuto di porfiria?

Gli attacchi acuti quasi sempre iniziano con grave dolore, che è di solito a livello dell'addome ma potrebbe anche estendersi alla schiena e alle cosce. Nausea, vomito e costipazione sono comuni. Alcune persone hanno difficoltà a dormire o diventano agitate o confuse. Le pulsazioni e la pressione sanguigna sono spesso aumentate. Durante gli attacchi gravi, possono svilupparsi complicazioni come convulsioni o debolezza muscolare che potrebbe di tanto in tanto portare a paralisi. Un attacco acuto di solito non dura più di una o due settimane. Gli attacchi gravi possono occasionalmente essere pericolosi per la vita se si verificano serie complicazioni come la paralisi. Tuttavia oggi giorno la maggior parte dei pazienti si riprende dalla paralisi se riceve l'appropriato trattamento, sebbene questo richieda molti mesi.

Gli attacchi acuti sono spesso dovuti a farmaci, alcol e cambiamenti ormonali, ad esempio quelli associati con il ciclo mestruale. Le infezioni e le situazioni di stress (emotivo o fisico) potrebbero anche causare un attacco acuto. L'età più comune per manifestare un attacco acuto si estende dalla tarda adolescenza ai quarant'anni. Sono estremamente rari nei bambini prima della pubertà. Le donne sono circa cinque volte più a rischio di avere un attacco acuto rispetto agli uomini, soprattutto a causa degli ormoni femminili. La maggior parte delle persone manifesta solo uno o pochi attacchi acuti nell'arco della propria vita; solo una minoranza soffre di attacchi ripetuti – spesso definiti ricorrenti-, in alcuni casi per diversi anni. La maggior parte delle persone che ha uno o più attacchi di porfiria acuta guarisce completamente. Sono quindi in grado di condurre una vita normale tranne per il bisogno di prendere alcune semplici precauzioni per ridurre il rischio di avere un altro attacco.

3. Come si eredita la porfiria acuta?

La porfiria acuta è causata da un cambiamento in una porzione del DNA nota come gene; in ogni tipologia di porfiria acuta è coinvolto uno specifico gene. I geni, che contengono le informazioni per tutti i componenti richiesti dal nostro organismo, di solito sono presenti in due copie (coppia). Un gene di ogni coppia è ereditato da ciascun genitore. A volte si può verificare un piccolo errore in uno di questi geni che determina un cambiamento genetico permanente (anche chiamato alterazione, mutazione o variazione). Quando una variante in una sola copia del gene causa una malattia, come nel caso delle porfirie acute (AIP, HCP, VP), si parla di un modello di ereditarietà autosomica dominante.



Figli= 4 combinazioni (di geni) possibili



Il padre e due bambini non sono affetti da porfiria



La madre e due bambini sono affetti da porfiria acuta e corrono il rischio di sviluppare un attacco acuto

© Illustrazioni protette da copyright Clare Hollest

Questo è un esempio di ereditarietà di porfiria acuta. In questo diagramma la madre è affetta da porfiria. È portatrice di un gene normale ■ e di un gene alterato (mutato) ▲.

Il rischio che una persona affetta trasmetta questo gene mutato ad uno dei suoi figli è di una possibilità su due (50%) (vedere il diagramma). Questo rischio è lo stesso anche se la persona affetta non ha mai avuto sintomi di porfiria, quindi spesso la malattia sembra aver “saltato una generazione”. Ogni persona con porfiria può avere parenti che hanno ereditato il gene alterato. Alcuni potrebbero non sapere di aver ereditato un gene della porfiria acuta e che

sono quindi a rischio di sviluppare sintomi di porfiria. Se non si è ereditato il gene alterato, non lo si può trasmettere ai propri figli.

La forma estremamente rara, la porfiria da deficit di ALA deidratasi, è ereditata in modo diverso. La malattia si manifesta se qualcuno ha tutte e due le copie del gene con una variante, ognuna ereditata da ciascun genitore ed è nota come una condizione autosomica recessiva.

4. Qual è il rischio di manifestare sintomi tra coloro che hanno ereditato un gene della porfiria acuta?

La maggior parte delle persone che eredita la porfiria acuta non sperimenterà mai un attacco acuto. In quelli che si ammalano, di solito sono necessari fattori addizionali per far scatenare un attacco acuto. La nostra conoscenza di questi fattori non è completa ma tra i principali ci sono alcuni medicinali, alcol, stress, digiuno o un limitato apporto calorico, infezioni e fumo. Gli attacchi sono più comuni nelle donne in età fertile dovuti ai normali cambiamenti ormonali del ciclo mestruale o associati con la gravidanza. Alcuni attacchi acuti avvengono in assenza di fattori scatenanti identificabili. Tuttavia, l'esperienza mostra che se le persone che hanno ereditato una delle porfirie acute sono attente ad evitare i fattori scatenanti noti, la loro possibilità di ammalarsi è molto ridotta.

5. Come viene diagnosticato un attacco di porfiria acuta?

Per la diagnosi di un attacco di porfiria acuta e l'identificazione del tipo di porfiria, campioni di urina, sangue e feci devono essere accuratamente testati in un laboratorio che ha esperienza sulla porfiria (di solito centri specializzati in porfiria). I test misurano la concentrazione di porfirine e dei loro precursori ALA e PBG che saranno molto alti in un paziente con un attacco di porfiria acuta. È importante che questi test vengano eseguiti il prima possibile dopo l'inizio della malattia poiché un'accurata diagnosi potrebbe essere difficile dopo il recupero da un attacco acuto, particolarmente dopo diversi mesi o anni.

Per un paziente che è noto aver ereditato una porfiria acuta potrebbe essere difficile stabilire se i sintomi siano dovuti ad un attacco di porfiria o ad una causa non correlata. In questa situazione, un esame delle urine può aiutare il tuo dottore a decidere se hai o meno un attacco acuto in corso. È importante che le persone con porfiria non attribuiscono tutte le loro malattie alla porfiria, altrimenti condizioni comuni ma potenzialmente gravi, come l'appendicite, potrebbero essere trascurate.

6. Qual è il miglior momento per fare il test per la porfiria acuta?

Il miglior momento per fare un test per la porfiria è alla prima occasione. In pratica, ciò significa che uno screening per la porfiria acuta dovrebbe essere offerto alle famiglie il prima possibile dopo che un parente è stato trovato affetto dalla patologia. Quando è noto che uno dei

genitori è affetto da una porfiria acuta, i figli dovrebbero fare un test per la porfiria il prima possibile e in alcuni paesi il test ai bambini può essere eseguito alla nascita o subito dopo. Potrebbe essere necessario aspettare fino a quando il bambino sarà più grande, ma si raccomanda che il test venga eseguito prima dell'insorgenza della pubertà. È estremamente raro per i bambini avere un attacco di porfiria ma ci sono due principali vantaggi della diagnosi precoce. In primo luogo, coloro che hanno ereditato una delle porfirie acute possono essere consigliati su come ridurre il rischio di un attacco acuto. In secondo luogo, se si dovesse manifestare un attacco acuto, il medico sarà in grado di confermare la diagnosi e di iniziare presto il trattamento.

7. Come si effettua lo screening dei parenti per la porfiria acuta?

Per i parenti che non hanno avuto un attacco acuto, e specialmente per i bambini, fare un test delle urine per la porfiria è di solito inutile. Per molte famiglie, è oggi possibile effettuare test genetici per rilevare la variante del gene che causa la loro porfiria. I test genetici (DNA) sono il modo più affidabile per testare la porfiria nei parenti di una persona affetta. Il tuo medico sarà in grado di aiutarti ad organizzare un test per la porfiria e questo potrebbe comportare il riferimento a una clinica specializzata in porfiria.

8. Cosa posso fare per ridurre il rischio di avere un attacco acuto?

Alcuni attacchi acuti sono causati da fattori evitabili come farmaci, alcol, digiuno o dieta.

Drugs

Farmaci

Le persone con porfiria acuta intermittente devono fare molta attenzione ai medicinali, in quanto le medicine sono in grado di scatenare un attacco acuto. **È importante SEMPRE verificare la sicurezza di qualsiasi medicinale o rimedio con il medico.** Questo include medicinali soggetti a prescrizione e trattamenti da banco, integratori acquistati su internet, tonici e rimedi erboristici, alcuni dei quali sono noti causare attacchi. Sebbene molti farmaci siano considerati sospetti, si possono quasi sempre trovare buone alternative. Anche se gli attacchi acuti sono molto rari prima della pubertà, è più sicuro che anche i bambini assumano farmaci sicuri per la porfiria.

A volte le persone con porfiria hanno bisogno di un determinato farmaco per una malattia seria, come il cancro, che comporta il rischio di provocare un attacco acuto o che è stato introdotto così recentemente che c'è poca informazione riguardo la sua sicurezza nella porfiria. In questa situazione, il tuo medico, dopo aver discusso e valutato a fondo i rischi

mediante la consultazione con uno specialista in porfiria, può decidere di prescrivere il farmaco con un follow-up speciale.

La risposta delle persone con porfiria ai farmaci che sono stati riportati causare attacchi acuti in altri individui è imprevedibile e non sempre segue una reazione in tutti i casi. Quando si verifica una reazione, di solito assume la forma di un attacco acuto, che si sviluppa entro pochi giorni dall'assunzione del farmaco scatenante. **Le reazioni come le vertigini, il sentirsi svenire, le allergie o le eruzioni cutanee di breve durata, che potrebbero avvenire immediatamente o poco dopo aver assunto il farmaco, sono comuni e raramente hanno a che fare con la porfiria.**

Alcol

È evidente che l'alcol può causare attacchi acuti, quindi non si dovrebbe bere se si hanno sintomi di porfiria. Anche se non si ha mai avuto un attacco di porfiria, è sensato mantenere basso il consumo di alcol.

Dieta

Diete ipocaloriche, come quelle usate per dimagrire, periodi prolungati con poco cibo e gli interventi chirurgici per la riduzione del peso (come il bypass gastrico) possono talvolta provocare un attacco acuto. È quindi importante seguire una normale dieta con pasti regolari, mangiando abbastanza da mantenere un peso corporeo desiderabile. Per i pazienti che soffrono di nausea o debolezza, potrebbe essere d'aiuto mangiare pasti ridotti o snack più regolarmente.

I pazienti con porfiria grave, soprattutto quelli che hanno attacchi ricorrenti, possono aver bisogno di consigli dietetici specifici da parte del proprio medico e di un dietologo. Se si è in sovrappeso e si desidera dimagrire, si dovrebbe consultare il proprio medico riguardo il tipo di dieta da seguire che permetterà di perdere peso in modo graduale e sicuro.

Scheda di allerta medica di avvertimento



Name

*The holder of this card has been diagnosed with a rare disorder called **acute hepatic porphyria**.*

Certain drugs are contra-indicated in patients presenting with this disorder.

Si potrebbe voler indossare un braccialetto da polso, un ciوندolo al collo e/o portare una scheda che avverte che si è affetti da porfiria. Questo avvertimento è particolarmente utile in

una situazione in cui non si ha la possibilità di spiegare di avere la porfiria. Il centro specializzato in porfiria sarà in grado di fornirti una scheda di avvertenza con la corretta diagnosi di porfiria (e maggiori informazioni sui centri specializzati in porfiria). I dettagli sui gioielli di avvertimento possono essere ottenuti dalla Fondazione MedicAlert, www.medicalert.co.uk.

9. Chirurgia, dentista, vaccinazioni

Anestetici e operazioni chirurgiche

Si dovrebbe dire in anticipo al chirurgo e all'anestesista che si è affetti da porfiria. È particolarmente importante che siano a conoscenza delle restrizioni sui farmaci nella porfiria e delle misure protettive per evitare lunghi digiuni prima dell'intervento chirurgico.

Dentista

Si dovrebbe dire al dentista che si ha la porfiria e assicurarsi che siano a conoscenza delle restrizioni sui farmaci.

Vaccinazioni

Non ci sono evidenze che i vaccini causino problemi particolari per le persone con la porfiria acuta. È pertanto raccomandato che le persone con porfiria acuta siano vaccinate in conformità con le linee guida e le pratiche nazionali.

10. Problemi particolari per le donne

Le donne hanno un rischio circa cinque volte maggiore rispetto agli uomini di sperimentare un attacco acuto dovuto soprattutto agli ormoni femminili, in particolar modo il progesterone. Questo ormone è trovato nei contraccettivi orali combinati (la pillola), così come nella terapia ormonale sostitutiva (TOS) che è frequentemente prescritta per le donne in post-menopausa. Il contraccettivo orale e i preparati per la TOS contenenti progesterone o composti correlati (progestinici) dovrebbero essere evitati se possibile dalle donne con porfiria acuta. I preparati ormonali iniettabili e impiantabili a lungo termine sono molto dannosi e devono essere sempre evitati. I contraccettivi di barriera (profilattici, cappucci, diaframmi, spirali) sono sicuri per la porfiria. I dispositivi intrauterini (IUD) ormonali che rilasciano piccole quantità di progesterone direttamente nel grembo sono di solito ben tollerati nelle pazienti con porfiria acuta.

In speciali circostanze in cui il rischio è basso e i benefici alti, il medico potrebbe considerare, dopo aver discusso con la paziente e possibilmente con uno specialista della porfiria, che l'uso dei preparati contenenti il progestinico sia giustificato, in particolare in dosi sostitutive somministrate attraverso la pelle da cerotti.

Gravidanza

Sebbene quasi tutte le gravidanze siano tranquille, c'è un rischio un po' più alto di avere un attacco acuto durante o dopo la gravidanza. Tuttavia, le possibilità e i pericoli di un attacco acuto sono molto ridotti se la porfiria è stata precedentemente diagnosticata. È pertanto molto importante che i medici che seguono la gravidanza sappiano della porfiria acuta.

11. Trattamento degli attacchi acuti

Importanza del riconoscimento precoce e di un'accurata diagnosi:

Il riconoscimento precoce di un attacco acuto permette di iniziare il trattamento il prima possibile. I primi sintomi sono spesso facilmente riconosciuti dai pazienti che hanno precedentemente avuto esperienza di un attacco. Se si pensa di avere i primi sintomi di un attacco, si dovrebbe provare a continuare a mangiare e bere se si può e potrebbe essere utile aumentare l'assunzione di cibi zuccherati e amidacei. Non si dovrebbe assumere alcol. Se recentemente si è iniziato ad assumere un nuovo medicinale, bisognerebbe controllare che sia nell'elenco dei farmaci sicuri per la porfiria e discutere con il medico se è disponibile un trattamento alternativo.

Riconoscere i sintomi della porfiria è più difficile per le persone che hanno ereditato una porfiria acuta ma che non hanno mai avuto esperienza di un attacco acuto. È comprensibile che molte persone si preoccupino di dolori che di solito si rivelano dovuti a cause diverse dalla porfiria. Le persone con porfiria soffrono comunemente di dolore addominale, così come quelli che non hanno la patologia, e un medico sarà necessario per considerare altre condizioni mediche che potrebbero causare i sintomi. Queste condizioni includono un range di disturbi intestinali, infezioni urinarie e talvolta altri problemi medici urgenti come l'appendicite. In questa situazione, la diagnosi di porfiria acuta può di solito essere confermata o esclusa tramite il test delle urine per il PBG.

Trattamento di un attacco acuto:

Se si pensa di avere i primi sintomi di un attacco acuto, si dovrebbe contattare il medico per decidere se è necessario essere ricoverati in ospedale. Se i sintomi sono gravi, ci si dovrebbe recare immediatamente in ospedale.

Questo permetterà di:

- Somministrare le medicine per trattare i vari sintomi che accompagnano l'attacco. È probabile che questi trattamenti includano l'uso di farmaci per alleviare il dolore e la malattia. È anche importante assumere un adeguato apporto di calorie e liquidi che potrebbero richiedere una fleboclisi.
- La diagnosi biochimica dell'attacco acuto tramite la misurazione del PBG (e se possibile di ALA e porfirine) in un campione di urina protetto dalla luce.
- Inizio precoce di un trattamento specifico di un attacco acuto: per esempio con emina

umana intravenosa. L'emina umana è il primo trattamento di scelta. Se non può essere ottenuto subito, nel frattempo possono essere somministrate grandi quantità di glucosio, che possono alleviare il dolore di un attacco lieve.

12. Attacchi ricorrenti di porfiria

Alcuni pazienti, soprattutto quelli con AIP, sviluppano un pattern di attacchi ricorrenti, di solito definiti come quattro o più attacchi che richiedono il ricovero in ospedale per il trattamento in uno o più anni. Nelle donne questi attacchi potrebbero essere correlati ai normali cambiamenti ormonali del ciclo mestruale con sintomi che iniziano tipicamente nella settimana o giù di lì prima delle mestruazioni, ma in molti pazienti non c'è un chiaro fattore scatenante i loro attacchi. I pazienti con attacchi ricorrenti di porfiria devono essere se possibile indirizzati presso un centro specializzato di porfiria in modo tale da poter avere le migliori cure. Il trattamento principale consiste nel somministrare infusioni regolari di emina per provare a prevenire gli attacchi. Nei casi molto gravi, potrebbe essere considerato il trapianto di fegato. Un nuovo trattamento per gli attacchi ricorrenti di porfiria (terapia con interferenza dell'RNA) sta dando risultati promettenti negli studi clinici ma non è ancora disponibile per i pazienti di tutti i paesi.

13. Dolore cronico

Alcuni pazienti con la porfiria, soprattutto quelli con attacchi ricorrenti acuti e quelli che hanno avuto una grave porfiria in passato, avvertono un dolore quasi continuo, che si pensa risulti dal danno ai nervi durante gli attacchi precedenti. Questo dolore cronico varia di giorno in giorno ma potrebbe essere grave e le riacutizzazioni del dolore cronico potrebbero essere difficili da distinguere dagli attacchi acuti. Il dolore cronico risponde scarsamente all'emina e agli oppiacei, ma potrebbero essere utili medicinali per il dolore nervoso e alcuni pazienti traggono benefici dall'indirizzamento a un servizio specializzato per la gestione del dolore.

14. Problemi cutanei

La pelle non è interessata nella porfiria acuta intermittente. I problemi cutanei si verificano nel 10-20% degli adulti che hanno ereditato il gene per la porfiria variegata e rappresentano spesso il loro unico sintomo di porfiria. Le aree della pelle esposte alla luce solare, soprattutto il dorso delle mani, il viso e le gambe, diventano fragili, si rompono facilmente e formano vescicole. Problemi cutanei identici si possono manifestare nella coproporfiria ereditaria ma questi di solito si presentano solo durante un attacco acuto di porfiria e sono raramente persistenti.

15. Follow-up a lungo termine

Le persone con porfiria acuta, specialmente quelle più gravemente affette, rischiano alcune complicazioni a lungo termine incluse l'alta pressione sanguigna e la ridotta funzione renale. C'è anche un maggior rischio di cancro al fegato soprattutto nelle persone più anziane. Gli specialisti della porfiria stanno concordando raccomandazioni per le cure di follow-up e queste saranno pubblicate su questo sito web quando disponibili. È probabile che ciò includa controlli regolari della pressione sanguigna, analisi del sangue per controllare la funzione renale e, nei pazienti di età superiore ai 50 anni, l'imaging del fegato.

16. Conclusione

La maggior parte delle persone affetta da una porfiria acuta è in grado di condurre una vita normale e sana adottando semplici misure per ridurre il rischio degli attacchi sopra descritti. Anche i pochi che si ammalano di solito guariscono e non hanno più di uno o due attacchi acuti nella prima età adulta. Man mano che si invecchia, il rischio di un attacco acuto diminuisce, soprattutto dopo i quarant'anni, ma non scompare mai del tutto.

Data dell'ultimo aggiornamento: 7 Dicembre 2020.

Traduzione a cura della dr.ssa Elena Di Pierro (Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Italy)