

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

## Porfiria eritropoietica congenita (CEP)

Questa informativa è d'aiuto per comprendere maggiormente la porfiria eritropoietica congenita (CEP). La versione originale è stata scritta dalla Dermatologa Dott.ssa Katugampola e include informazioni ed esperienze acquisite a seguito del suo studio di ricerca clinica durante il quale ha intervistato ed esaminato più di 20 pazienti CEP.

### CONTENUTI

1. Che cos'è la Porfiria Eritropoietica Congenita?
2. Quanto è comune la CEP?
3. Quali sono le caratteristiche della CEP?
4. Com'è ereditata la CEP?
5. Com'è diagnosticata la CEP?
6. La CEP può essere diagnosticata in gravidanza?
7. C'è una cura per la CEP?
8. Quali sono gli altri trattamenti disponibili per la CEP?
9. Saranno disponibili nuovi trattamenti per la CEP in futuro?
10. Alcuni farmaci possono peggiorare la CEP?
11. Quali altre precauzioni possono attuare i pazienti CEP?
12. Dove si possono ottenere maggiori informazioni sulla CEP?

### 1. Che cos'è la Porfiria Eritropoietica Congenita?

La porfiria eritropoietica congenita (CEP), anche chiamata malattia di Günther dopo che il dottore la descrisse nel 1911, è una patologia ereditaria ed è la più rara tra le forme di porfiria. Nella CEP, l'attività di un enzima chiamato uroporfirinogeno III sintasi (UROS) è molto bassa. Questo porta all'aumentata produzione di porfirine, definite porfirine dell'isomero di tipo I, da parte del midollo osseo. Queste porfirine si accumulano nell'organismo, soprattutto negli eritrociti, e causano problemi associati con la CEP.

## 2. Quanto è comune la CEP?

La CEP è estremamente rara. Dato che è così rara, l'esatto numero di persone affette da CEP non è chiaro. Si stima che circa 1 persona su 2 – 3 milioni sia affetta da CEP. La CEP può colpire allo stesso modo sia maschi che femmine e qualsiasi gruppo etnico.

## 3. Quali sono le caratteristiche della CEP?

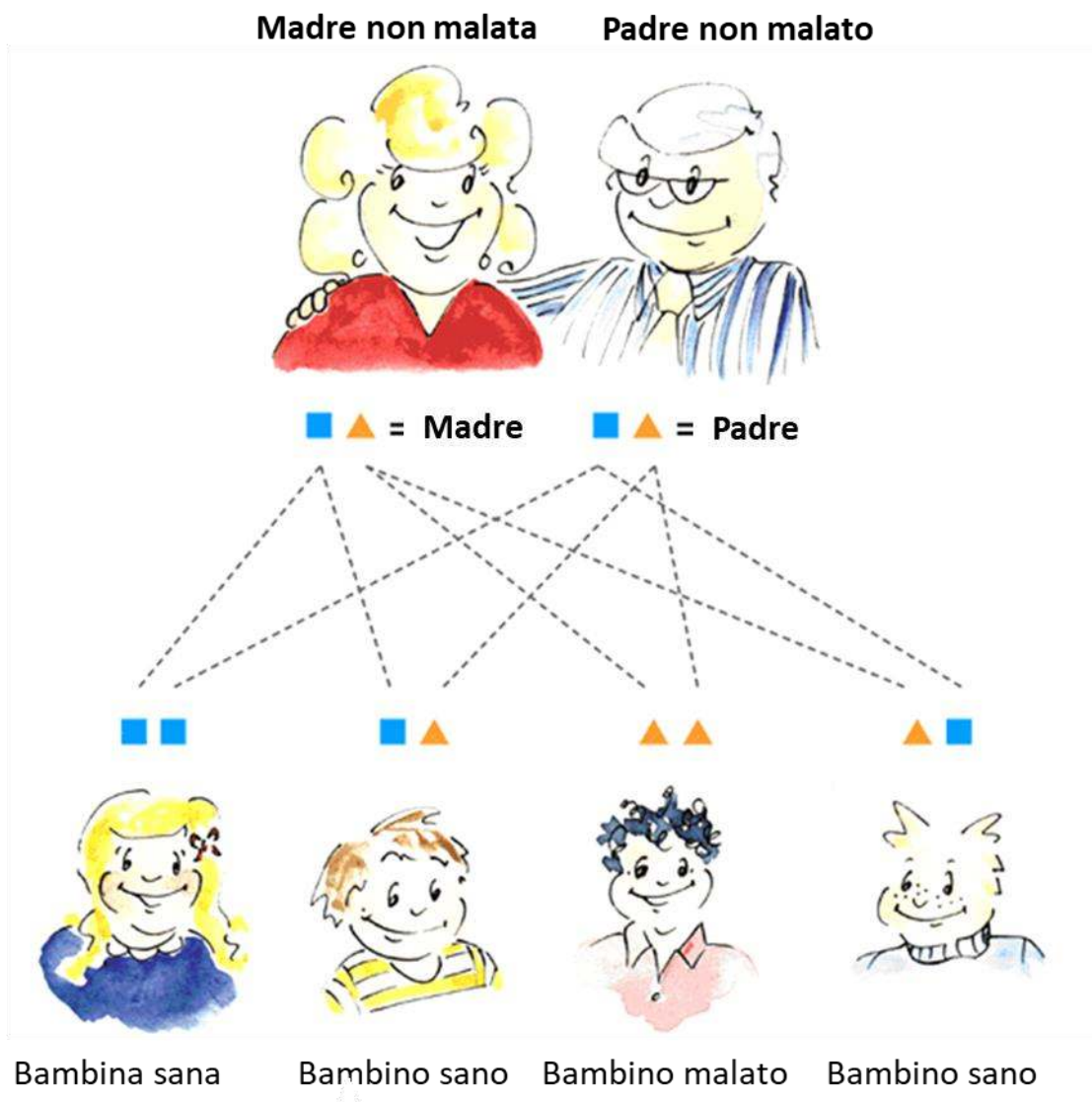
Gli individui con la CEP potrebbero **non avere tutte** le caratteristiche qui descritte. Diversi individui possono avere una diversa gravità della malattia. Di solito, la patologia si manifesta subito dopo la nascita o nella prima infanzia, ma a volte l'insorgenza della malattia è ritardata fino all'adolescenza o alla prima età adulta.

- L'urina rossa è di solito il primo segno notato nei neonati con la CEP. Ciò è dovuto all'elevata quantità di porfirine eliminate nell'urina. L'intensità del rosso dell'urina può variare di giorno in giorno.
- La pelle è molto sensibile alla luce, soprattutto alla luce solare diretta o alla luce artificiale intensa, così come alla luce molto intensa utilizzata a volte per curare l'ittero neonatale. Questo fa sì che la pelle diventi fragile con formazione di vescicole e ulcere. Ciò avviene molto comunemente nelle zone esposte al sole, per esempio il dorso delle mani, il viso, le orecchie e il cuoio capelluto. La pelle potrebbe impiegare più tempo per guarire dopo una lesione o dopo la formazione di vescicole e potrebbe infettarsi. Bolle, ferite e ulcere ripetute possono causare cicatrici sulla pelle e chiazze calve sul cuoio capelluto.
- Alcuni individui potrebbero sviluppare un oscuramento della pelle esposta al sole.
- Anche gli occhi possono essere sensibili alla luce del sole o alla luce artificiale, le quali potrebbero causare ulcere e cicatrici sugli occhi. Con il tempo alcuni pazienti perdono le ciglia, il che rende i loro occhi soggetti a irritazioni a causa di piccole particelle di polvere e fibre.
- L'anemia (bassa emoglobina), che varia in gravità, è un'altra caratteristica della CEP. L'anemia si sviluppa perché le porfirine danneggiano alcuni eritrociti che vengono quindi eliminati e distrutti da un organo presente nell'addome chiamato milza. I sintomi dell'anemia includono sensazione di stanchezza, mancanza di respiro dopo uno sforzo minimo e aspetto pallido. Un'analisi del sangue confermerà la presenza di anemia.
- La milza può gradualmente diventare più grande e causare un peggioramento dell'anemia e una riduzione del numero di piastrine (le cellule del sangue che servono per formare coaguli per interrompere l'emorragia) e delle cellule bianche (le cellule del sangue che combattono le infezioni) nel sangue portando ad un rischio maggiore di emorragie (come sangue dal naso ripetuto) e infezioni.
- I denti sono scoloriti dalla porfirina che li rende marrone rossastri, specialmente i denti da latte.
- La CEP può occasionalmente causare assottigliamento delle ossa (osteoporosi). L'osteoporosi può portare a rottura delle ossa (frattura) dopo lesioni minime.

- Si possono sviluppare peli corporei in eccesso, soprattutto sul viso e sul dorso delle mani.

## 4. Com'è ereditata la CEP?

La bassa attività dell'enzima UROS nella CEP è dovuta ad alterazioni (mutazioni) nel gene UROS che codifica questo enzima. Ogni individuo ha 2 copie di ogni gene, una ereditata dalla madre e una dal padre. Per sviluppare la CEP, una persona deve avere due copie del gene mutato, ognuna ereditata da un genitore, come mostrato nel diagramma. Questa forma di ereditarietà è chiamata "autosomica recessiva" ("autosomica" perché il gene interessato non è localizzato sui cromosomi sessuali). Sebbene i genitori di persone con la CEP possano trasmettere il gene mutato ai propri figli, essi stessi non hanno la malattia perché hanno anche un gene normale. In modo simile, alcuni fratelli o sorelle di individui affetti possono anche ereditare un gene mutato da uno dei genitori, ma poiché ereditano anche un gene normale dall'altro genitore, non sono affetti dalla CEP. Gli individui che hanno un gene mutato e un gene normale (come i genitori e i 2 bambini nel diagramma) sono chiamati 'portatori' della malattia.



■ = Gene UROS normale    ▲ = Gene UROS mutato

Quando sia la madre che il padre sono portatori, ciascun figlio (non nato) avrà 1 rischio su 4 di avere la CEP e 1 rischio su 2 di essere un portatore. Il rischio di avere la CEP di un figlio di un portatore è estremamente basso perché è molto improbabile che il partner sia un portatore (la mutazione genica che causa la CEP è molto rara nella popolazione generale), a meno che non sia un parente stretto. Tutti i figli di persone con la CEP saranno portatori ma è molto improbabile che siano anch'essi affetti dalla CEP.

## 5. Com'è diagnosticata la CEP?

La CEP può essere sospettata nei bambini (o raramente negli adulti) che presentano le caratteristiche sopra descritte. La diagnosi è confermata misurando i livelli di porfirine nel sangue, nell'urina e nelle feci dell'individuo. Questi campioni devono essere protetti dalla luce

fino al test. Può anche essere prelevato un campione di sangue per cercare mutazioni genetiche.

## 6. La CEP può essere diagnosticata in gravidanza?

Il test per la CEP in gravidanza non è offerto abitualmente. Tuttavia la CEP può essere diagnosticata in gravidanza nelle famiglie in cui c'è già un bambino con la CEP. In questa situazione, circa alla 16esima settimana di gravidanza, viene eseguito un test chiamato "amniocentesi". Alternativamente, un altro test nominato "prelievo di villi coriali" è effettuato circa alla 12esima settimana di gravidanza per raccogliere le cellule del sangue dalla placenta proveniente dal bambino. Queste cellule vengono quindi controllate per le mutazioni del gene UROS che causano la CEP.

## 7. C'è una cura per la CEP?

Attualmente, l'unica cura disponibile per la CEP è il trapianto di midollo osseo (TMO). Ciò comporta il trapianto del midollo osseo sano da un'altra persona (il donatore) alla persona con la CEP (il ricevente). Dopo il successo del TMO, le caratteristiche della CEP come la fotosensibilità e l'anemia saranno risolte. Tuttavia, le cicatrici dovute a precedenti danni alla pelle rimarranno permanenti.

Affinché il TMO abbia successo, il midollo osseo del donatore deve essere compatibile con quello del ricevente. Il TMO è un trattamento ad alto rischio in cui sono inizialmente necessari potenti trattamenti per sopprimere il Sistema immunitario del ricevente per prevenire il rigetto. Il TMO è attualmente riservato a quelle persone gravemente malate che sono compatibili con il midollo osseo del donatore.

## 8. Quali sono gli altri trattamenti disponibili per la CEP?

Il trattamento della CEP ha l'obiettivo di [prevenire le cicatrici della pelle e degli occhi](#) e il trattamento delle complicazioni menzionate sopra. Potrebbero essere necessarie alcune o tutte le seguenti misure:

- La protezione della pelle esposta dai raggi solari diretti è richiesta per prevenire la formazione delle vescicole e delle cicatrici. La fotoprotezione rigorosa dovrebbe includere l'uso giornaliero di vestiti, guanti, cappello a testa larga, sciarpa, maniche lunghe, collo alto e pantaloni lunghi. Le convenzionali creme solari (che bloccano i raggi ultravioletti) non sono efficaci nella CEP dove la fotosensibilità è alla luce visibile. Sono necessarie creme solari riflettenti formulate per riflettere la luce visibile sulla superficie della pelle. Sono disponibili

creme solari colorate che possono essere miscelate per adattarsi al colore della pelle del paziente. Esempi di prodotti riflettenti per la protezione solare disponibili su prescrizione medica e in farmacia includono:

- Lozione Ambre Solaire® SPF 60
- Lozione Delph® SPF25
- Lozione Delph® SPF 30
- Lozione solare E45® SPF25
- Lozione solare E45® SPF50
- Lozione RoC total Sunblock® SPF 25
- Sunsense® Ultra SPF 60
- Crema Uvistat® SPF 22
- Crema Ultrablock® SPF30

- Sono necessarie tende o persiane sia in casa che nel luogo di lavoro per ridurre l'intensità della luce visibile. Inoltre, possono essere applicate pellicole opache per vetri sulle finestre degli edifici e/o dei veicoli. È importante confermare che qualsiasi pellicola per vetri selezionata per il veicolo sia legalmente accettabile per le leggi di guida nazionali.
- Il trucco può essere utilizzato per nascondere le cicatrici della pelle (ad esempio British Association of Skin Camouflage [www.skin-camouflage.net](http://www.skin-camouflage.net))
- Gli occhi dovrebbero essere protetti dalla luce solare tramite l'uso di occhiali da sole colorati e avvolgenti. Potrebbe essere necessaria l'assistenza specialistica di un oftalmologo.
- La pelle sulle aree esposte alla luce dovrebbe essere protetta da traumi minori per prevenire cicatrici a lungo termine. Ciò può essere ottenuto mantenendo la pelle ben idratata e indossando guanti.
- Le ulcere cutanee devono essere mantenute pulite, coperte appropriatamente e qualsiasi infezione deve essere trattata con creme o compresse antibiotiche per accelerare la guarigione.
- La cicatrizzazione della pelle, soprattutto delle dita, potrebbe ridurre la mobilità articolare. Esercizi manuali e delicati potrebbero aiutare a ritardare o prevenire tutto ciò.
- Potrebbe essere necessaria la consulenza da parte di un terapeuta occupazionale per i pazienti che sviluppano una funzionalità limitata della mano a causa della cicatrizzazione della pelle.
- Potrebbero essere necessarie trasfusioni di sangue per trattare l'anemia. Tuttavia, trasfusioni di sangue regolari possono causare un accumulo di ferro. Il trattamento per l'accumulo di ferro prevede la somministrazione di una compressa o di un'iniezione. L'ingrossamento della milza potrebbe peggiorare l'anemia, portando alla rimozione della milza tramite un'operazione.
- Se viene rilevato un assottigliamento delle ossa (tramite radiografie e scansioni ossee), potrebbe essere necessario un trattamento con compresse.
- Una buona igiene orale è importante per prevenire le carie. Se l'apertura della bocca è ridotta a causa delle cicatrici intorno alla bocca, uno spazzolino da denti morbido per

bambini o uno spazzolino elettrico può essere più semplice da usare e causare meno danni alle gengive.

## 9. Saranno disponibili nuovi trattamenti per la CEP in futuro?

Ci sono alcuni rapporti secondo cui rendere i pazienti CEP leggermente carenti di ferro potrebbe ridurre i livelli di porfirine e migliorare la fotosensibilità. Ciò è stato ottenuto prelevando piccole quantità di sangue dai pazienti per rendere i pazienti carenti senza causare anemia. Sembra che questa pratica possa diventare molto più diffusa col tempo. Sono in corso ricerche per curare la CEP con la terapia genica. Ciò comporterebbe la correzione dell'anomalia del gene della persona affetta. È realistico anticipare progressi significativi con questa ricerca nel prossimo decennio.

## 10. Alcuni farmaci possono peggiorare la CEP?

La CEP è una porfiria eritropoietica che differisce dalle porfirie epatiche acute che possono essere aggravate da alcuni medicinali. **La CEP non viene peggiorata da alcun tipo di medicinale.** Dunque, a meno che una persona non sia allergica ad un farmaco per qualsiasi ragione, gli individui con la CEP non hanno restrizioni nell'assunzione di qualsiasi farmaco che la loro salute richieda.

## 11. Quali altre precauzioni possono attuare i pazienti CEP?

Se un individuo con la CEP è sottoposto ad un'operazione, i suoi organi interni saranno esposti a luci molto intense in sala operatoria. Ciò potrebbe causare un danno ai tessuti degli organi interni, proprio come la formazione di vesciche sulla pelle dopo l'esposizione alla luce. Il chirurgo deve essere consapevole di questo rischio per minimizzare la quantità di esposizione alla luce, per esempio tramite l'uso di filtri speciali da applicare alle luci.

## 12. Dove si possono ottenere maggiori informazioni sulla CEP?

Dato che la CEP è una malattia molto rara, la maggior parte dei medici di base avrà poca esperienza della condizione. Tuttavia, i dermatologi e gli ematologi visitano molte persone con la CEP e di solito chiedono consulenza ad un centro specializzato in porfiria presente in molti paesi europei.

Se si è preoccupati di trasmettere la patologia ad un figlio, ci si può riferire ad un genetista o a un centro specializzato in porfiria per avere maggiori informazioni.

Sebbene ci siano tante altre fonti di informazioni, la maggior parte delle quali sono su internet, potrebbero non essere state convalidate dagli specialisti della porfiria. La maggior parte fornisce dettagli su tutte le forme di porfiria. Il contenuto di questo sito web è basato su un consenso in accordo con i partner EPNET.

Le associazioni di pazienti possono essere un buon punto di contatto per le informazioni, networking e supporto. I gruppi di pazienti affetti da Porfiria nei diversi paesi europei sono elencati sui siti web European Porphyria Network (<https://porphyria.eu>) e Global Porphyria Advocacy Coalition (GPAC: [www.gpac-porphyrria.org/](http://www.gpac-porphyrria.org/)).

Revisionato a: Giugno 2021

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