

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>.

Protoporfiria eritropoietica (EPP) e protoporfiria eritropoietica X-linked (XLP)

Questa informativa è d'aiuto per comprendere maggiormente la protoporfiria eritropoietica (EPP) e la protoporfiria eritropoietica X-linked (XLP).

CONTENUTI

1. Che cos'è la protoporfiria eritropoietica?
2. Quali sono le cause della EPP e della XLP?
3. Quali sono i sintomi della EPP e della XLP?
4. Che caratteristiche hanno la EPP e la XLP?
5. Come vengono diagnosticate la EPP e la XLP?
6. La EPP e la XLP sono ereditate?
7. La EPP e la XLP sono malattie pericolose?
8. Protezione dalla luce nella EPP e nella XLP
9. Come possono essere trattate la EPP e la XLP?
10. Terapie di supporto e interventi nella EPP e nella XLP
11. Informazioni aggiuntive sulle EPP e sulla XLP
12. La EPP e la XLP possono essere curate?
13. Dove si possono ottenere maggiori informazioni sulla EPP e sulla XLP?

1. Che cos'è la protoporfiria eritropoietica (EPP e XLP)?

La EPP è una malattia molto rara descritta per la prima volta nel 1961. Le persone con la EPP presentano dolore cutaneo che inizia dopo che sono stati all'aperto, al sole o che sono stati esposti a una forte luce artificiale. I sintomi si manifestano a partire dalla prima infanzia e possono essere molto dolorosi. L'EPP è una malattia ereditaria. È stata riscontrata in una persona su 58.000 - 200.000 in Europa ma è rara nelle persone di origine Africana. I sintomi della EPP sono causati da un accumulo elevato del naturale prodotto chiamato protoporfirina durante la produzione di eritrociti nel midollo osseo.

2. Quali sono le cause della EPP e della XLP?

I pazienti con la EPP hanno carenza di un enzima chiamato ferrochelatasi, che aggiunge il ferro nella protoporfirina per produrre eme. Un enzima è una proteina che aiuta a convertire una sostanza chimica in un'altra sostanza chimica nella cellula. La carenza della ferrochelatasi causa l'accumulo della protoporfirina negli eritrociti.

Nella XLP l'aumentata protoporfirina è causata dall'aumentata attività del primo enzima coinvolto nella produzione dell'eme, ALA sintasi 2. Anche ciò causa l'accumulo della protoporfirina negli eritrociti. In casi molto rari, potrebbe essere coinvolto un altro gene e potrebbe avere un diverso modello di ereditarietà.

Quando il sangue passa all'interno dei piccoli vasi sanguigni nella pelle, la protoporfirina può assorbire l'energia dalla luce. Questo provoca una reazione chimica fototossica che causa danno ai tessuti, prurito e dolore bruciante. Se i vasi sanguigni sono gravemente danneggiati, il sangue penetra nei tessuti circostanti, provocando gonfiore e arrossamento della pelle.

La porzione di luce solare che la protoporfirina assorbe è diversa da quella che causa la normale scottatura. La scottatura è causata dalla radiazione ultravioletta invisibile (UV), ma nella EPP la pelle è sensibile alla luce visibile. La luce che provoca dolore nella EPP, a differenza di quella che causa le scottature, può attraversare il vetro della finestra.

3. Quali sono i sintomi della EPP e della XLP?

L'esposizione della pelle alla luce intensa provoca prima una sensazione di formicolio e prurito della pelle e poi la pelle diventa estremamente dolorosa, rossa e gonfia. I sintomi di solito iniziano dopo pochi minuti dall'esposizione alla luce, ma questo può variare tra gli individui e può anche dipendere da quanto sia forte la luce. I sintomi possono richiedere ore o giorni per scomparire del tutto e durante questo arco di tempo la pelle può essere estremamente sensibile alla luce, alla temperatura, al tatto e al vento. La luce non deve essere necessariamente diretta: può causare una reazione fototossica anche la luce che è riflessa sull'acqua, sulla neve o sulla sabbia o che passa attraverso il vetro della finestra.

La EPP di solito inizia a manifestarsi durante l'infanzia. I neonati possono piangere o urlare dopo essere stati esposti alla luce solare. I bambini più grandi possono lamentarsi del bruciore, agitare le mani in aria o metterle in acqua fredda per provare ad alleviare il dolore. Di solito sono affetti dalla EPP e dalla XLP in egual modo sia i maschi che le femmine.

La maggior parte delle persone con EPP e XLP afferma che la loro qualità di vita è scarsa perché non possono andare all'aperto con gli altri, hanno bisogno di indossare guanti, cappelli e persino maschere, hanno giorni con forti dolori, sono ansiosi e si sentono poco compresi dagli estranei.

4. Che caratteristiche hanno la EPP e la XLP?

Anche quando il dolore è grave, la pelle di solito sembra normale. A volte può esserci un rigonfiamento della pelle, inizialmente con la comparsa di orticaria e qualche arrossamento. Con il tempo, la pelle sulle nocche può diventare spessa e si possono trovare piccole cicatrici sul naso, sulle guance e sul dorso delle mani.

5. Come vengono diagnosticate la EPP e la XLP?

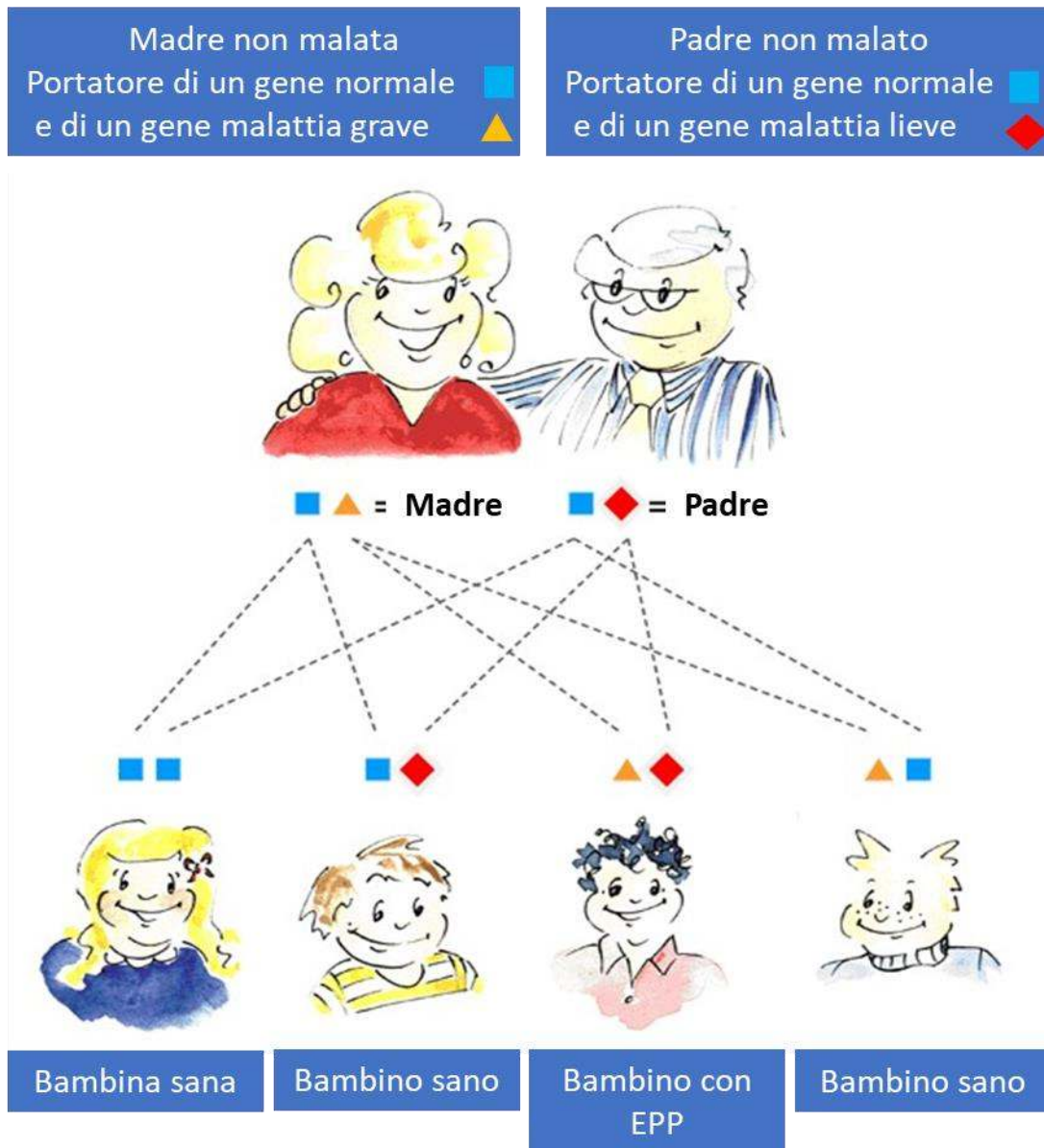
Una diagnosi della EPP o della XLP dovrebbe essere sospettata quando una persona lamenta dolore alla pelle esposta alla luce. Per la diagnosi, deve essere prelevato dal paziente un campione di sangue, protetto dalla luce e mandato in un laboratorio specializzato nella diagnostica della porfiria. L'analisi del sangue misura la quantità di protoporfirina negli eritrociti (protoporfirina eritrocitaria). L'analisi delle porfirine urinarie non è effettuata quando si esegue il test per la EPP o la XLP. Per la conferma della diagnosi o la consulenza familiare a volte viene eseguito il test genetico.

Dal momento che la EPP e la XLP sono malattie molto rare, molti dottori non hanno familiarità con queste patologie. Potrebbero volerci anni prima che sia sospettata e diagnosticata la EPP.

6. La EPP e la XLP sono ereditate?

In molti casi la EPP è ereditata, ma molti pazienti EPP non conoscono altri membri della propria famiglia con la malattia. Ciò perché tutti abbiamo due geni per la ferrochelatasi, uno ereditato dalla madre e uno dal padre ed entrambi i geni devono essere mutati per sviluppare la EPP. Molti pazienti EPP ereditano un gene gravemente mutato da un genitore e uno meno mutato dall'altro genitore. Un gene mutato non è sufficiente per causare la EPP. Il gene gravemente mutato non è molto comune, ma il gene meno mutato è presente in circa il 10% delle persone nella popolazione europea. Il gene più grave può essere ereditato lungo una linea familiare ma la EPP non si manifesta fino a quando non "incontra" di nuovo il gene comune ma meno grave. Questo è il motivo per cui la EPP a volte salta le generazioni prima che un altro membro della famiglia sviluppi la malattia.

Se si è affetti da EPP, il rischio che un figlio possa svilupparla dipende dai geni del partner, ma di solito è basso. Se il partner appartiene alle nove persone su dieci che hanno geni normali, non c'è un rischio virtuale. Se il partner ha il gene meno grave (una possibilità su 10), il rischio che un bambino erediti la EPP è di uno su quattro. Si consiglia di rivolgersi a un servizio di genetica clinica o a uno specialista in porfiria per consigli sull'ereditarietà e sui test genetici.

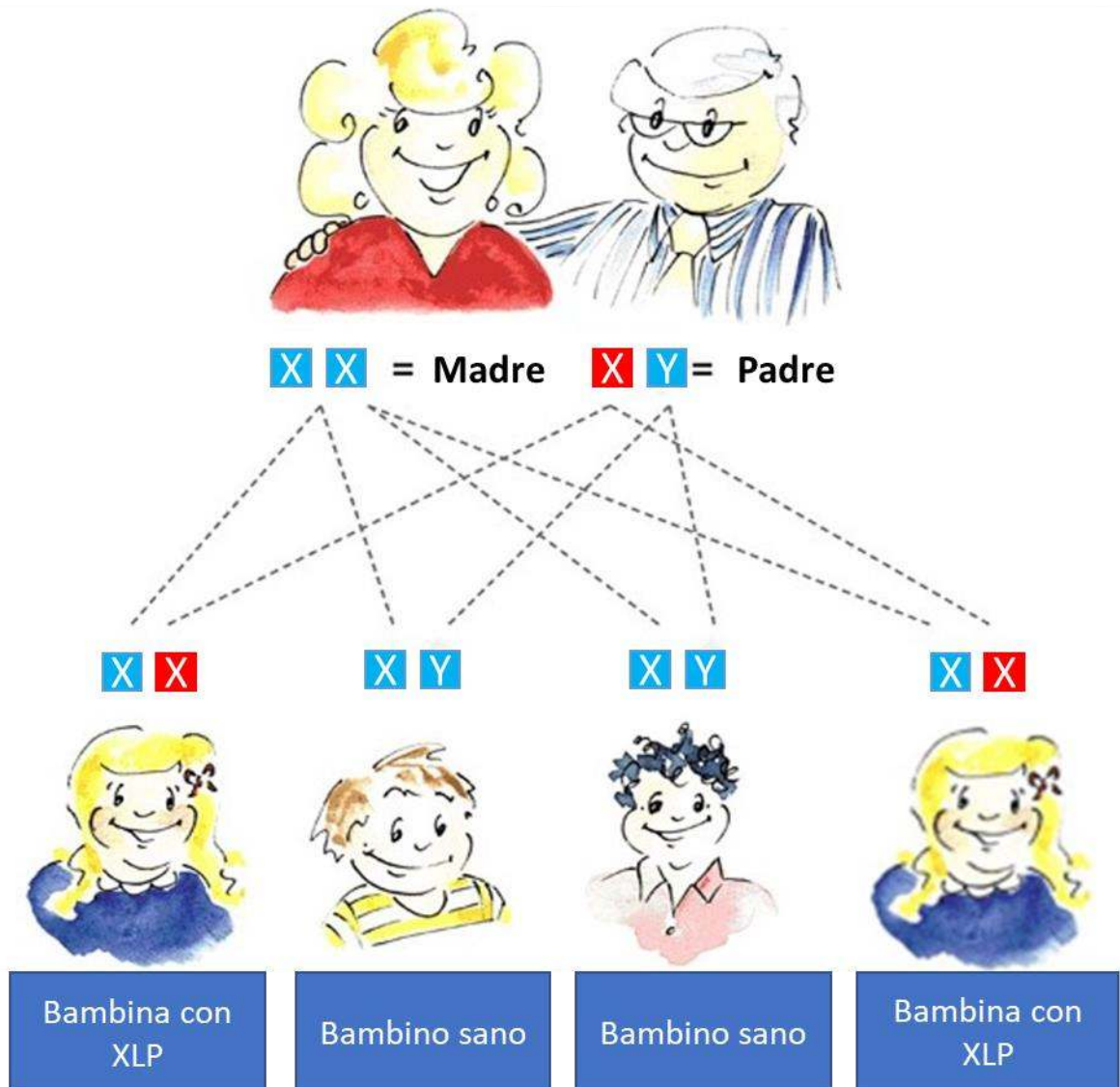


Il gene per ALAS2, che è iperattivo nella XLP, è localizzato sul cromosoma X. Questo cromosoma X insieme a un secondo cromosoma X o Y decide il sesso di un bambino (le femmine sono XX, i maschi sono XY). Nel caso della XLP, un gene eccessivamente attivo è sufficiente per causare la malattia. Padri con la XLP trasmetteranno la loro patologia a tutte le figlie femmine, ma non possono trasmetterla ad un figlio maschio (che eredita da suo padre il cromosoma Y sano). (Vedi sotto)

Madre non malata
Portatore di due geni ALAS2 normali



Padre malato
Portatore di un gene ALAS2
eccessivamente attivo

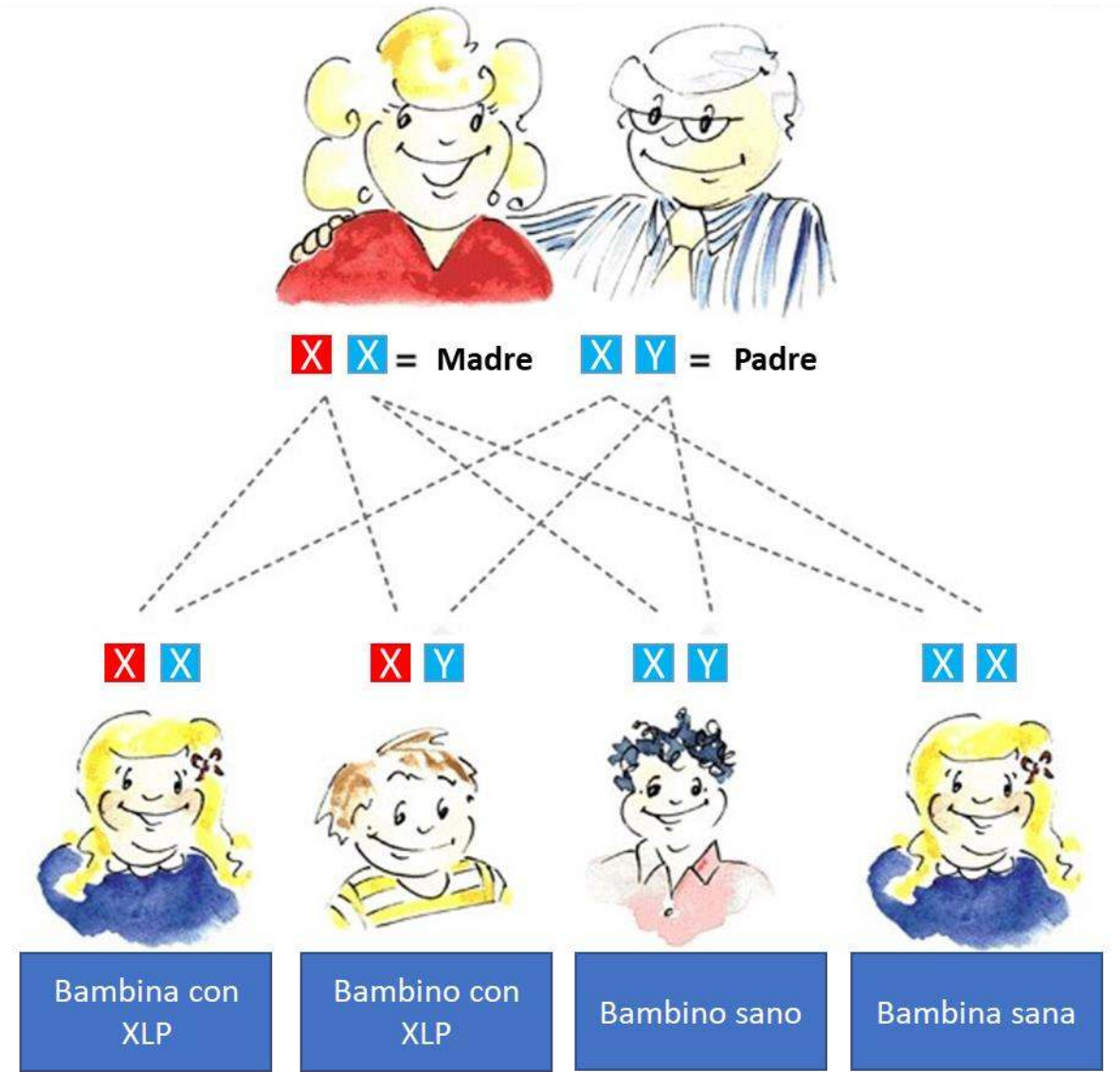


Madri affette da XLP trasmetteranno il loro gene ALAS2 eccessivamente attivo a metà delle loro figlie e a metà dei loro figli. In media il 50% dei figli di un genitore affetto è affetto da XLP. (Vedi sotto)

Madre malata
 Portatore di un gene ALAS2 normale
 e di uno eccessivamente attivo



Padre non malato
 Portatore di due geni ALAS2 normali



Molto raramente, la EPP o la XLP possono manifestarsi tardi nella vita e spesso sono associate a tumori maligni del sangue.

7. La EPP e la XLP sono malattie pericolose?

Un piccolo numero di pazienti EPP e XLP potrebbe sviluppare danni al fegato. Non è possibile prevedere chi sarà colpito ma fortunatamente ciò è raro. Se si diventa più sensibili alla luce, ci si stanca o il bianco degli occhi inizia ad ingiallire, si dovrebbe chiedere al medico di fare un'analisi della funzione epatica il prima possibile. I pazienti con EPP e XLP sviluppano calcoli biliari più comunemente rispetto alla popolazione generale.

La gravidanza non è associata ad alcun rischio addizionale e l'esito atteso per il bambino è normale. A volte le donne con EPP possono stare più tempo esposte al sole quando sono gravide.

Dato che i pazienti EPP evitano la luce solare, spesso hanno anche poca vitamina D e quindi le loro ossa contengono meno calcio rispetto alla norma.

Comunemente i pazienti EPP sono leggermente anemici con bassi livelli di emoglobina nel sangue e con bassi livelli di ferro. Tuttavia, l'assunzione di integratori di ferro può aumentare la sensibilità alla luce e inoltre gli integratori di ferro potrebbero essere solo assunti quando prescritti dal medico (vedi sotto).

Si dovrebbero fare dei controlli regolari – almeno una volta all'anno. Il medico può monitorare la protoporfirina nel sangue, il livello di vitamina D, la funzionalità del fegato e le funzioni degli altri organi mediante esami del sangue annuali. Lo scopo del monitoraggio regolare è di rilevare qualsiasi anomalia prima che si sviluppino condizioni rischiose.

8. La protezione dalla luce nella EPP e nella XLP

Dall'infanzia in poi, i pazienti con la EPP cercano di evitare le esposizioni non necessarie alla luce solare e alle forti fonti di luce artificiali. Sono utili gli indumenti protettivi come cappelli, maniche lunghe, guanti e pantaloni. I tessuti scuri e a trama fitta proteggono meglio dei vestiti sottili di colori chiari. I filtri solari principalmente proteggono contro la radiazione UV e non proteggono contro la luce che causa i sintomi della EPP. Le finestre delle case e delle macchine non danno protezione poiché la luce visibile dannosa passa attraverso la maggior parte delle finestre. Gli insegnanti devono essere informati sulla diagnosi e sulla necessità di requisiti speciali come un posto di lavoro lontano dalle finestre nelle scuole e il diritto di ritirarsi dalle attività all'aperto.

9. Come possono essere trattate l'EPP e la XLP?

L'afamelanotide (Scenesse®) è attualmente l'unico trattamento di cui la sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate negli studi clinici. Ne è stato autorizzato l'uso nel 2014 nell'Unione Europea e nel 2019 negli USA. Il trattamento con l'afamelanotide aumenta significativamente il tempo che i pazienti EPP possono trascorrere esponendosi alla luce solare diretta senza provare dolore e aumenta la qualità della loro vita. L'afamelanotide è somministrato come un impianto sottocutaneo iniettato a livello dell'anca ogni due mesi. Sono stati segnalati lievi effetti collaterali. L'afamelanotide non è ancora disponibile in tutti i paesi europei.

Sostanze e interventi con efficacia attualmente non dimostrata

Una varietà di interventi e sostanze è stata usata per migliorare i sintomi della EPP e della XLP, sebbene la sicurezza e l'efficacia non siano state studiate attraverso studi clinici. Le sostanze più comunemente usate sono discusse sotto.

- **Beta-carotene**
L'uso del beta-carotene è prescritto per la EPP ma poche persone con la EPP lo trovano d'aiuto. Il beta-carotene si ottiene da una sostanza chimica che rende arancioni le carote e di solito conferisce alla pelle una tonalità leggermente aranciata. Si dovrebbero discutere i rischi e i benefici di questa opzione con uno specialista della porfiria prima di iniziare il trattamento.
- **Antistaminici**
Gli antistaminici, usati prevalentemente per le allergie, possono aiutare in caso di orticaria. Alcuni pazienti riportano un ulteriore effetto benefico della crema all'idrocortisone sulla pelle rossa o gonfia. Gli antistaminici più vecchi che causano sonnolenza come effetto collaterale possono aiutare anche a dormire dopo una lieve reazione fototossica.
- **Fototerapia**
La terapia UVB e PUVA a banda stretta sono trattamenti con luce ultravioletta che vengono somministrati per diverse patologie della pelle nei reparti di dermatologia. Nei pazienti EPP sono stati usati per aumentare la tolleranza alla luce lasciando che la pelle si ispessisca leggermente e sviluppi l'abbronzatura. La terapia consiste in un'esposizione attenta a dosi crescenti di radiazioni UVB controllate, di solito tre volte a settimana per almeno cinque settimane durante la primavera. Questo potrebbe essere poco pratico e scomodo per alcuni pazienti. La fototerapia dovrebbe sempre essere condotta da un fotodermatologo esperto. Si consiglia vivamente ai pazienti di non utilizzare saloni autoabbronzanti, poiché queste fonti di luce possono scaturire reazioni fototossiche.
- Sono anche in fase di studio altri trattamenti.

10. Terapie di supporto e interventi

- **Sollievo da una reazione fototossica dolorosa**
Il forte dolore bruciante della pelle dopo l'esposizione alla luce è difficile da alleviare. Molti pazienti EPP riferiscono un sollievo temporaneo con bagni freddi, medicazioni umide fredde o rimedi come l'aloè vera. Alcuni pazienti riportano anche un considerevole sollievo dal dolore grazie all'acqua calda o al vapore. Non ci sono medicine efficaci per il dolore. La scelta e il test dei farmaci antidolorifici dovrebbero essere effettuati insieme al medico.
- **Vitamina D**
La vitamina D è maggiormente prodotta nella pelle esposta al sole, ma deriva anche da alcuni cibi come il pesce azzurro, le uova, la carne e i cereali. Gli individui che evitano il sole spesso sviluppano carenza di vitamina D e tutti i pazienti EPP dovrebbero assumere la vitamina D alla dose raccomandata.
- **Integratori di ferro**
Molti pazienti EPP hanno valori di ferro (ferritina) e di emoglobina leggermente bassi. Potrebbe quindi essere difficile per i medici capire se si ha una reale anemia sideropenica e se si ha bisogno dell'integrazione del ferro. Aiuta essere in grado di confrontare i valori precedenti di sangue e di ferro. La carenza di ferro che causa sintomi dovuti all'anemia deve essere trattata come in qualsiasi altro paziente. Tuttavia nei pazienti EPP l'integrazione del ferro potrebbe accelerare la produzione di eritrociti nel midollo osseo e aumentare i livelli di protoporfirine nel sangue. Ciò potrebbe portare ad un'aumentata sensibilità alla luce. Questo non avviene nei pazienti XLP, in cui gli integratori di ferro tendono a portare a una riduzione dei livelli di protoporfirine nel sangue.
- **Creme solari**
Dato che la luce visibile causa problemi nei pazienti EPP e XLP, le creme solari ampiamente disponibili che proteggono dalla luce ultravioletta (soprattutto UVB) non sono molto efficaci.
- **Filtri solari**
Molti filtri per i finestrini delle macchine e per le finestre degli uffici sono progettati per bloccare la luce ultravioletta. Anche se sono tinteggiati di grigio lasciano passare la maggior parte della luce visibile. I filtri che selettivamente bloccano la luce più dannosa nei pazienti EPP sono gialli. Questi filtri possono essere applicati alle finestre nelle case, nelle scuole, negli uffici o anche sui finestrini laterali della macchina. Prima di applicare le pellicole ai finestrini dell'auto, si dovrebbero verificare con le autorità quali pellicole siano accettabili secondo le leggi locali sul traffico.
- **Protezione del fegato**
Deve essere evitato un eccessivo consumo di alcol o di altre sostanze che potrebbero danneggiare il fegato e ci si dovrebbe vaccinare contro l'epatite A e B.

11. Informazioni aggiuntive

- Alcuni farmaci possono peggiorare l'EPP?
L'EPP differisce dalle porfirie epatiche acute che possono peggiorare con alcuni medicinali. A meno che non siano allergici a un farmaco, gli individui con la EPP possono assumere qualsiasi farmaco che la loro salute richieda.
- Trattamenti con il laser
Non sono stati riportati essere un problema nei pazienti con EPP i trattamenti con il laser per la chirurgia oculare o per la rimozione dei peli. I laser blu usati per la riparazione della cavità dentale possono causare ustioni alle gengive. Il dentista dovrebbe essere informato della diagnosi di EPP in modo che possa direzionare con cura il raggio laser.
- Sorgenti luminose nell'assistenza sanitaria
Per la maggior parte delle operazioni non è necessaria la copertura delle luci operatorie con filtri gialli, tuttavia, il personale sanitario dovrebbe sempre essere informato della diagnosi di EPP per evitare una inutile forte illuminazione inutilmente per gli interventi chirurgici più lunghi. È sicuro anche l'utilizzo di uno strumento illuminato e flessibile chiamato endoscopio per esami interni.

Per le operazioni o l'endoscopia su pazienti con grave malattia epatica associata all'EPP, i medici dovrebbero chiedere consiglio ad uno specialista della porfiria, poiché le lampade operatorie dovrebbero essere coperte con filtri gialli. I centri specializzati in porfiria (<https://porphyria.eu>) possono fornire ulteriori consigli se necessario.

12. La EPP e la XLP possono essere curate?

Attualmente non c'è una cura per la EPP oltre al trapianto di midollo osseo. Questo trattamento è associato con un alto rischio di complicazioni e anche con la morte e per questo è effettuato solo in situazioni particolari e complicate.

13. Dove si possono ottenere maggiori informazioni sulla EPP e sulla XLP?

Le informazioni su questo sito web sono state scritte e aggiornate da un gruppo di specialisti in porfiria che lavorano insieme in EPNET e controllate dai rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti.

Sebbene molte altre fonti di informazioni si possono trovare in internet, queste potrebbero non essere state scritte o esaminate da specialisti in porfiria.

Le associazioni di pazienti possono essere un buon punto di contatto per informazioni, networking e supporto. I gruppi di pazienti con la porfiria nei differenti paesi europei sono elencati sui siti web European Porphyria Network (<https://porphyria.eu>) e Global Porphyria Advocacy Coalition (GPAC: www.gpac-porphyria.org/).

Revisionato a Maggio 2021

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