

Le informazioni incluse 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 Cutanea Tarda (PCT)

Questa informativa è d'aiuto per comprendere maggiormente la porfiria cutanea tarda (PCT).

CONTENUTI

1. Che cos'è la Porfiria Cutanea Tarda (PCT)?
2. Cosa causa la PCT?
3. La PCT è ereditaria?
4. Quali sono i fattori predisponenti più importanti?
5. Quali sono i sintomi della PCT?
6. Com'è diagnosticata la PCT?
7. La PCT si può curare?
8. Come può essere trattata la PCT?
9. Che cosa si può fare?
10. Dove si possono ottenere maggiori informazioni sulla PCT?

1. Che cos'è la Porfiria Cutanea Tarda (PCT)?

La Porfiria cutanea tarda (PCT) è la tipologia di porfiria più comune tra le porfirie, che colpisce da circa uno su 5.000 a uno su 70.000 persone della popolazione, a seconda del paese. Nella PCT, una grande quantità di porfirine è prodotta nel fegato e si accumula nell'organismo rendendo la pelle sensibile alla luce.

2. Che cosa causa la PCT?

La PCT è causata dalla ridotta attività di un enzima chiamato uroporfirinogeno decarbossilasi (UROD) (un enzima è una proteina nelle nostre cellule che converte una sostanza chimica in un'altra). Questa ridotta attività comporta un accumulo di porfirine nel fegato che fuoriescono nel flusso sanguigno e quindi raggiungono la pelle. I problemi cutanei di solito iniziano durante l'età adulta. La causa della ridotta attività di UROD non è del tutto nota ma si pensa che sia il risultato di vari fattori (fattori predisponenti– vedere la lista sotto) che interagiscono con UROD e aumentano le possibilità che un individuo abbia la PCT.

3. La PCT è ereditaria?

La maggior parte dei pazienti ha una forma di PCT che non è ereditaria. Questo tipo di PCT è chiamata **PCT sporadica o di Tipo 1**. In Europa, circa un quarto dei pazienti ha un fattore di rischio ereditato per la PCT – ed è affetto da **PCT familiare o di tipo II**. Questa è causata dalla trasmissione di una mutazione che inattiva una copia del gene UROD, lasciando l'altra normalmente funzionante. Tutti hanno due copie per il gene UROD in ogni cellula del corpo; uno ereditato dalla madre e uno dal padre. L'inattivazione di una delle due copie comporta una riduzione di circa il 50% rispetto alla normale attività di UROD in tutte le cellule. Tuttavia, la maggior parte dei membri delle famiglie che ereditano la mutazione non svilupperà la PCT perché altre cause (fattori predisponenti) devono essere presenti, riducendo di circa il 20% rispetto al normale l'attività negli epatociti.

4. Quali sono i fattori predisponenti più importanti?

Quelli che seguono sono i fattori predisponenti più importanti che sono stati identificati. Molti pazienti ne avranno almeno uno.

- **Accumulo di ferro nel fegato.** Quasi tutti i pazienti con PCT presentano un aumento di ferro nel fegato, che si pensa essere il fattore più importante coinvolto nell'inattivazione dell'enzima UROD. Alcuni di questi pazienti possono anche aver ereditato una condizione nota come emocromatosi che è responsabile dell'accumulo di molto ferro nel corpo.
- **Consumo regolare di alcol.**
- **Infezioni virali epatiche.** L'epatite C è un importante fattore predisponente alla PCT in molti paesi Europei.
- **Fumo di sigaretta.**
- **Esposizione ad alcuni agenti chimici.**
- **Terapie estrogeniche.** Ad esempio i contraccettivi orali o la terapia ormonale sostitutiva (TOS).
- **Dialisi per danni renali**

5. Quali sono i sintomi della PCT?

Sono interessate solo le aree della pelle esposte alla luce solare. Queste sono generalmente il dorso delle mani, il viso, il cuoio capelluto e qualsiasi altra area della pelle esposta regolarmente. Le porfirine circolanti nei vasi sanguigni del derma si attivano quando esposte alla luce ed emettono radicali liberi che danneggiano le giunzioni tra lo strato più esterno della pelle (l'epidermide) e lo strato sottostante (il derma) rendendo la pelle fragile. Le conseguenze consistono nel fatto che nelle aree esposte al sole anche lievi lesioni o attività quotidiane possono causare rottura della pelle o formazione di grandi vesciche piene di liquido che scoppiano e guariscono lentamente lasciando cicatrici e minuscole macchie bianche in rilievo

chiamate milia. Possono esserci anche cambiamenti nella pigmentazione della pelle, che può aumentare o diminuire, e un aumento della crescita di peli sulle guance e sulla fronte. Oltre ai problemi cutanei, le urine possono essere di un colore scuro a causa dell'eccessiva escrezione delle uroporfirine.

Le crisi acute (dolore addominale e problemi neurologici, spesso provocati da farmaci o ormoni), che si manifestano in un gruppo di porfirie chiamato porfirie acute NON avvengono nella PCT.

6. Com'è diagnosticata la PCT?

La PCT è diagnosticata misurando le porfirine in campioni di sangue, di urina e di feci. Questi test cercano il particolare pattern di porfirine associate con la PCT. Ciò è molto importante perché altre porfirie possono causare problemi cutanei simili.

Il medico dovrebbe anche eseguire valutazioni per i fattori predisponenti sopra descritti che sono associati con la PCT.

Questi includono analisi del sangue per:

- funzione epatica
- epatiti virali, Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV)
- stato del ferro ed emocromatosi

Dato che la PCT è spesso associata ad alcune evidenze di danno epatico – dovuto ad alcol, ferro in eccesso, virus dell'epatite C o alla porfiria stessa – il medico dovrebbe prescrivere un'ecografia del fegato per escludere cicatrici, l'eccessivo grasso nel fegato o la presenza di un tumore epatico.

In base ai risultati di questi test, si potrebbe consigliare di farsi visitare da un altro medico, ad esempio da uno specialista epatico o da un ematologo.

Il pattern di porfirine nella PCT è così caratteristico che generalmente non sono richiesti altri test per identificare la tipologia di porfiria. Ai membri delle famiglie nelle quali c'è più di un paziente con la PCT dovrebbe essere offerta una consulenza genetica e si potrebbe richiedere uno screening per la PCT di Tipo II. Se viene riscontrata una causa genetica per l'accumulo di ferro, dovrebbero essere visitati i parenti più stretti per determinare se questi devono essere seguiti o trattati per l'accumulo di ferro.

7. La PCT può essere curata?

Sebbene le cause sottostanti la PCT non possono essere curate, la patologia può essere ben controllata e i livelli di porfirine ridotti al normale. È importante che anche i fattori predisponenti noti siano controllati o trattati. Con l'appropriato trattamento, i problemi cutanei si risolvono lentamente e alla fine scompaiono anche se lasciano alcune cicatrici. Può verificarsi una ricaduta 2 o più anni dopo il successo del trattamento. Questo è il motivo per cui i pazienti con la PCT, qualunque siano i fattori contribuenti o predisponenti, dovrebbero continuare a vedere il medico regolarmente.

Recentemente, è diventata possibile una cura per l'infezione da virus dell'epatite C utilizzando farmaci antivirali ad azione diretta (DAA), che curano l'infezione virale e l'associata PCT.

8. Come può essere trattata la PCT?

Lo scopo del trattamento è rimuovere o ridurre qualsiasi fattore predisponente, ridurre l'inattivazione dell'enzima UROD ed eliminare l'eccesso di porfirine che si è accumulato nell'organismo.

È probabile che venga offerto uno dei due trattamenti specifici:

- **Prelievo regolare** (di solito ogni due settimane) di un'unità di sangue (la stessa quantità data dai donatori di sangue) per ridurre i livelli di ferro. Il termine medico per questo trattamento è **venesezione**. L'organismo utilizza il ferro per produrre più sangue e il processo è ripetuto fino a quando non è stato rimosso abbastanza ferro – spesso da 5 a 6 unità di sangue. Ciò dura molti mesi nella maggior parte dei casi. Se si è affetti anche da emocromatosi, la venesezione potrebbe essere necessaria a lungo termine. Le concentrazioni più basse di ferro epatico comportano un miglioramento della funzione dell'enzima UROD.
- **Basse dosi di cloroquina o idrossicloroquina** (di solito bisettimanali). È importante che vengano assunte solo dosi molto piccole, in quanto dosi maggiori possono causare malattie acute. La cloroquina e l'idrossicloroquina rendono le porfirine più solubili e ne aumentano la loro escrezione tramite l'urina, il che può causare un oscuramento dell'urina stessa. Poiché vengono utilizzate basse dosi di cloroquina o idrossicloroquina, non è generalmente richiesta una visita oculistica regolare.

Entrambi i trattamenti risultano efficaci in molti pazienti. La scelta dipenderà da vari fattori, incluso quelli che sono considerati i più importanti fattori predisponenti in ogni paziente. Di tanto in tanto potrebbero essere richiesti entrambi i trattamenti. Nel caso di pazienti che non possano sopportare nessuno di questi trattamenti, sono disponibili altre opzioni come i farmaci che aiutano a rimuovere il ferro dall'organismo, sebbene questi siano più complicati da somministrare.

Altre misure:

- **Alcol.** Tutte le bevande alcoliche dovrebbero essere evitate.
- **Il fumo di sigaretta** dovrebbe essere interrotto.
- **Terapia estrogenica.** Alle donne in trattamento con estrogeni verrà chiesto di interromperne l'assunzione durante il trattamento della PCT. Tuttavia una volta che è terminato il trattamento della PCT è possibile ricominciare la terapia ormonale.
- Non dovrebbero essere assunti **integratori di ferro**, a meno che non ci sia chiara certezza di avere carenza di ferro.
- **Trattamento per epatite C.** La PCT nei pazienti affetti da epatite C può essere curata con farmaci antivirali ad azione diretta (DAA)

Di tanto in tanto i sintomi cutanei possono peggiorare e le urine possono risultare scure quando si inizia il trattamento.

9. Che cosa si può fare?

- **Mentre il trattamento ha effetto:** Evitare la luce solare e proteggere la pelle dall'esposizione alla luce. La pelle rimarrà fragile e sensibile alla luce solare intensa per molti mesi fino a quando il trattamento sarà pienamente efficace. Il danno alla pelle nella PCT è causato dalla parte visibile dello spettro della luce, il che significa che i normali filtri solari (che proteggono dalla luce ultravioletta) non funzionano. I filtri solari riflettenti a base di biossido di titanio o di ossido di zinco saranno più efficaci. L'uso di una crema abbronzante che contiene diidrossiacetone potrebbe bloccare la luce in una certa misura. Si dovrebbe evitare di danneggiare la pelle indossando vestiti protettivi come i guanti (preferibilmente bianchi in cotone), un cappello (idealmente teso o in stile Legione-Straniera), scarpe piuttosto che sandali e minimizzare l'esposizione al sole durante questo periodo. Le ferite o le vesciche rotte dovrebbero essere tenute pulite e qualsiasi infezione cutanea dovrebbe essere curata prontamente.
- **Reazioni ad altri farmaci:** A differenza degli altri tipi di porfiria, la PCT non causa crisi di porfiria acuta dovute ad altri farmaci. Sfortunatamente alcuni medici e farmacisti confondono la PCT con le "porfirie acute" e potrebbero suggerire di evitare alcuni farmaci. In generale, si può assumere qualsiasi medicina che la salute richieda.

10. Dove si possono ottenere maggiori informazioni sulla PCT?

Dato che la PCT è rara, la maggior parte dei medici di base avrà poca esperienza sulla patologia. Tuttavia, i dermatologi visitano molte persone con la PCT e potrebbero rivolgersi per un consiglio ad un centro specializzato in porfiria.

Se si è preoccupati per la probabilità di trasmettere la malattia ai propri figli (PCT familiare), ci si può rivolgere a un genetista o a un centro specializzato in porfiria per ottenere informazioni. Il contenuto di questo sito web si basa su un consenso concordato dai partner EPNET. Nonostante ci siano altre fonti di informazioni, la maggior parte delle quali sono su internet, queste non sono state validate da specialisti della porfiria. Molte forniscono dettagli su tutte le forme di porfiria.

Le associazioni di pazienti possono essere un buon punto di contatto per le informazioni, il networking e il supporto. I gruppi di pazienti con porfiria nei diversi 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 Febbraio 2021.

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