

# Congresso Regionale 2013 SIMEU Puglia

*Gallipoli, 24-25 Maggio 2013*

## **LE PORFIRIE IN PS: riconoscerle e trattarle**

***Dr. Claudio Carmine Guida***

***Centro Interregionale di Riferimento***

***per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia della Porfiria***

***Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS, San Giovanni Rotondo (Foggia)***

***Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi***

***Direttore: Filippo Aucella***

***Certificato ISO 9001:2008***





**Giorgio Guglielmo Federico di Hannover  
Re Giorgio III d'Inghilterra**

**(Londra, 4 giugno 1738 – Londra, 29 gennaio 1820)**

**King George III and acute porphyria**

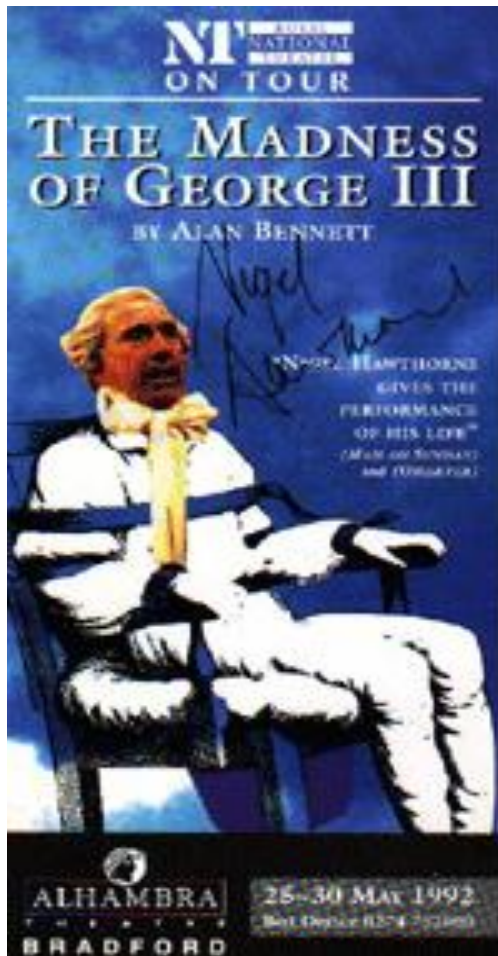
Hindmarsh JT

***Lancet 1997; 349: 364-5***

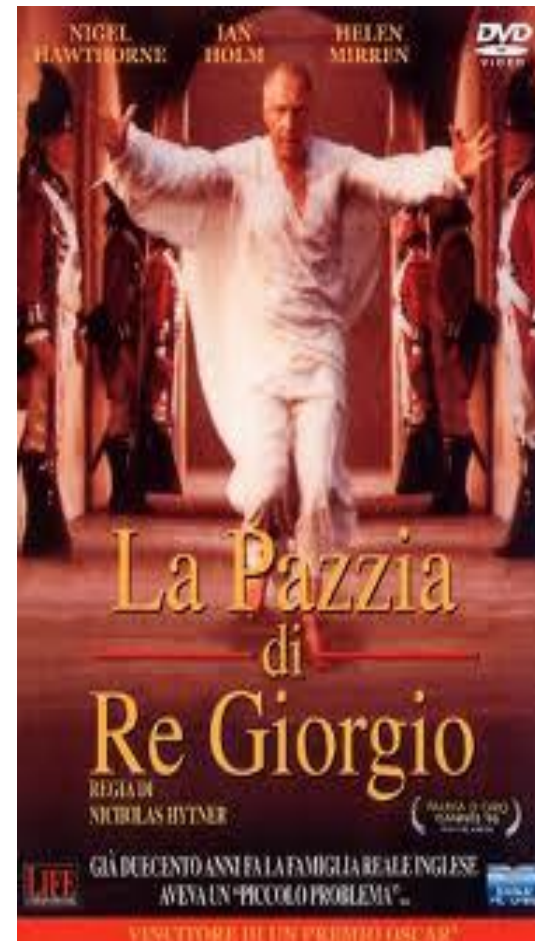
# Re Giorgio III d'Inghilterra 1738-1820

- sindrome bipolare
- crisi intestinali (vomito e costipazione)
- urine scure

*secondo il medico Sir George Baker*



*The Madness of George III*  
(Alan Bennet, 1991)



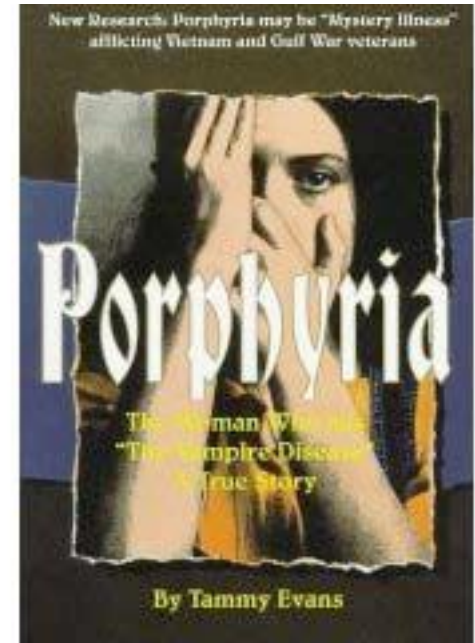
*La pazzia di Re Giorgio*  
(Nicholas Hytner, 1994)

**Estrema sensibilità alla luce**

**Anemia**

**Forte paralisi → catalessi**

**Bere sangue bovino o suino**



vampiri

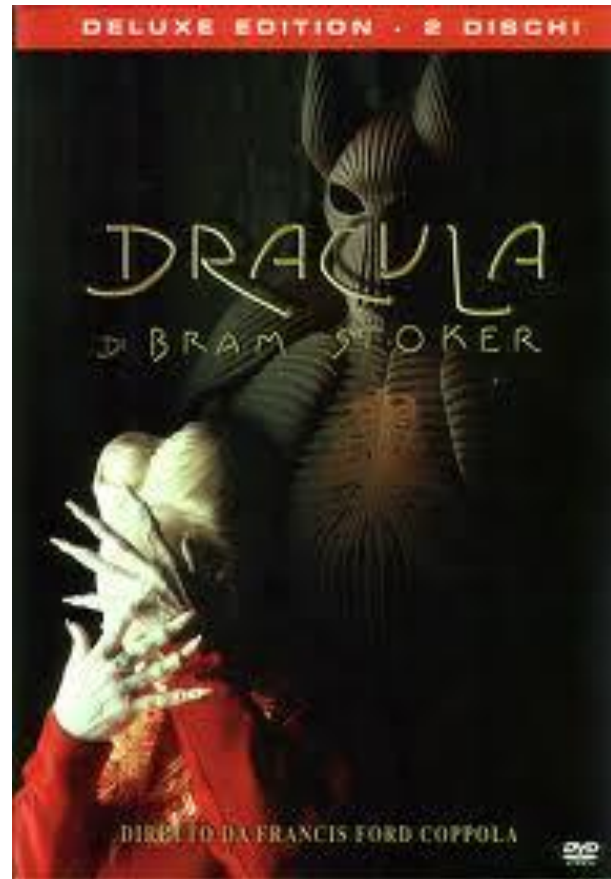
**Vampires**

Dunea G.

**BMJ 1999; 318: 135-6**



**Dracula (1897)**  
***Abraham Stoker* detto *Bram***  
**(Clontarf, 8 novembre 1847 –**  
**Londra, 20 aprile 1912)**



**Bram Stoker's Dracula**  
**(Francis Ford Coppola, 1992)**



***Twilight***  
**(Catherine Hardwicke, 2008)**



**Stephenie Morgan Meyer**  
**(Hartford, 24 dicembre 1973)**





**lupo mannaro**

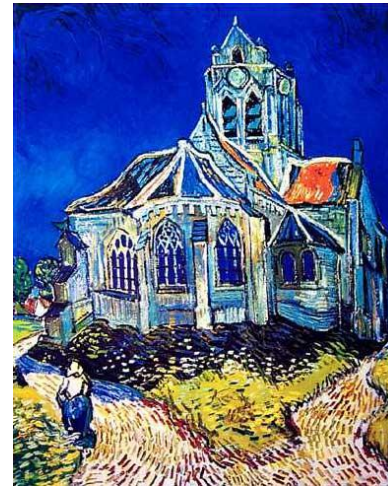
# Gb, il principe Carlo parente di Dracula?

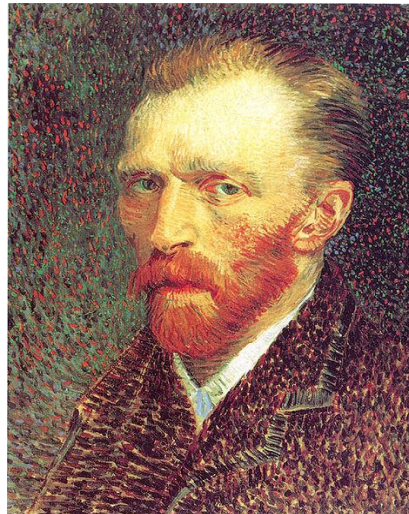
L'ente del turismo romeno sfrutta il presunto legame per attirare i turisti britannici



*“La Transilvania è nel mio sangue, la mia genealogia mostra che sono discendente di Vlad l’imperatore, perciò devo avere un qualche paletto in questo paese”.*

"Telegraph 06 novembre 2012"





**Vincent Willem Gogh**  
(Zundert, 30 marzo 1853 –  
Auvers-sur-Oise, 29 luglio 1893)

**Vincent Van Gogh: Chemicals, Crises and creativity**

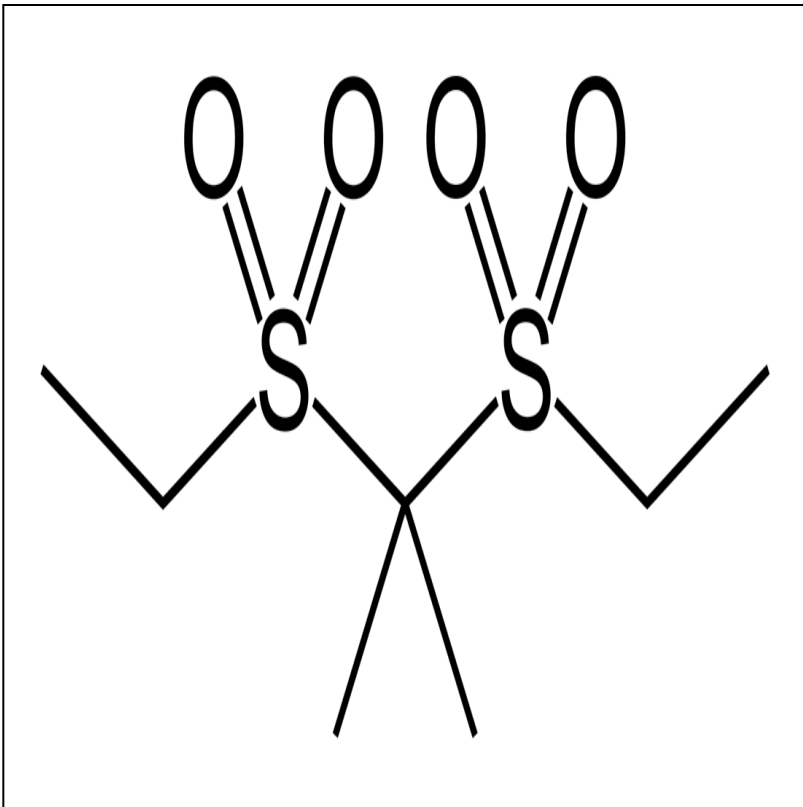
Pennanen MF

*JAMA 1993; 270: 1870-1*



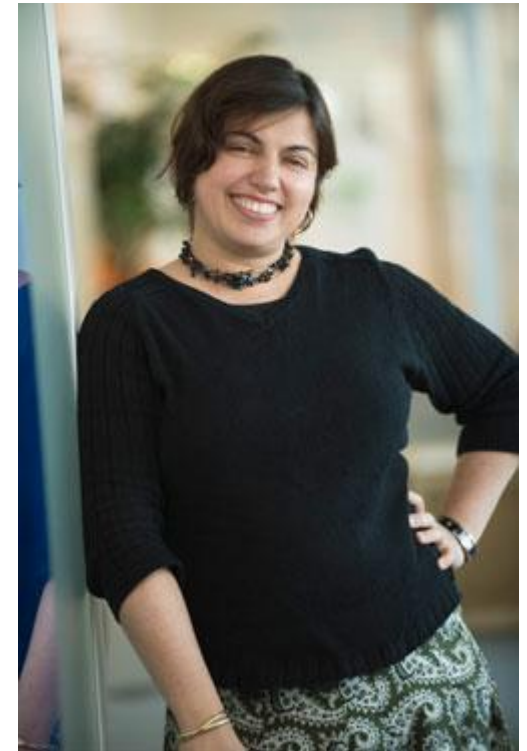
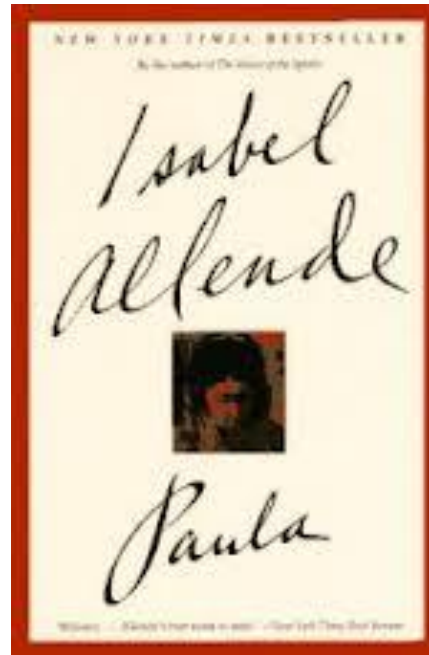
**Assenzio**

# Sulfonal®



*“Ascolta, Paula,  
ti voglio raccontare una storia, così quando  
ti sveglierai non ti sentirai tanto sperduta.”*

**(Isabel ALLENDE, 1995)**

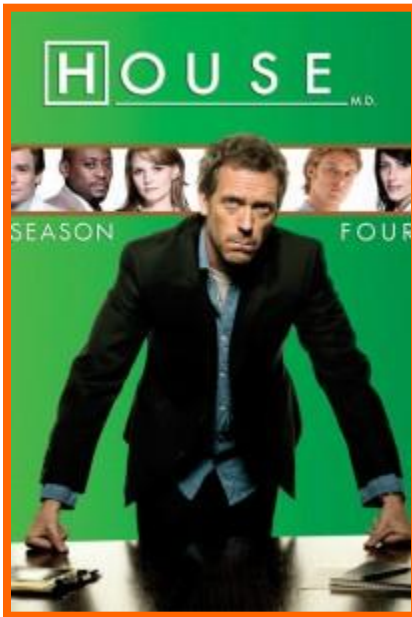


**Paula Frías Allende**  
**(1963 – 6 December 1992)**



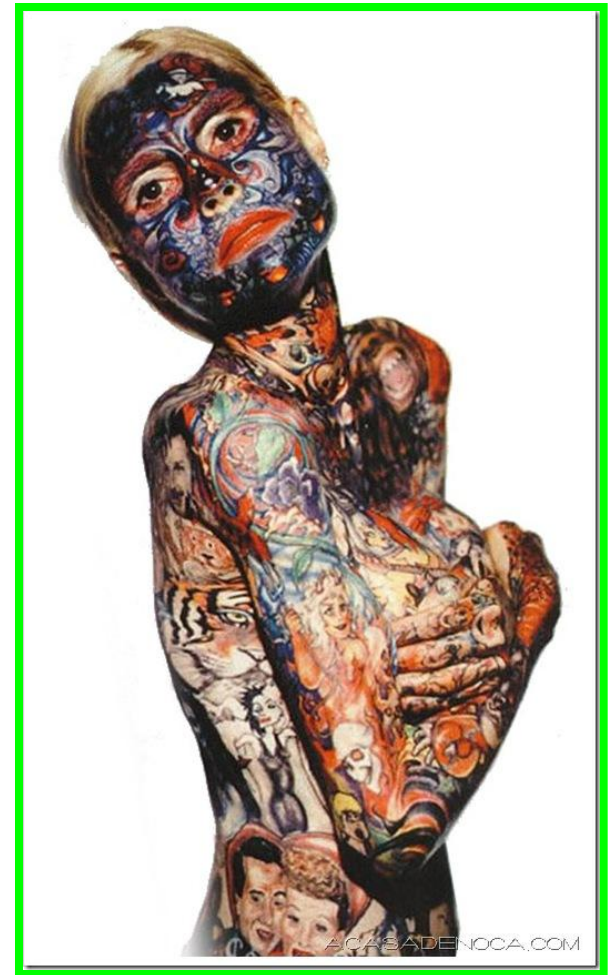


**Paula e Isabel Allende**



**Honeymoon**  
*Un uomo solo*  
(Episodio 22)  
trasmessa in Italia nel  
21 settembre 2005





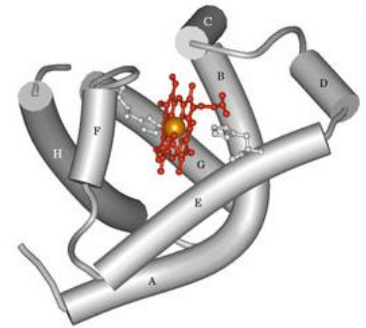
**Julie Gnuse**  
"illustrated lady"

# **PORFIRIE**

**condizioni morbose  
dovute a difetto nel  
metabolismo delle  
porfirine**

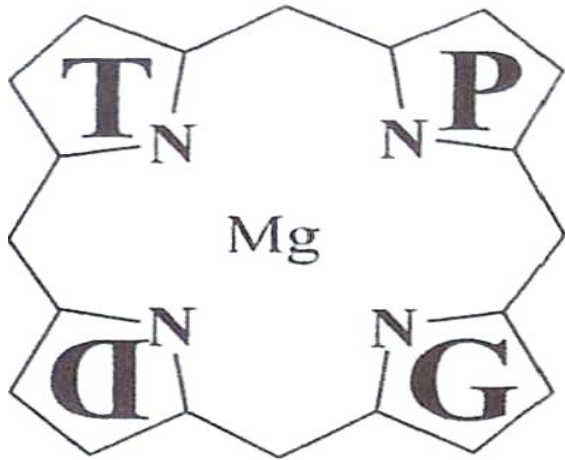
# PORFIRINE

dal greco *porfura*, cioè porpora

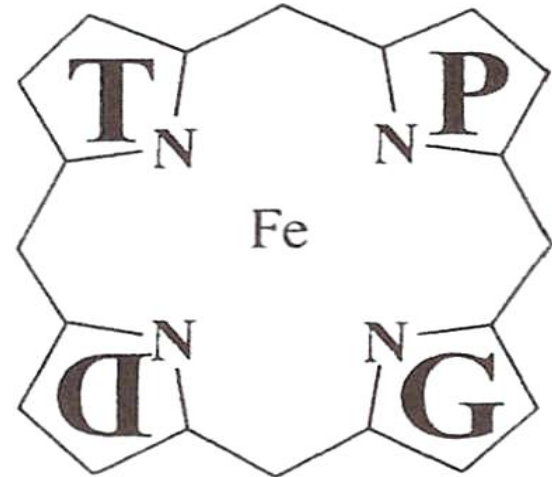


**composti ciclici  
presenti nelle specie  
vegetali ed animali**

# PORFIRINE



**magnesio**  
**nella specie vegetale**  
**(clorofilla)**



**ferro**  
**nella specie animale**  
**(eme)**

# PORFIRINE

precursori delle molecole finali che danno i colori a diversi elementi:

<b>verde</b> all'erba	(clorofilla)
<b>rosso</b> al sangue	(emoglobina)
<b>arancione</b> alle vitamine	(vitamina B12)
<b>giallo</b> ad alcuni batteri	(coenzima F430)

*“i pigmenti della vita”*

**Hans Fisher**

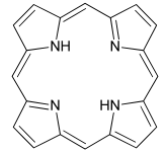
*premio Nobel per la chimica 1930*



## Hans Fischer

(Hochst am Main, 27 luglio 1881  
– Monaco di Baviera, 31 marzo  
1945)

1926: sintesi delle **porfirine**

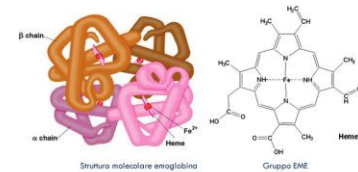


→→: scoperta **ematina** nel sangue

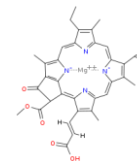
coloranti nella **bile** e nelle **foglie**

→→: sintesi di diverse quantità

1929: sintesi dell'**emoglobina**



1939: costituzione della **clorofilla**



1930: premio Nobel per la chimica

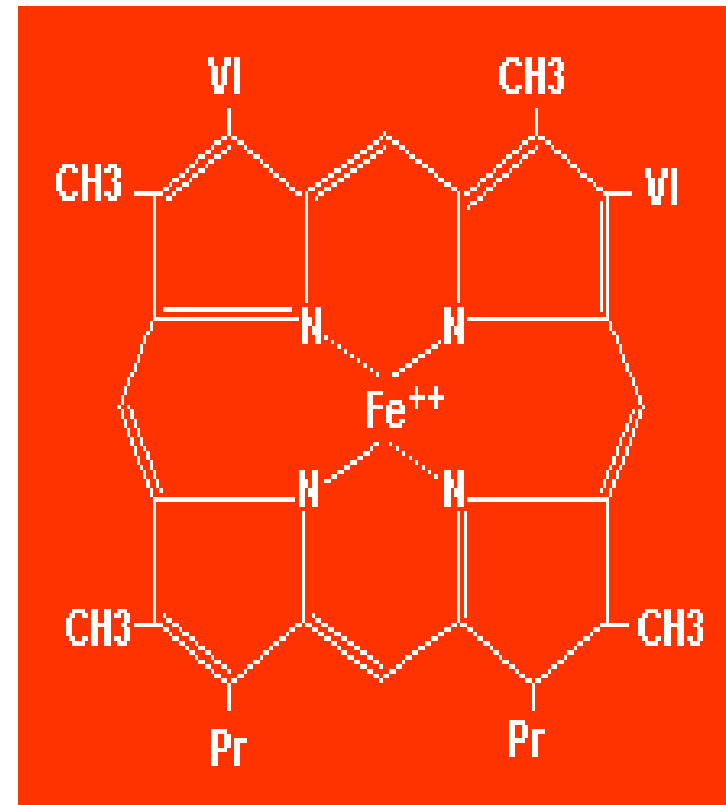




**Le porfirine sono  
intermedi  
obbligati nella  
biosintesi dell'eme**

# Eme

**molecola organica  
ciclica contenente  
un atomo di ferro  
che trasporta  
l'ossigeno nella  
emoglobina ed un  
elettrone nei  
citocromi**



# Eme

**Abbondante proteina rapidamente sintetizzata e degradata**

**Metabolizziamo da 6 a 7 g/die di Hb**

**Sintesi e catabolismo di eme rappresentano importante tappa del metabolismo e biochimica del corpo umano**

**La sintesi giornaliera dipende dalla quantità di aminoacidi disponibili in ogni individuo**

# Emoproteine

L'eme è il gruppo prostetico di un numero di emoproteine.

L'eme è necessario per:

- legare e trasportare l'ossigeno (emoglobina e mioglobina)
- trasportare elettroni (citocromi)
- funzioni ossido-riduttive (citocromo P450)
- attivare il perossido d'ossigeno (perossidasi)
- decomporre il perossido d'ossigeno (catalasi)
- ossidare il triptofano (triptofano pirrolasi)
- cofattori nella ossidazione delle prostaglandine (prostaglandin-end. sint.)
- produrre GMP ciclico (guanilato-ciclastasi solubile)

**La regolazione della biosintesi dell'EME è diversa nei differenti tessuti.**

# La biosintesi dell'eme

**EME**

```
graph TD; EME[EME] --> A[sistema eritroide  
85%]; EME --> B[fegato  
14%]; EME --> C[altri tessuti  
1%];
```

sistema eritroide

**85%**

fegato

**14%**

altri tessuti

**1%**

# La biosintesi dell'eme

sistema eritroide

**85%**

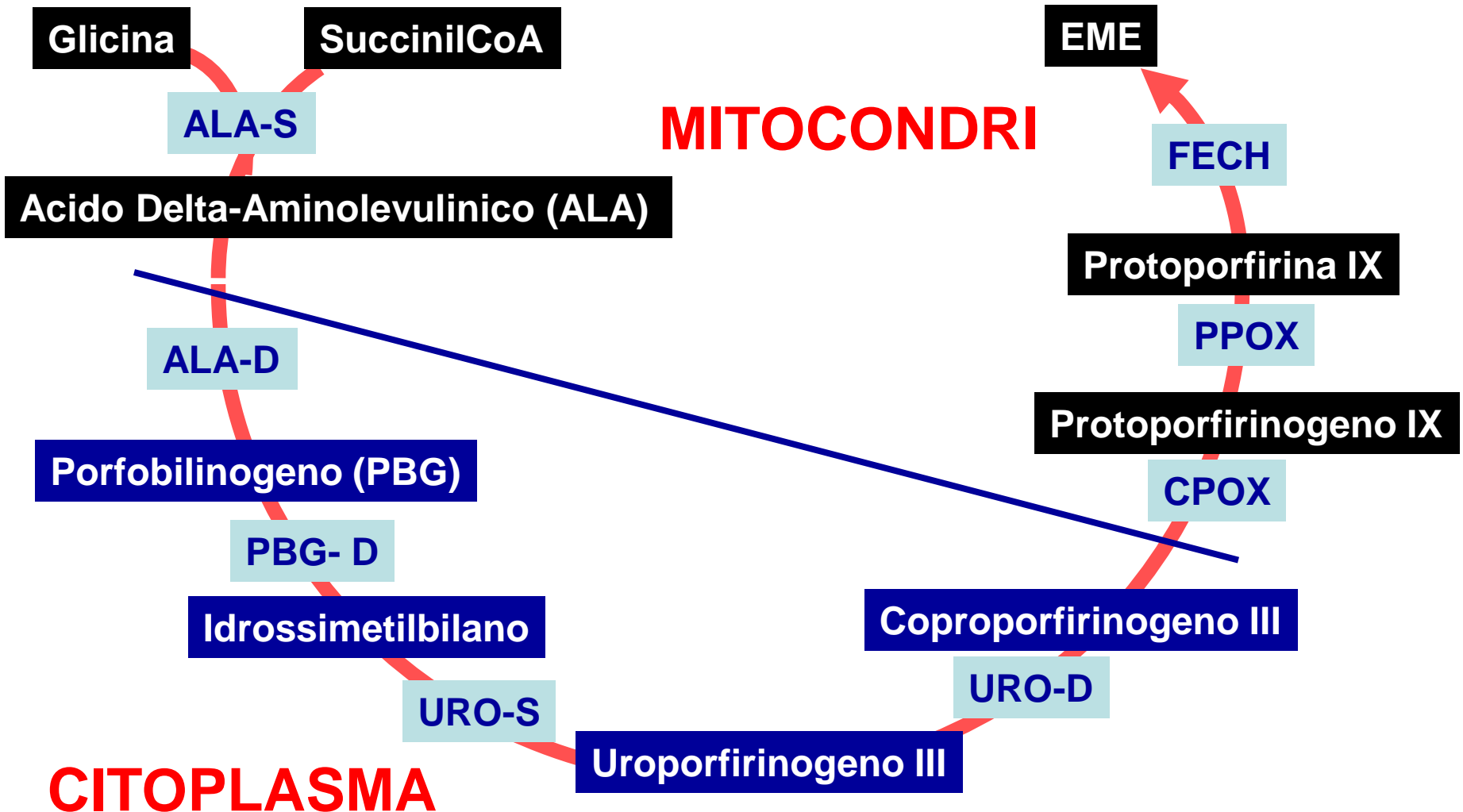
Produzione di eme pari a quella di globina

fegato

**14%**

Produzione di eme variabile  
(dipende dalle necessità metaboliche)

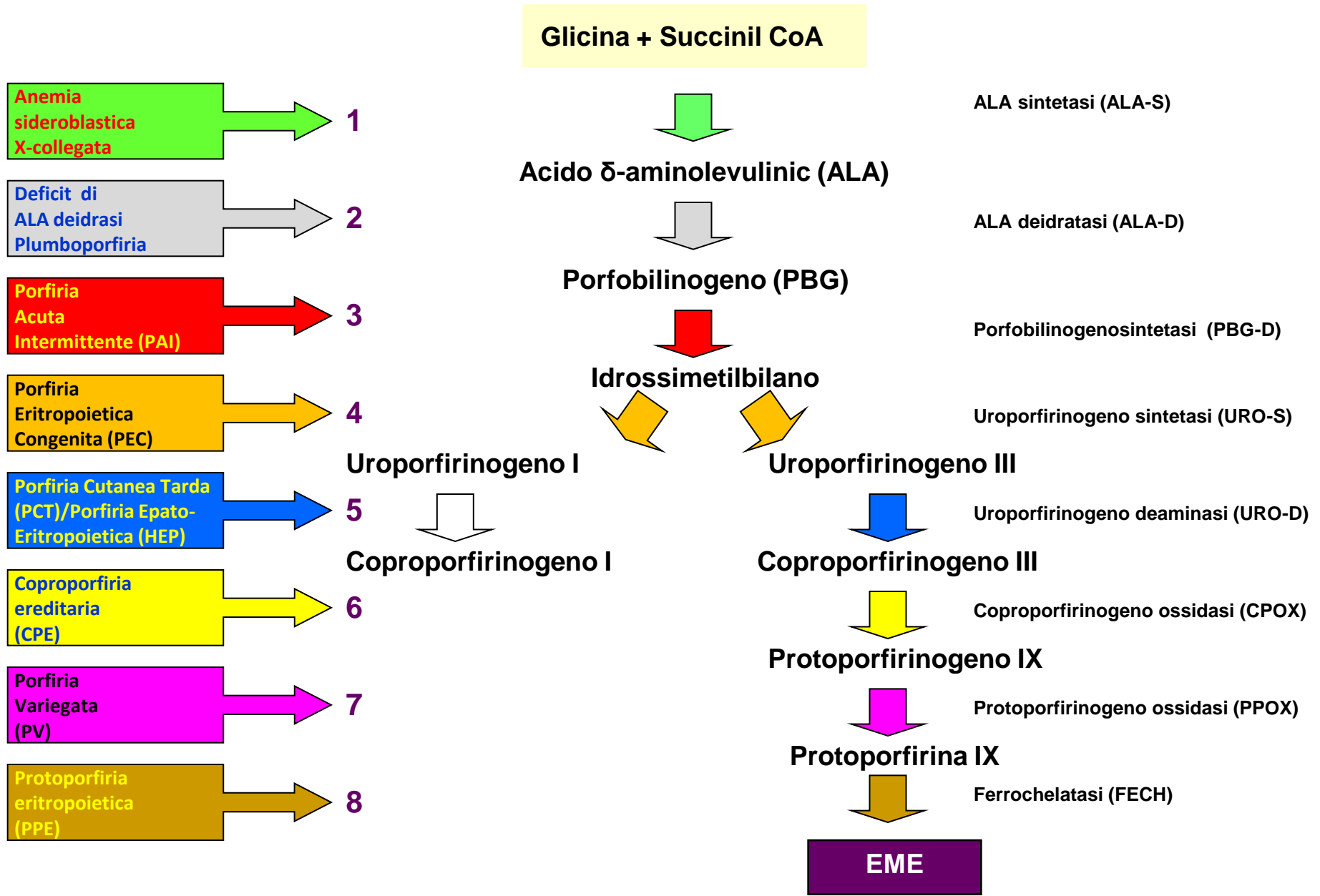
# Biosintesi dell'eme





**PORFIRIA**

**ENZIMA**

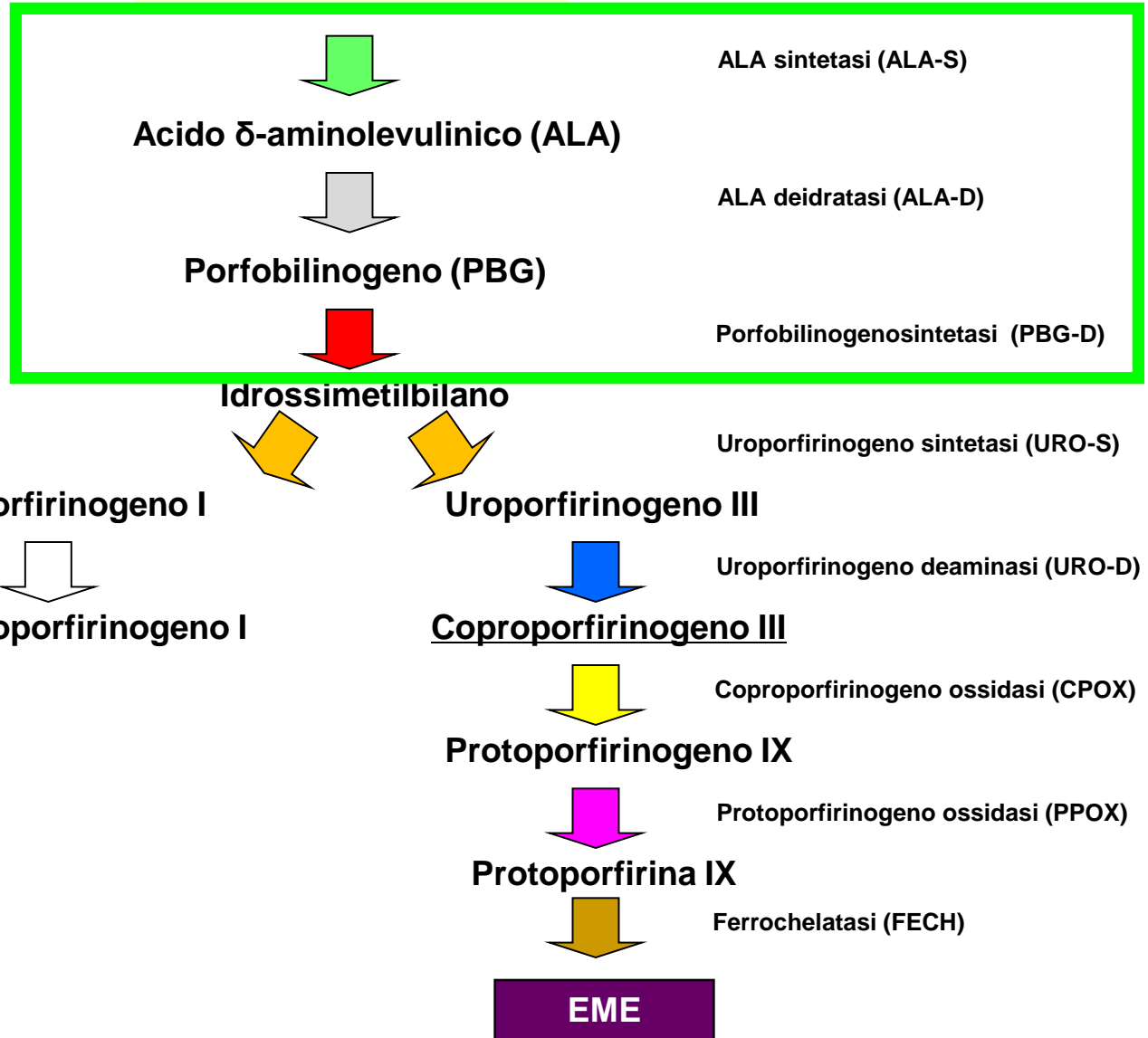


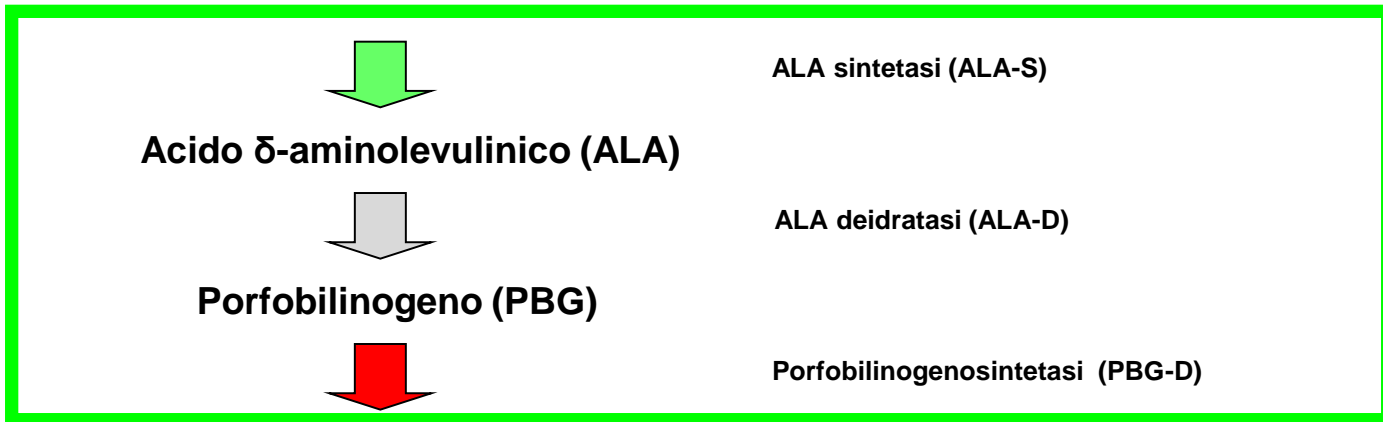
**PORFIRIA**

**ENZIMA**

**Glicina + Succinil CoA**

- Anemia sideroblastica X-collegata** → 1
- Deficit di ALA deidrase Plumboporfiria** → 2
- Porfira Acuta Intermittente (PAI)** → 3
- Porfira Eritropoietica Congenita (PEC)** → 4
- Porfira Cutanea Tarda (PCT)/Porfira Epato-Eritropoietica (HEP)** → 5
- Coproporfiria ereditaria (CPE)** → 6
- Porfira Variegata (PV)** → 7
- Protoporfiria eritropoietica (PPE)** → 8





**ALA e PBG** precursori neurotossici



**accumulo**



**attacchi acuti di malattia**

**PORFIRIA**

**ENZIMA**

Glicina + Succinil CoA

Anemia sideroblastica X-collegata

Deficit di ALA deidrasi Plumboporfiria

Porfirie Acuta Intermittente (PAI)

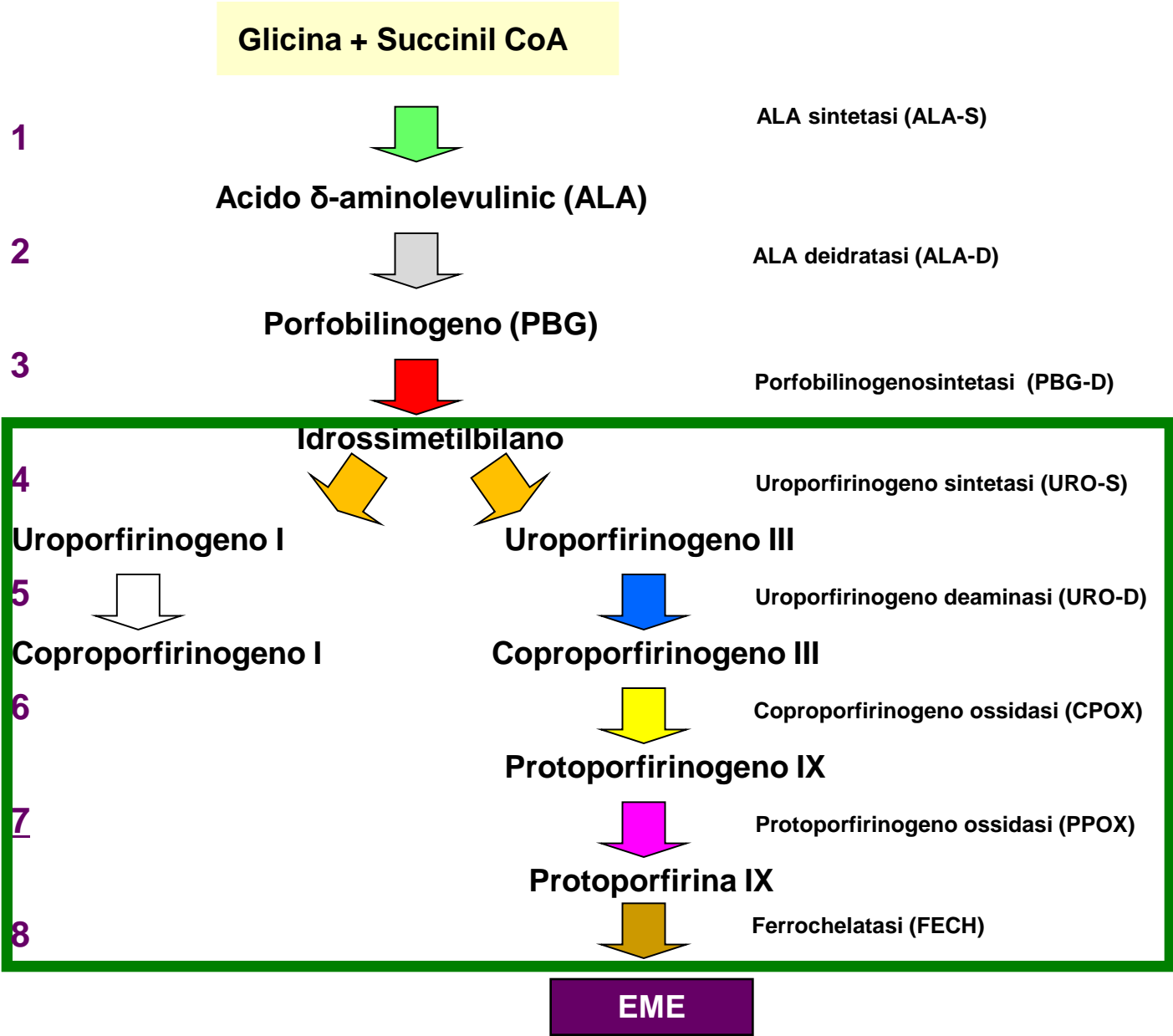
Porfirie Eritropoietica Congenita (PEC)

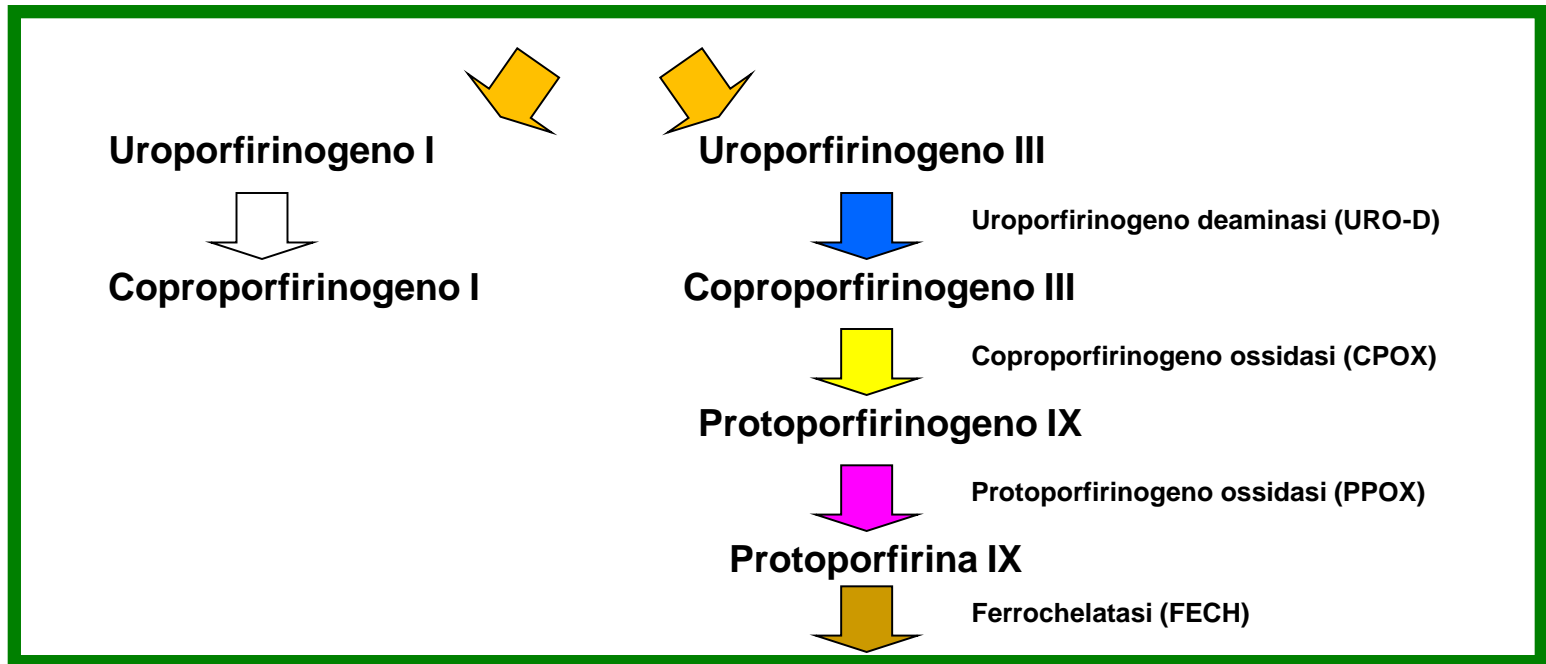
Porfirie Cutanea Tarda (PCT)/Porfirie Epato-Eritropoietica (HEP)

Coproporfirie ereditaria (CPE)

Porfirie Variegata (PV)

Protoporfirie eritropoietica (PPE)





## **Porfirine** sostanze fotoattive



**accumulo**



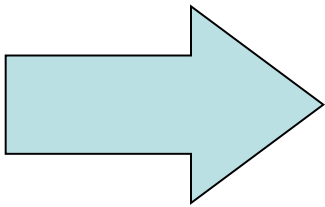
**localizzazioni cutanee**

# PORFIRINE

Le porfirine differiscono per i sostituenti laterali:

a) Uroporfirine: gruppi acetato e propionato

b) Coproporfirine: gruppi metilici e propionato



**4 ISOMERI (I – II – III – IV)**

(da posizione dell'atomo di carbonio sostituito)

II e IV: non riscontrate (*molecole teoriche*)

I e III: presenti in natura (*importanti per l'uomo*)

# ***DUAL PORFIRIA***

deficit concomitante di  
uroporfirinogeno decarbossilasi (**UROD**)  
e protoporfirinogeno ossidasi (**PPOX**)

# ***CHESTER PORFIRIA***

deficit concomitante di  
porfobilinogeno deaminasi (**PBGD**)  
e rotoporfirinogeno ossidasi (**PPOX**)

# Prevalenza della porfiria

- 1/50000 Scozia
- 1/3000 Francia (donatori di sangue)
- 1/1000 Svezia
- 1/500 Finlandia (donatori di sangue)
- 1/1.000 popolazione bianca del Sud Africa per la P. V. (> PCT nei negri Bantù)

*prevalenza della forma sintomatica molto più elevata negli istituti psichiatrici.*



# Prevalenza della porfiria

**I Quaderni di Orphanet**

*Collezione Malattie Rare*

**Prevalenza delle malattie rare:**

**Maggio 2012 Numero 1**

**Porfiria intermittente acuta 10,1**

**Prevalenza stimata (/100 000)**

**[www.orphanet.it](http://www.orphanet.it)**

<b>Numero ORPHA</b>	<b>Malattia o gruppo di malattie</b>	<b>Prevalenza stimata (/100 000)</b>	<b>Numero di casi o famiglie pubblicati</b>
<b>101330</b>	<b>Porfiria cutanea tarda (PCT)</b>	<b>4</b>	
<b>95161</b>	<b>Porfiria epatica cronica</b>	<b>1.5</b>	
<b>95159</b>	<b>Porfiria epato-eritropoietica (HEP)</b>		<b>&lt; 40 casi</b>
<b>79277</b>	<b>Porfiria eritropoietica congenita</b>		<b>&gt; 200 casi</b>
<b>79276</b>	<b>Porfiria acuta intermittente</b>	<b>10.1</b>	

# Laboratorio

# Prospetto analisi cliniche eseguite

**URINE:** Test qualitativo di Watson-Schwartz  
Dosaggio quantitativo di ALA, PBG e porfirine totali

**SANGUE:** Analisi spettrofluorimetrica delle porfirine plasmatiche

**Separazione cromatografica in HPLC di porfirine in urine e feci**

**Determinazione difetto enzimatico**

**ANALISI DNA/RNA:**

- Gene ala-deidrasi (ALAD)
- Gene porfobilinogeno deaminasi (PBGD)
- Gene uroporfirinogeno decarbossilasi (UROD)
- Gene coproporfirinogeno ossidasi (CPOX)
- Gene protoporfirinogeno ossidasi (PPOX)
- Gene uroporfirinogeno cosintasi (UROS)
- Gene ferrochelatasi (FECH)

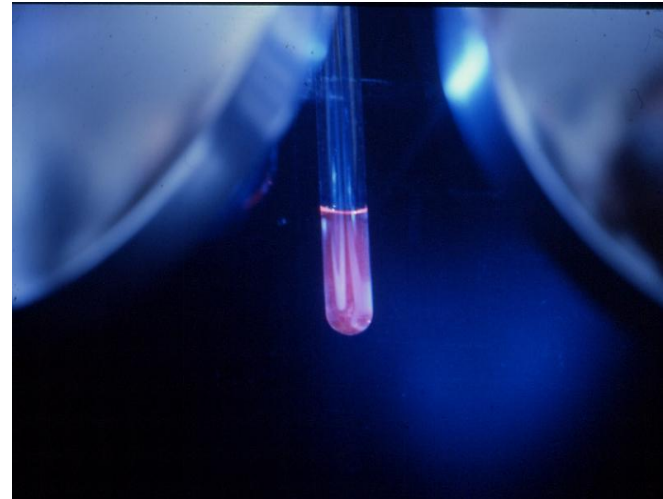
# Aspetto macroscopico delle urine

---

**Il colore rosso scuro (porto) che converte a nero nel giro di qualche ora.**

**La presenza di urine colorate suggerisce la diagnosi, ma l'assenza non la nega.**

# Urine rosse fluorescenti





# Diagnosi biochimica (1)

- **ALA, PBG nelle urine**  
→ attacco acuto di porfiria epatica
- **Porfirine nelle urine, feci e plasma**  
→ tipo di porfiria acuta epatica  
→ orientamento diagnosi enzimatica



# Diagnosi biochimica (1)

## ALA e PBG nelle urine estemporanee

- **Acido Delta-Aminolevulinico (ALA)**  
range: 0 – 5.0 mg/gcru
- **Porfobilinogeno (PBG)**  
range: 0 – 2.0 mg/L

## Porfirine totali urine 24 ore

- **Porfirine totali (PT)**  
range: 50-200 mcg/24h

*tutti su urine non esposte alla luce*

# Diagnosi biochimica (2)

## ■ Specifico difetto enzimatico della sintesi dell'eme

- conferma tipo di porfiria
  - identificazione di portatori asintomatici in indagini familiari

*(approccio probabilistico)*

# Diagnosi biochimica (3)

<b>Porfirie</b>	<b>Picco plasmatico (nm)</b>
<b>PAI</b>	<b>618-620</b>
<b>CPE</b>	<b>618-620</b>
<b>PV</b>	<b>624-627</b>
<b>PCT</b>	<b>618-620</b>
<b>PPE</b>	<b>630-634</b>
<b>X-linked dominant protoporphyria</b>	<b>630-634</b>
<b>PEC</b>	<b>615-618</b>
<b>PEE</b>	<b>618-620</b>

# Diagnosi biochimica (4)

## Enzimi eritrocitari

attività enzimatica della PBG deaminasi

(VN: 72-180 pmol/h/mgHb)

# Genetica

PORFIRIA	GENE	CROMOSOMA	TRASMISSIONE EREDITARIA
Plumboporfiria (Deficit di ALA-D)	ALA-D	9q34	A.R.
Porfirie Acute Intermittente	PBG-D	11q23.3	A.D.
Porfirie Eritropoietica Congenita	URO-S	10q26.1-q26.2	A.R.
Porfirie Cutanea Tarda	URO-D	1p34.1	variabile
Porfirie Epato Eritropoietica	URO-D	1p34.1	variabile
Coproporfirie Ereditaria	CPOX	3q11.2-q12.1	A.D.
Porfirie Variegata	PPOX	1q23.3	A.D.
Protoporfirie Eritropoietica	FECH	18q21.31	A.D.

A.D. 

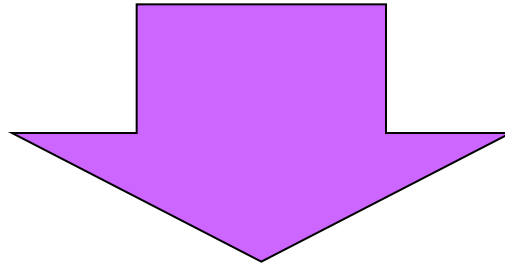
Trasmissione autosomica dominante

A.R. 

Trasmissione autosomica recessiva

# Diagnosi biochimica

*(approccio probabilistico)*

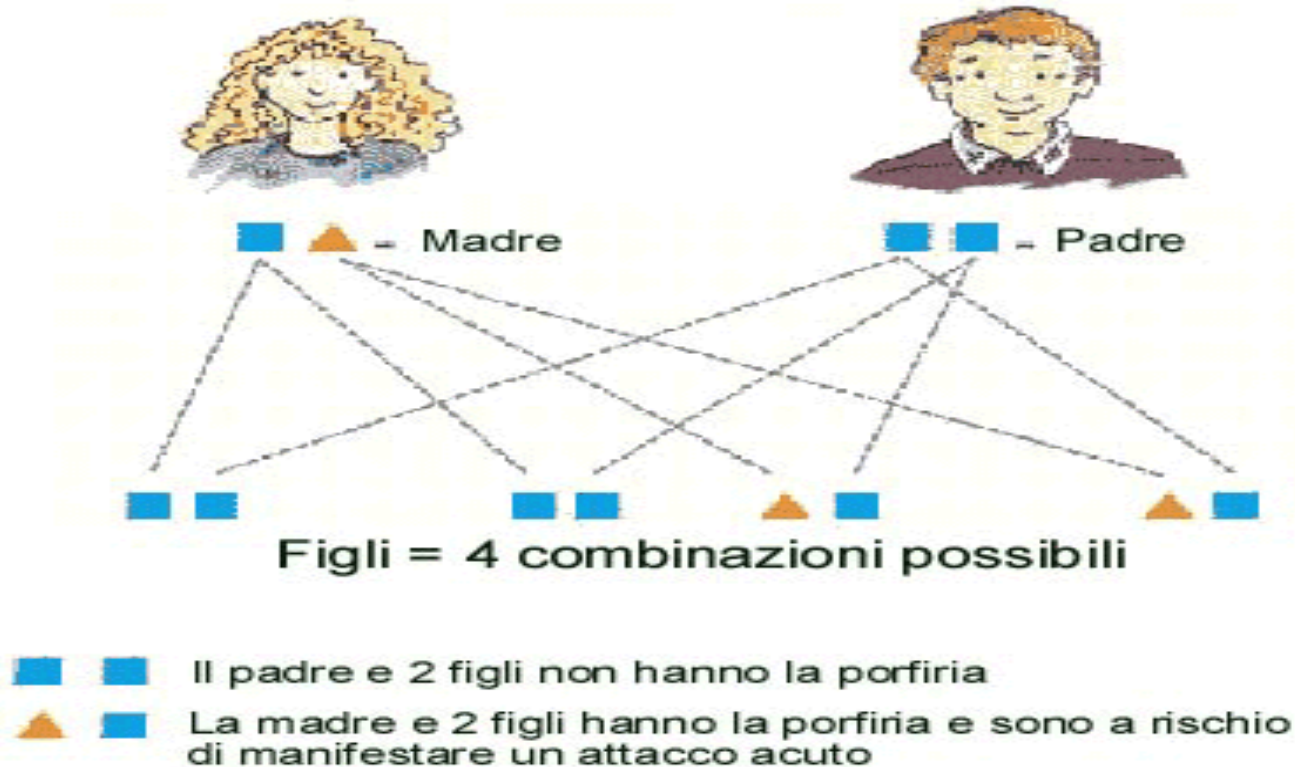


# Diagnosi genetica

## **Analisi DNA: diagnosi molecolare**

- identificazione di portatori asintomatici in indagini familiari (*diagnosi certa*)
- identificazione di specifica mutazione familiare

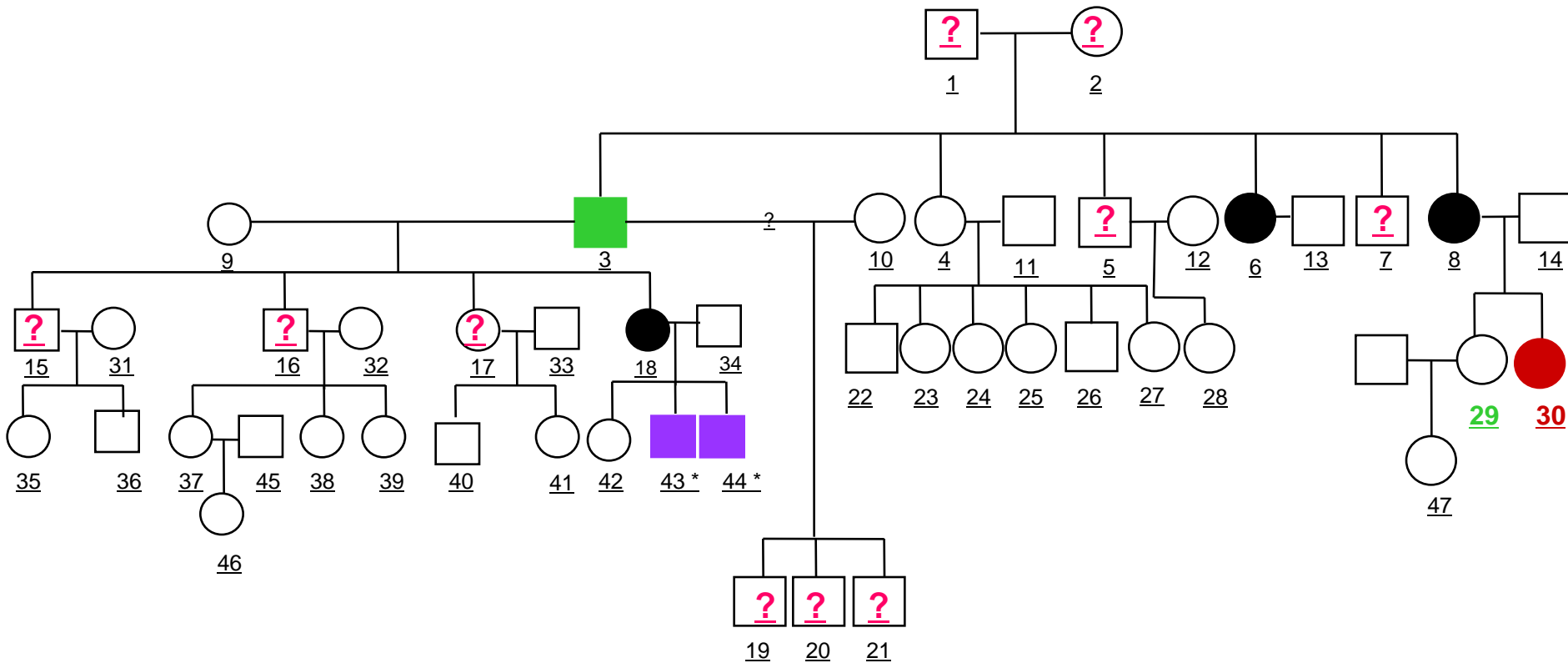
## Come si eredita una porfiria acuta?



Questo è un esempio dell'ereditarietà autosomica dominante.

In questo diagramma la mamma è affetta da porfiria. È portatrice di un gene sano e di un gene alterato (mutato). Ovviamente, in un'altra famiglia il portatore potrebbe essere il padre. In tutti e due i casi, la probabilità per ognuno dei figli di ereditare la porfiria è del 50%.

# Importanza della diagnosi molecolare



La diagnosi molecolare di porfiria consente di identificare a livello genetico la presenza di soggetti a rischio di sviluppare la malattia e proporre, nei casi in cui è possibile, delle norme che possano ridurre o annullare le cause scatenanti.



# Importanza della diagnosi clinica

---



**Non sempre è possibile identificare il difetto molecolare che causa la porfiria poiché alcune mutazioni sono localizzate in aree del genoma sconosciute o poco analizzate.**

**Grazie ad una corretta diagnosi clinica è possibile offrire ai pazienti affetti da porfiria le cure adeguate e le informazioni necessarie ed utili per condurre una vita normale.**

# PORFIRIA

*in condizioni normali :*

non si ha accumulo di precursori intermedi (cinetiche dei 7 enzimi coinvolti correlate e controllate)

# PORFIRIA

*in corso di difetto enzimatico :*

→ ridotta sintesi di EME →  
abolizione feed-back negativo →  
iperattività ALA-s

***stimolata produzione di EME e  
accumulo di prodotti intermedi***

**Le manifestazioni cliniche della malattia dipendono, a loro volta proprio dalla sede del blocco e dal tipo di sostanze accumulate:**

- ***Blocco enzimatico precoce***  
**(si accumulano ALA e PBG)**
- ***Blocco enzimatico tardivo***  
**(si accumulano le porfirine)**

***Blocco enzimatico precoce***

**si accumulano ALA e PBG**

# ***Danno neurologico***

***azione neurotossica  
diretta di metaboliti accumulati***

***e/o***

***effetto neurolesivo  
di deficit di emoproteine dovuta  
a difettosa sintesi di EME***

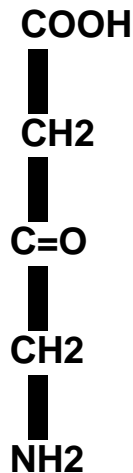
# ***Danno neurologico (1)***

**ALA (più di PBG e porfirine)  
sostanza direttamente  
neurotossica a causa delle  
similitudini strutturali con  
neurotrasmettitori tipo GABA**

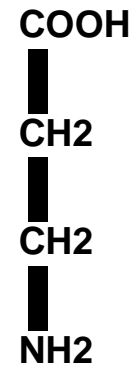
# Neutossicità dell'ALA

Affinità strutturali tra la molecola di ALA e quella del neurotrasmettitore GABA

ALA

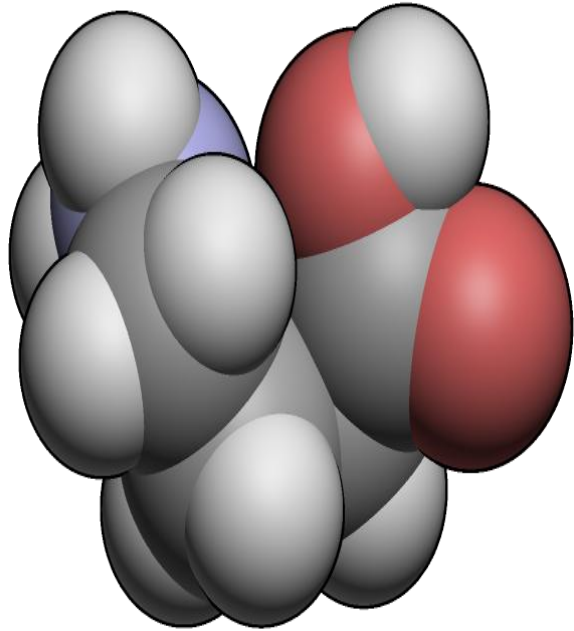


GABA



ALA può agire come parziale agonista del GABA in vitro e ciò può spiegare le alterazioni del SNC





Acido  $\gamma$ -amminobutirrico  
(GABA)

**Responsabile regolazione**

**a) eccitabilità neuronale in  
tutto il sistema nervoso**

**b) regolazione del tono  
muscolare**

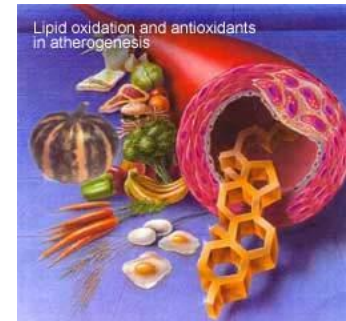
# ***Danno neurologico (2)***

**Derivati anomali di ALA e PBG  
sono neurotossici**

**es:**            ***radicali liberi***

***idrossi-emopirrolina***

***porfobilina***



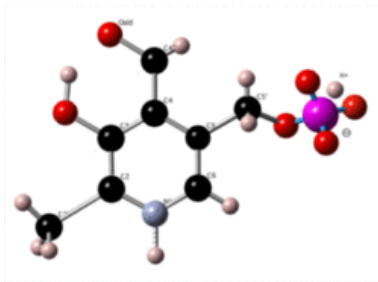
# ***Danno neurologico (3)***

Deficit relativo di EME nel fegato e tessuto nervoso

*riduce*

produzione e funzione locale di **emoproteine** con deplezione di substrati essenziali o cofattori:

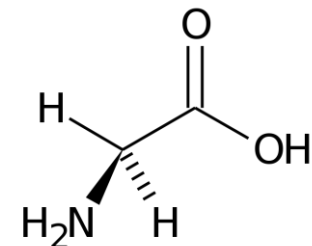
**piridossalfosfato**



**zinco**



**glicina**



# ***Danno neurologico (4)***

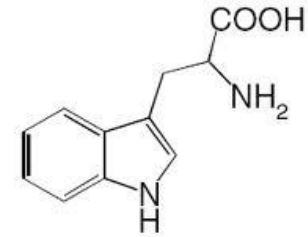
Tra le emoproteine carenti vi è la ***triptofano***

***pirrolasi*** il cui deficit determina aumento di

**triptofano (neurotossico)**

e blocco della sua

conversione a **melatonina**



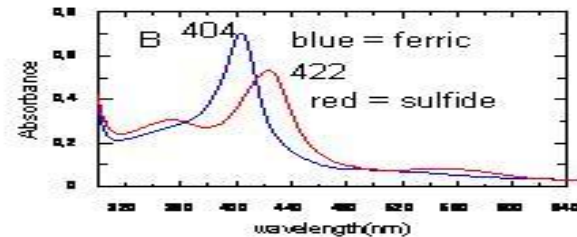
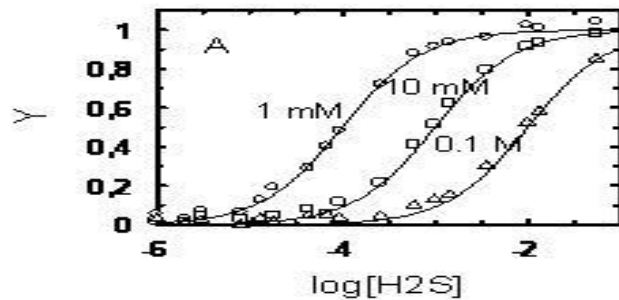
***Blocco enzimatico tardivo***

**si accumulano porfirine**

**Si hanno manifestazioni cutanee nelle regioni esposte alla luce solare in quanto le sostanze accumulate si ossidano tutte a porfirine con effetto fotodinamico.**

# *Danno cutaneo (1)*

Le porfirine assorbono luce di lunghezza d'onda oltre il visibile (banda Soret: 400-410 nm)



## ***Danno cutaneo (2)***

**La foto eccitazione produce energia sotto forma di fluorescenza:**

- generazione di radicali liberi dell'ossigeno**
- attivazione del complemento → liberazione di proteasi**
- attività chemiotattica con produzione di altre specie reattive dell'ossigeno**



# ***Danno cutaneo (3)***

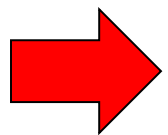
**Si ottiene interruzione della giunzione dermo-epidermica:**

- **fragilità cutanea**
- **formazione di bolle, vescicole e alterazioni sclerodermiche**  
***(sintesi di collagene da parte dei fibroblasti locali)***

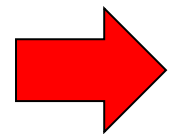
## ***Danno cutaneo (4)***

**Uroporfirine responsabili comparsa  
bruciore intenso, piaghe ed erosioni  
dopo esposizione al sole**

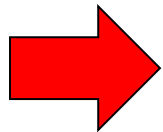
**Compaiono *bruciore* e *prurito* poi *edema*  
*rosso-violaceo* e *lesioni vescico-bollose***



**erosioni ed ulcerazioni necrotiche**



**croste ematiche**



**chiazze atrofico-cicatriziali**

## ***Danno cutaneo (5)***

**La bolla è sottoepidermica;**

**il fondo è costituito da derma papillare al cui interno si trovano fasci di collagene**

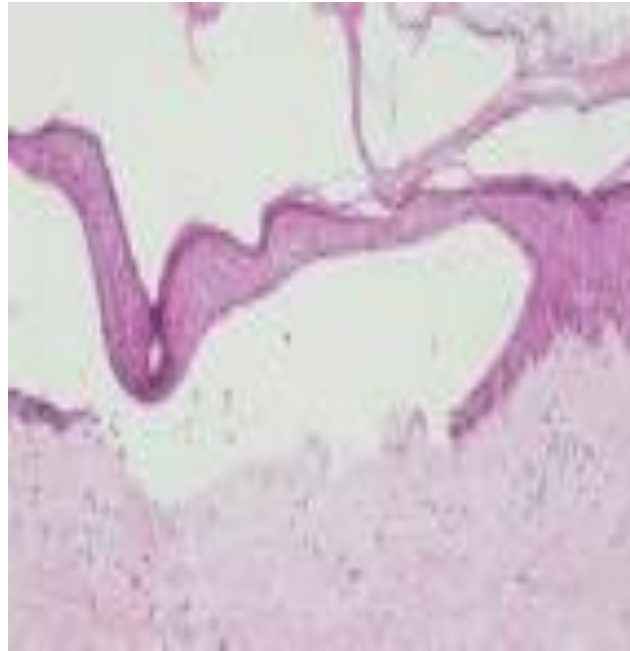
# ***Danno cutaneo (6)***

**I vasi sono circondati da manicotto di sostanza eosinofila e cellule infiammatorie infiltranti**

**IMF: IgM**

**ME: presenza di corpi definiti**

**“caterpillar” (eosinofili, PAS positivi)  
lungo la giunzione derma-epidermide**



**caterpillar body**

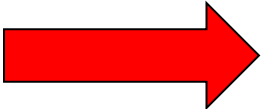
# ***Eterogeneità del danno (1)***

**caratterizzazione di enzimi e composti intermedi della biosintesi dell'EME**

- ***identificazione geni codificanti per questi enzimi***
  - ***identificazione difetti molecolari responsabili delle carenze enzimatiche***
-

# ***Eterogeneità del danno (2)***

**Ci sono porfirie in cui il difetto si esprime prevalentemente**

 **nella sintesi dell'EME  
all'interno delle cellule epatiche**

**Ci sono altre porfirie in cui il difetto si esprime**

 **nella sintesi dell'EME a livello dei  
precursori eritroidi del midollo osseo**

# ***Eterogeneità del danno (3)***

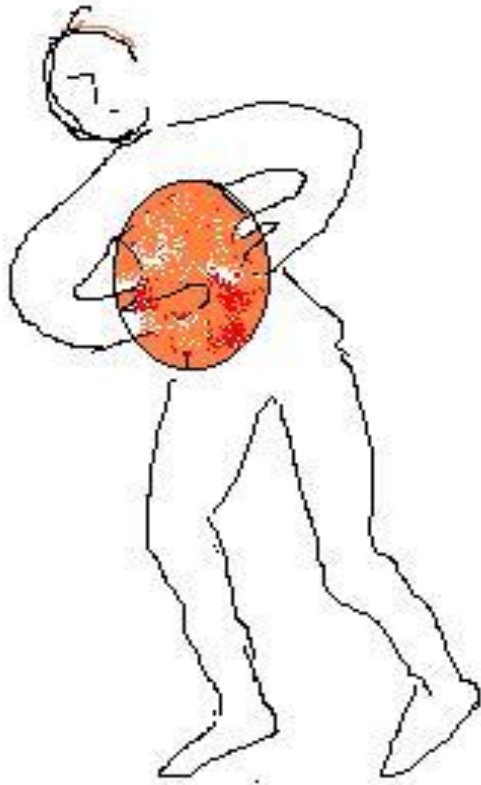
**Due concetti da sottolineare:**

- **Difetto genetico parziale (difetto totale nel produrre emoproteine incompatibile con la vita)**
- **Esistono forme di sovrapposizione con manifestazioni riconducibili a vari difetti in tessuti diversi**



# Quadri clinici

**Quante volte  
è stata sospettata  
una porfiria?**

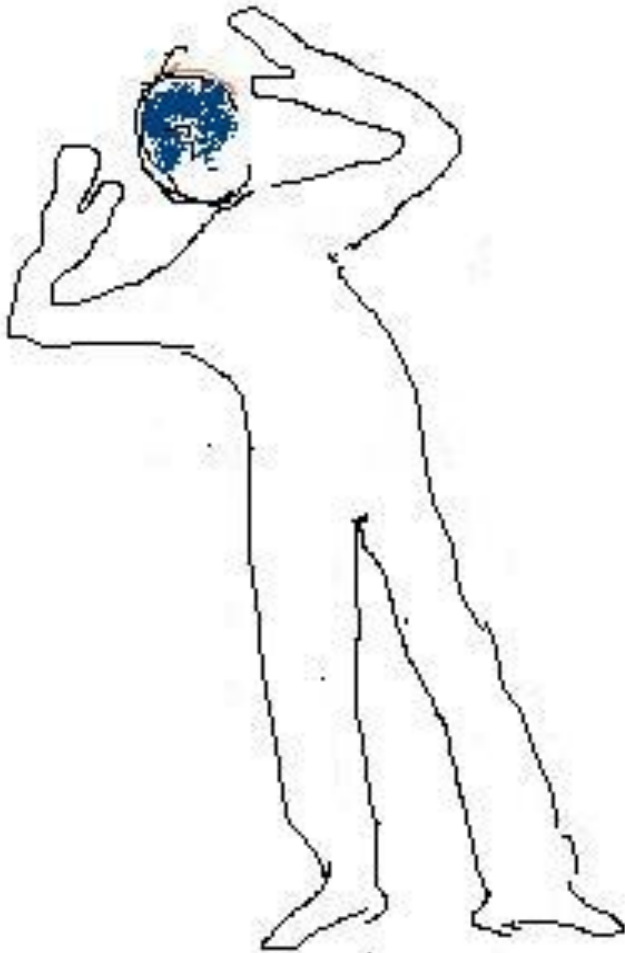


- **dolore addominale**
- **vomito**
- **costipazione**

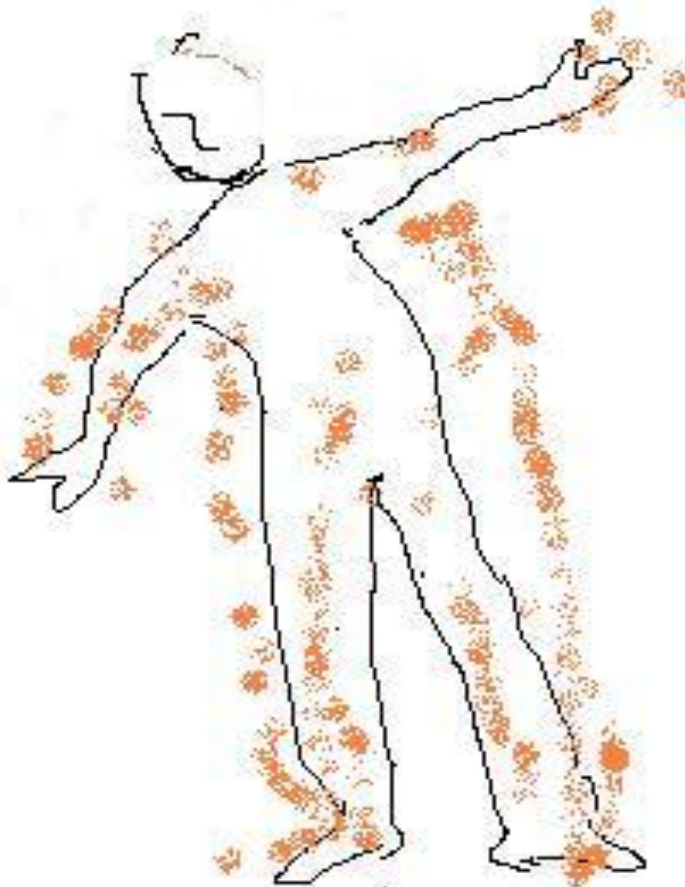


## **Complicanze neurologiche:**

- **neuropatie periferiche**
- **paralisi**
- **tachicardia**
- **ipertensione**



- **ansia**
- **irritabilità**
- **depressione**
- **delirio**
- **sintomatologia psichiatrica**



- **idiosincrasia ai farmaci**
- **fotosensibilità**
- **ritenzione urinaria**
- **iposodiemia**

# Classificazione

# Le principali porfirie umane

A seconda del tessuto nel quale il disturbo metabolico predomina, i 7 tipi di porfiria possono essere suddivisi in 2 gruppi:

- **Porfirie epatiche**
- **Porfirie eritropoietiche**



# Principali porfirie umane

## ❖ PORFIRIE EPATICHE

- Plumboporfiria (deficit di ALA-D)
- Porfiria Acuta Intermittente
- Coproporfiria Ereditaria
- Porfiria Variegata
- Porfiria Cutanea

} ACUTE

## ❖ PORFIRIE ERITROPOIETICHE

- Porfiria Eritropoietica Congenita
- Protoporfiria Eritropoietica

MALATTIA	ENZIMA DEFICITARIO	CROMOSOMA	ATTIVITA' ENZIMATICA NEGLI ETEROZIGOTI	TESSUTO/ORGANO IN CUI IL DIFETTO E' PREVALENTE	SINTOMI	TRASMISSIONE
Plumboporfiria (Deficit ALA-D)	ALA-D	9	< 41%	Fegato	Neuro viscerali	AR
Porfiria Acuta Intermittente	PBG-D	11	50%	Fegato	Neuro viscerali	AD
Malattia di Gunther	URO III-S	10	50%	Midollo eritropoietico	Cutanei ematologici	AR
Porfiria Cutanea Tarda	URO-D	1	50%	Fegato	Cutanei	Variabile
Coproporfiria ereditaria	COPROX	3	50%	Fegato	Neuro viscerali	AD
Porfiria Variegata	PROTOX	1	50%	Fegato	Neuro viscerali	AD
Protoporfiria eritrocitaria	FECH	18	20-50%	Midollo eritropoietico/ fegato	Cutanei	AD

## Caratteristiche genetiche, biochimiche e cliniche delle porfirie

ABBREVIAZIONI: AR = Autosomico Recessivo. AD = Autosomico Dominante

# Le porfirie epatiche

*Ereditarietà a carattere dominante*

Si suddividono in due gruppi:

1. con sintomi clinici acuti
2. con segni cutanei

# Le porfirie acute

- Porfiria da deficit di ALA-D (ALADP)
  - Porfiria acuta intermittente (PAI)
  - Coproporfiria ereditaria (HCP)
  - Porfiria Variegata (PV)
- Dolore addominale
  - Sintomi neurologici
  - Disturbi psichiatrici

# Porfirie Eritropoietiche

## *Porfiria eritropoietica congenita (PEC) o malattia di Gunther*

- Autosomica recessiva
- Grave e rara forma di porfiria infantile
- Severi segni cutanei spesso mutilanti
- Seri attacchi emolitici con infusioni

## *Protoporfiria eritropoietica (PPE)*

- Si manifesta nell'infanzia
- Fotosensibilità dolorosa senza bolle “orticaria solare”
- Grave sofferenza epatica con necessità di trapianto (2%)

# **Porfiria eritropoietica congenita (PEC) o malattia di Gunther**

- **Anemia emolitica**
- **Spiccata fotosensibilità che porta ad ulcerazioni e mutilazioni di dita, naso e orecchie.**

# Porfiria eritropoietica congenita (PEC) o malattia di Gunther

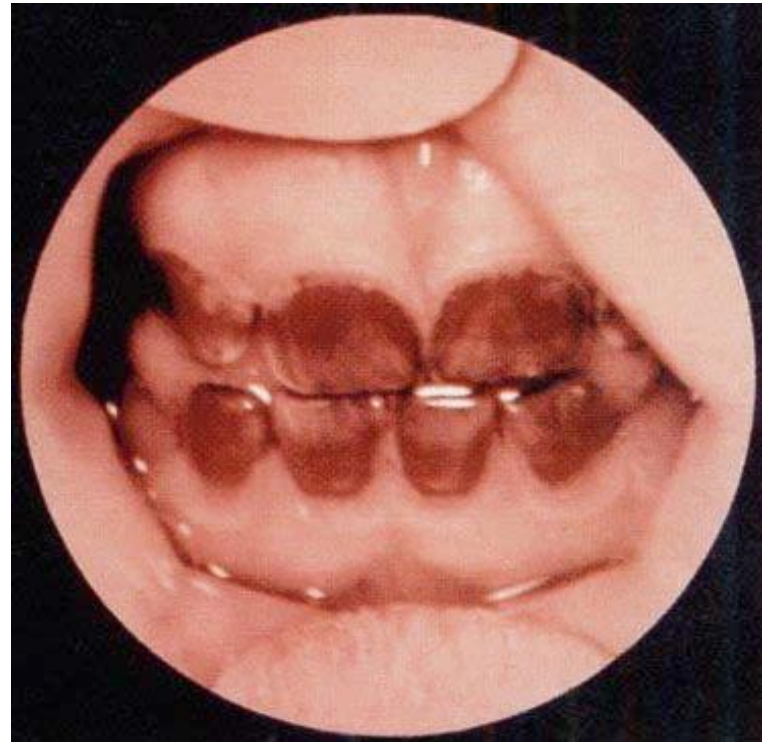


Gravi manifestazioni in adulto (A) e neonato prima (B) e due anni dopo (C) trapianto di midollo osseo con persistente eritrodonzia

# Porfiria eritropoietica congenita (PEC) o malattia di Gunther



eritrodonzia





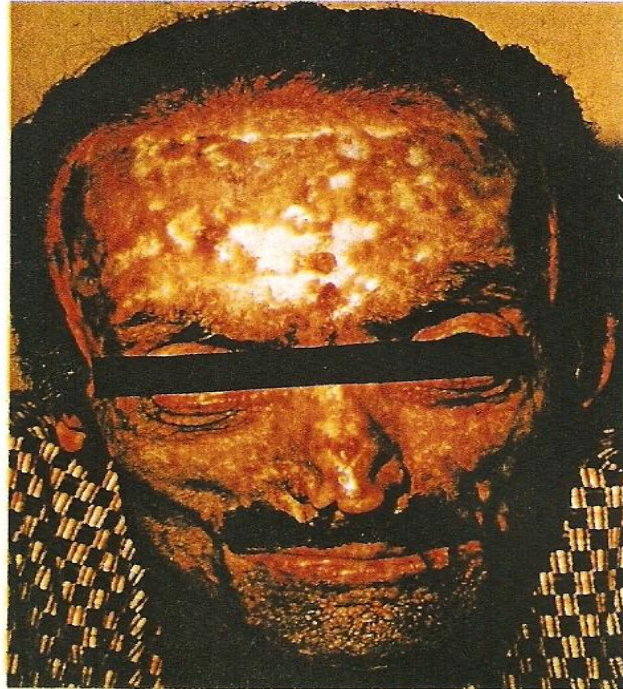
# Porfiria eritropoietica congenita (PEC) o malattia di Gunther



**Mani di paziente affetto da porfiria eritropoietica congenita:**

- **mutilazioni delle ultime falangi**
- **esiti di ulcere profonde con atrofia e discromia**
- **caratteristica l'ipertricosi del polso**

# Porfiria eritropoietica congenita (PEC) o malattia di Gunther



**Volto di paziente affetto da porfiria eritropoietica congenita.**

**Caratteristiche lesioni atrofico-discromiche, ulcero-crostose e mutilanti delle cartilagini nasali. Ipertricosi**



**Porfiria eritropoietica congenita (PEC)  
o malattia di Gunther**



**Porfiria eritropoietica congenita (PEC)  
o malattia di Gunther**



**Porfiria eritropoietica congenita (PEC)  
o malattia di Gunther**

**PORFIRIA  
CUTANEA  
TARDA**

# PORFIRIA CUTANEA TARDA

- **Deficit di uroporfirinogeno decarbossilasi**

**Eruzioni cutanee croniche su aree esposte alla luce**

**Inizio a metà e fine dell'età adulta (> sesso maschile)**

**Fotosensibilità cutanea**

**Rischio di epatocarcinoma**

**Sporadica (~70% dei casi): esposizione ad alcuni agenti (HCV, alcool, estrogeni, ferro, piombo, etc.)**

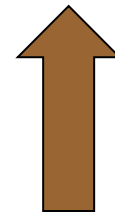
# PORFIRIA CUTANEA TARDA

- Deficit di uroporfirinogeno decarbossilasi

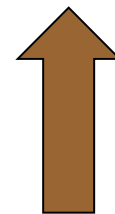
Anemia ipocromica macrocitica



uroporphyrine  
coproporphyrine



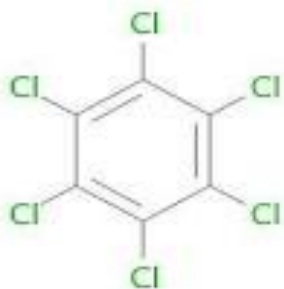
SGOT  
SGPT



sideremia



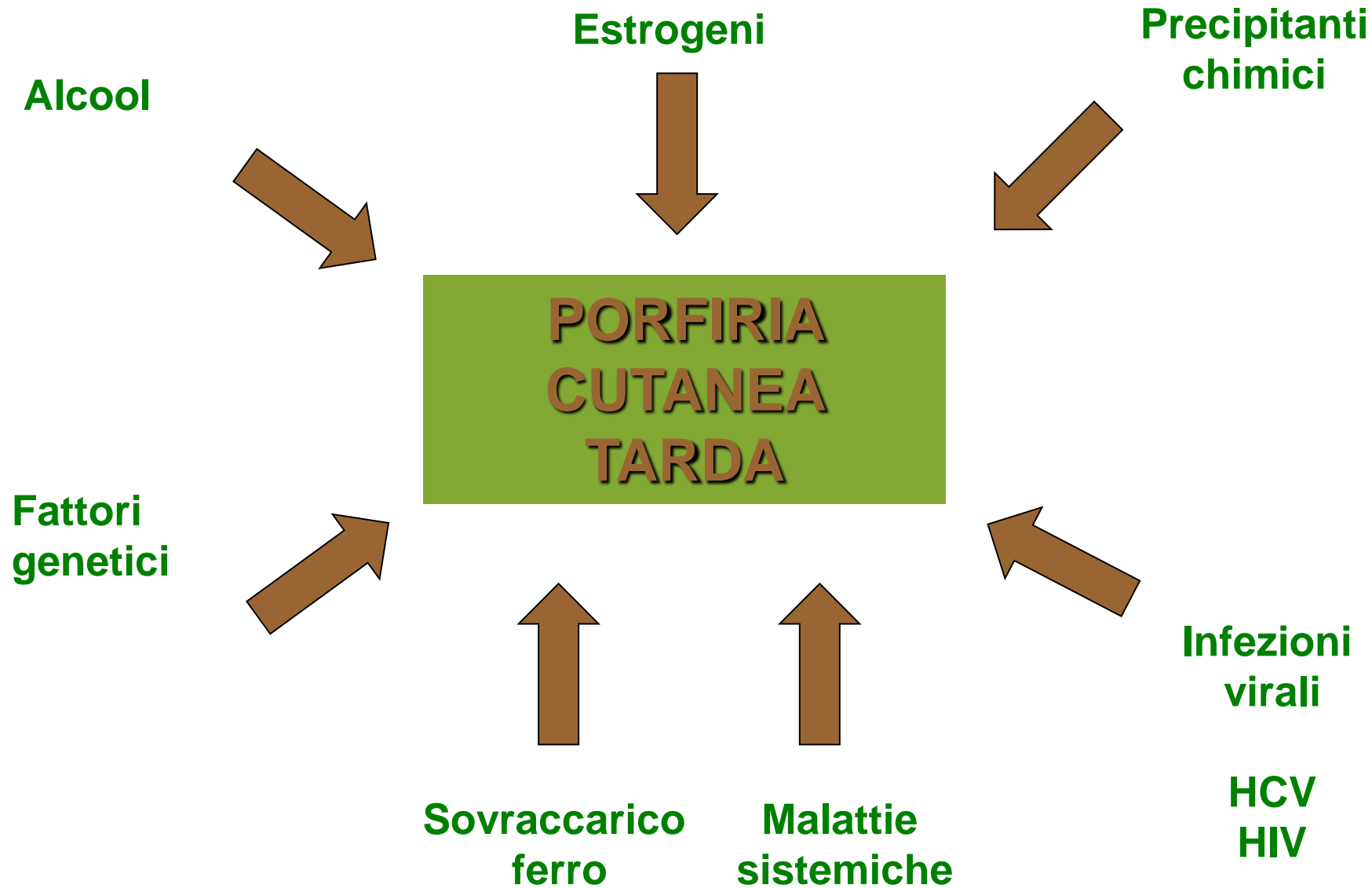
# PCT ACQUISITA



## Esoclorobenzene



Monkey children



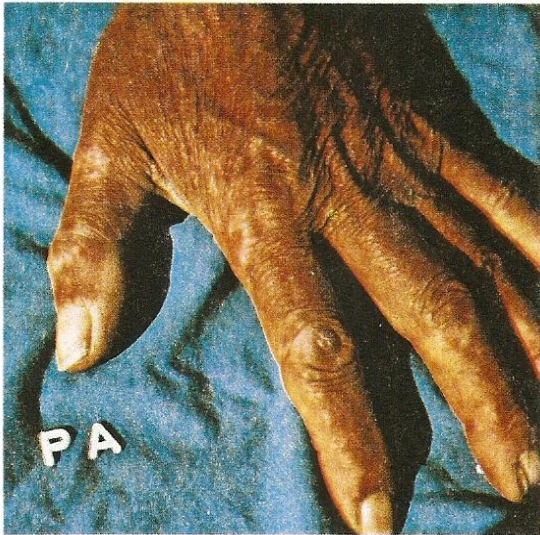
# PORFIRIA CUTANEA TARDA



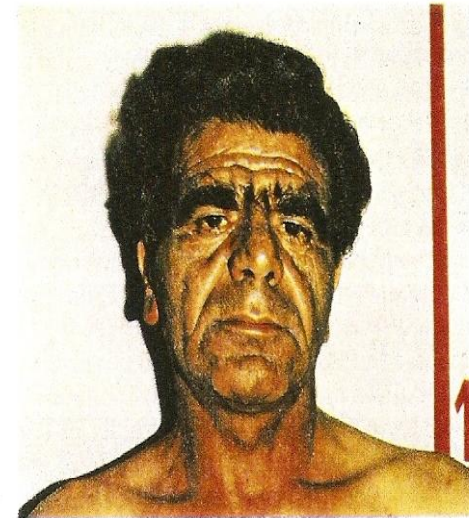
**Lesioni ulcerative  
e cicatriziali  
atrofico-pigmentate**

**Fotodermatite bollosa**

# PORFIRIA CUTANEA TARDA



**Tipica pigmentazione  
ed esiti atrofico-cicatriziali  
depigmentati**

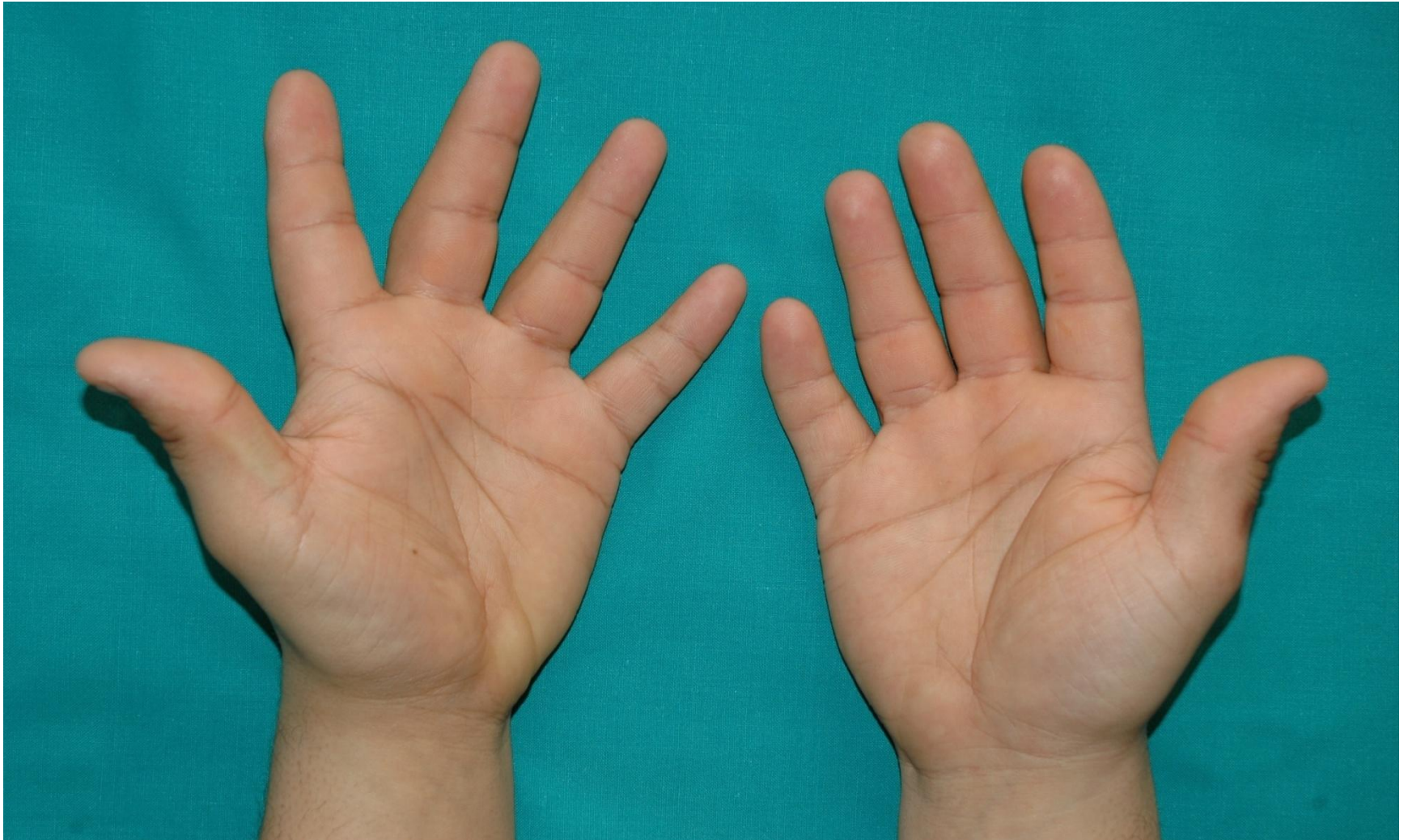


**Pigmentazione  
melanica e ipertricosi  
fronto-temporale**

# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# PORFIRIA CUTANEA TARDA





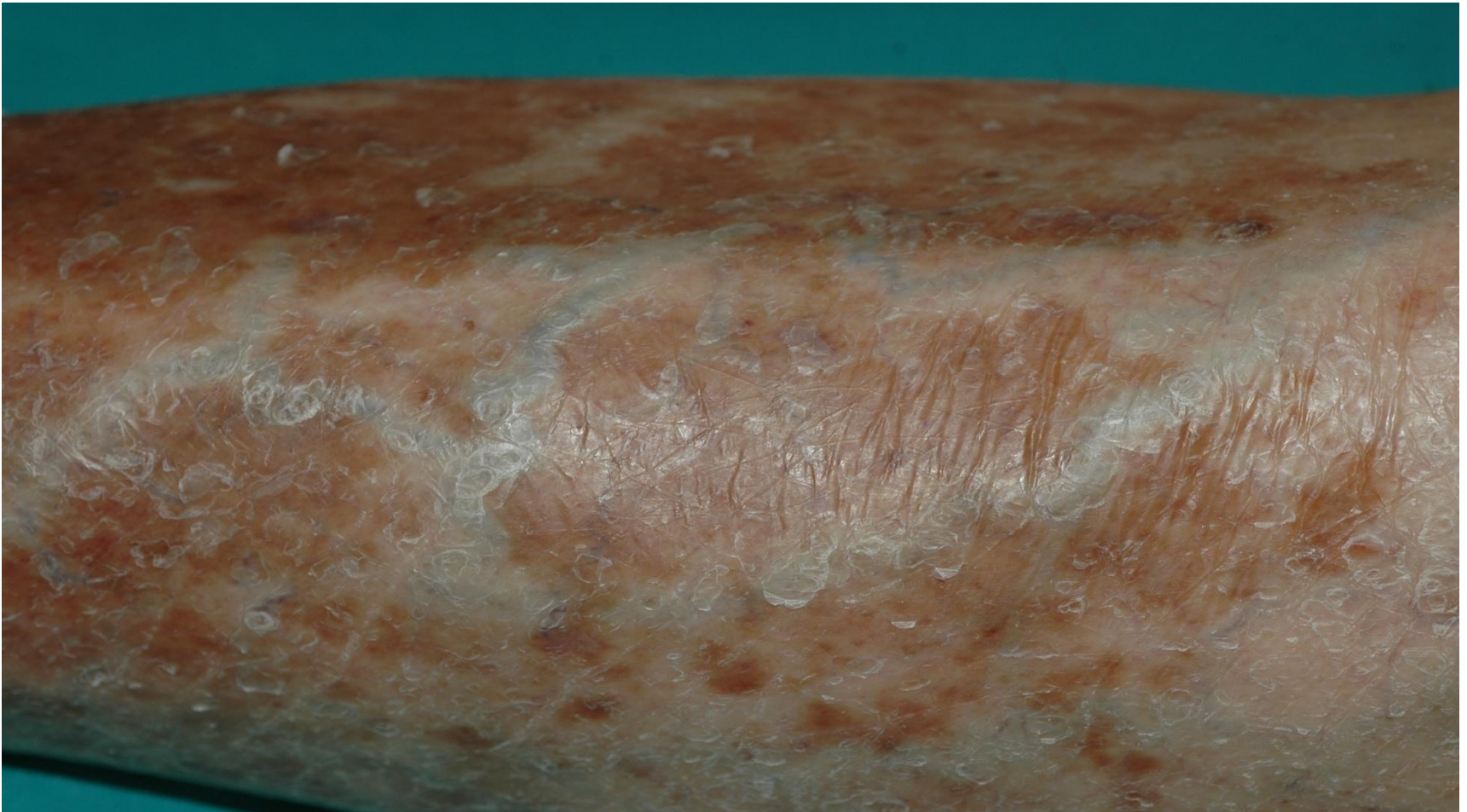
# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# PORFIRIA CUTANEA TARDA



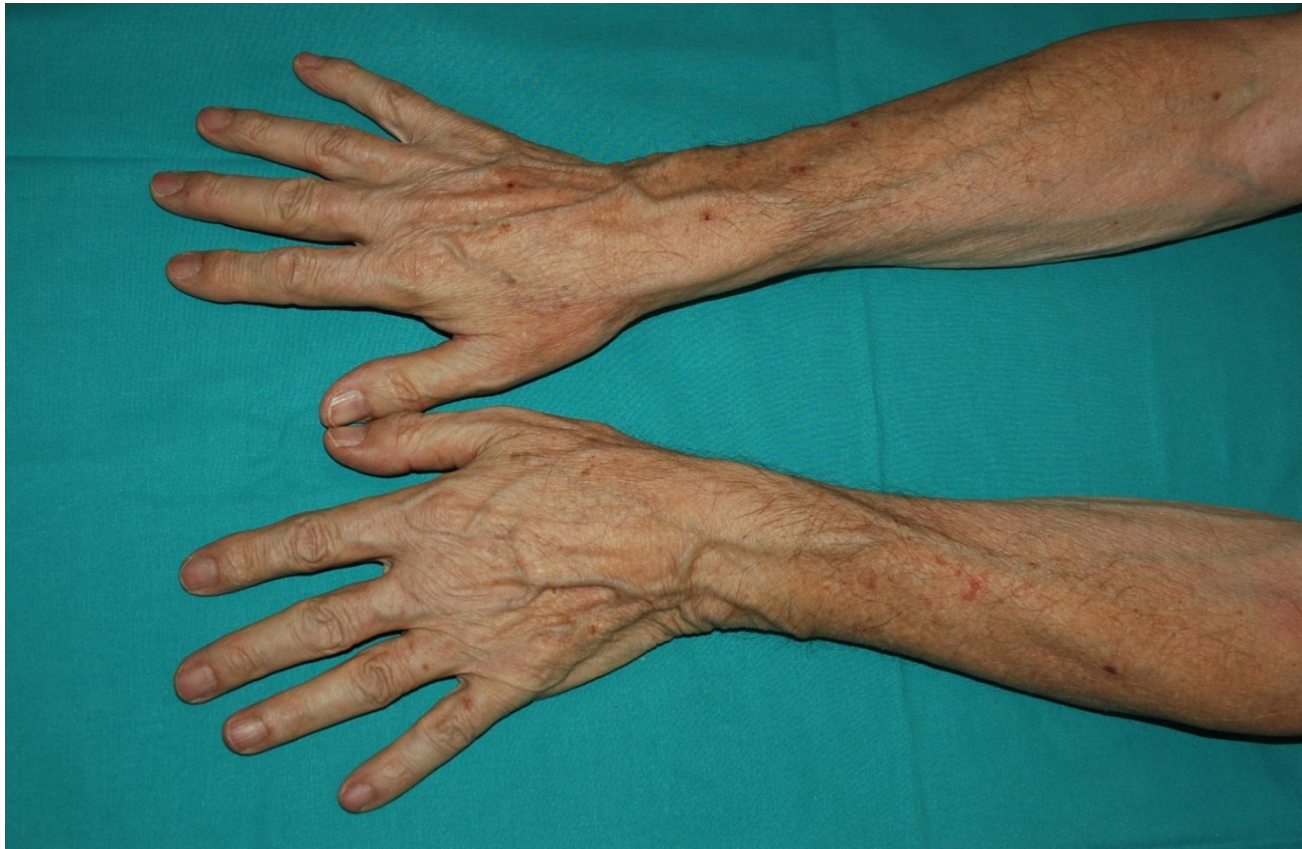
# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# PORFIRIA CUTANEA TARDA



# Porfiria Epato - Eritropoietica

*Malattia molto rara, solitamente grave, autosomica recessiva, dovuta a un deficit di uroporfirinogeno decarbossilasi*

Il deficit è presente in tutti i tessuti ed è presente una certa attività residua

**Circa 34 casi** di porfiria epato-eritropoietica sono stati descritti in tutto il mondo.

**Vesciche cutanee, urine rossastre, anemia** ed **epatosplenomegalia** sono frequenti.

Simile alla PEC e condizioni che differiscono per i diversi accumulo di porfirine. Il pattern della PEE è simile a quello della porfiria cutanea tarda (aumentata anche la protoporfirina eritrocitaria complessata con lo zinco).

I segni diagnostici comprendono l'aumento delle isocoprofirine fecali o urinarie e della protoporfirina eritrocitaria legata allo zinco.

Il salasso può essere di beneficio nei casi più lievi di HEP. Il trattamento dei casi più gravi è simile a quello della PEC.



# Porfiria Epato - Eritropoietica



vescicole, ipertricosi, cicatrici

# Deficit di ALA-D (Plumboporfiria)

Estremamente rara (**meno di 10 casi** riportati in letteratura).

**AR:** da un deficit parziale o sub totale dell'attività dell'ALA-deidratasi.

Esordisce in giovane età con quadri clinici variabili per gravità

Enzima codificato da un gene autosomico, localizzato sul cromosoma 9q34, con due alleli codominanti ALAD1 e ALAD2, la cui espressione esita in tre differenti fenotipi: ALAD1-1, ALAD1-2 e ALAD2-2.

La frequenza di genotipo è rispettivamente:  
**90% ALAD1 - 10% ALAD2**

# COPROPORFIRIA EREDITARIA

- Malattia ereditaria **molto rara**, dovuta ad una deficienza del 50% dell'enzima coproporfirinogeno III- ossidasi (**AD**)
- Esordio tardivo con **localizzazioni cutanee e quadri** simile alle forme acute, ma **meno gravi della PAI**.
- **Aumentata escrezione urinaria e fecale di coproporfirine**

# PORFIRIA VARIEGATA

- **Malattia autosomica dominante, causata dal deficit dell'enzima protoporfirinogeno-ossidasi (AD).**
- **Caratterizzata sia da fotosensibilità, sia da manifestazioni viscerali e neuropsichiatriche.**
- **Particolarmente frequente in Sud Africa(3/1000), nei soggetti di razza bianca di origine olandese**

# **Porfiria:** ***manifestazioni cliniche***

**I due tipi di manifestazioni cliniche nelle porfirie dipendono da:**

- ridotta attività enzimatica che porta ad accumulo di prodotti intermedi tossici**

# Porfiria: *manifestazioni cliniche*

Le porfirine si accumulano nella pelle determinando le manifestazioni cutanee (*porfiria cutanea tarda*).

L'accumulo dei precursori delle porfirine risulta nella comparsa dei sintomi neurologici (*porfiria acuta*)

# Presentazione clinica nelle porfirie epatiche

1. **PAI**: nel 100% i sintomi sono acuti
2. **Coproporfiria ereditaria**: sintomi acuti ma < 15% dei pazienti lesioni cutanee o entrambe
3. **PV**: > lesioni cutanee (possibili sintomi acuti o entrambi)
4. **PCT**: nel 100% lesioni cutanee

# **Attacco porfirico acuto:** ***caratteristiche cliniche generali***

- 1. Donne (80%), uomini (20%)**
- 2. 2<sup>^</sup>- 4<sup>^</sup> decade di vita, rara pre-pubertà**
- 3. Spesso nel periodo premestruale**
- 4. Sospettare nelle giovani donne con isolati episodi di tachicardia o ipertensione**
- 5. Dolori addominali con dolori lombari irradiati alle cosce**
- 6. Esame clinico e radiologico negativo**
- 7. Neuropatia meno frequente che nel passato**
- 8. Potenzialmente letale**
- 9. Portatori asintomatici**
- 10. Attacchi scatenati da ciclo mestruale, farmaci, alcool, digiuno, stress, infezioni, ...**



# **Attacco porfirico acuto:** ***incidenza dei sintomi***

<b>Dolore addominale</b>	<b>95%</b>
<b>Vomito</b>	<b>72%</b>
<b>Costipazione</b>	<b>70%</b>
<b>Astenia muscolare</b>	<b>68%</b>
<b>Tachicardia</b>	<b>62%</b>
<b>Sintomi psichiatrici</b>	<b>48%</b>
<b>Ipertensione</b>	<b>45%</b>
<b>Convulsioni</b>	<b>15%</b>
<b>Paralisi</b>	<b>10%</b>

# **Attacco porfirico acuto:** ***manifestazioni neurologiche***

<b>SISTEMA NERVOSO AUTONOMO (SNA)</b>	<b>SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)</b>	<b>SISTEMA NERVOSO PERIFERICO (SNP)</b>
<b>Dolori addominali</b> <b>Stipsi</b> <b>Vomito</b> <b>Diarrea (rara)</b> <b>Febbre</b> <b>Sudorazione eccessiva</b> <b>Tremori</b> <b>Tachicardia</b> <b>Ipertensione</b> <b>Ipotensione ortostatica (rara)</b> <b>Ritenzione urinaria</b>	<b>Ansia</b> <b>Depressione</b> <b>Disorientamento</b> <b>Irrequietezza</b> <b>Instabilità emotiva</b> <b>Insonnia</b> <b>Allucinazioni</b> <b>Delirio</b> <b>Crisi convulsive</b>	<b>Crampi</b> <b>Parestesie</b> <b>Ipostenia</b> <b>Riflessi tendinei assenti</b> <b>Paraplegia</b> <b>Tetraplegia</b> <b>Disfagia</b> <b>Paralisi respiratoria</b> <b>Atrofia del nervo ottico</b> <b>Oftalmoplegia</b>

# Sindromi neurologiche distinte

- **Crisi acuta con dolore addominale**
- **Crisi grave con complicazioni:**
  - *Neuropatia periferica*
  - *Coinvolgimento tronco cerebrale e nervi craniali*
  - *Disfunzioni SNC*
- **Ricorrenti crisi acute solo con dolore**
  - *disfunzione o deficit neuroni*

# **Lo scatenamento dell'attacco di porfiria acuta**

- 1. Farmaci**
- 2. Cambiamenti ormonali  
(ciclo mestruale)**
- 3. Infezioni**
- 4. Digiuno**
- 5. Alcool**
- 6. Diete ipocaloriche**
- 7. Fattori sconosciuti**

# Induzione dell'attacco acuto da parte dei farmaci

Deficit enzimatico ereditario (*porfiria*)

Induzione farmacologica di Cit. P450 (*fenobarbital*)

Riduzione regolazione pool dell'eme

Aumento attività epatica di ALA-s

Aumento di ALA e PBG sierici e urinari

# I nefrologi e le porfirie

*C. Canavese<sup>1</sup>, D. Gabrielli<sup>2</sup>, C. Guida<sup>3</sup>, M.D. Cappellini<sup>4</sup>*

1 Dipartimento di Medicina Interna, Cattedra di Nefrologia dell'Università di Torino, Torino

2 Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Aosta, Aosta

3 Nefrologia e Dialisi, Ospedale di S. Giovanni Rotondo (FG)

4 Dipartimento di Medicina Interna, Cattedra di Ematologia dell'Università di Milano, Milano

**1. F 38 anni:**

coliche renali – ritenzione urinaria – irritabilità – aggressività  
(urine ipercromiche → PAI)

**2. F 34 anni:**

sindrome depressiva – agitazione psichica – allucinazioni –  
tachicardia - ipertensione  
(iposodiemia – ipercreatininemia - arresto respiratorio → PAI)

**3. F 39 anni:**

interventi chirurgici – crisi respiratorie – acrocianosi  
(viraggio ipercromico urine → PAI)

**4. M 38 anni:**

IRC da GNMP in dialisi  
(comparsa di bolle cutanee tipo “flittene” → PCT)

# Perché i nefrologi?

**urine ipercromiche**

***iposodiemia***

***insufficienza renale acuta***

***coliche renali***

***ritenzione urinaria***



# COLICA RENALE

## Dolore addominale

che si propaga dalla regione lombare in avanti e in basso verso l'inguine talvolta fino ai genitali

spesso associato a sintomi come:

pallore, nausea, vomito, minzione  
difficoltosa o dolorosa, talvolta  
diarrea, febbre, talora emissione di  
sangue.

# Iposodiemia

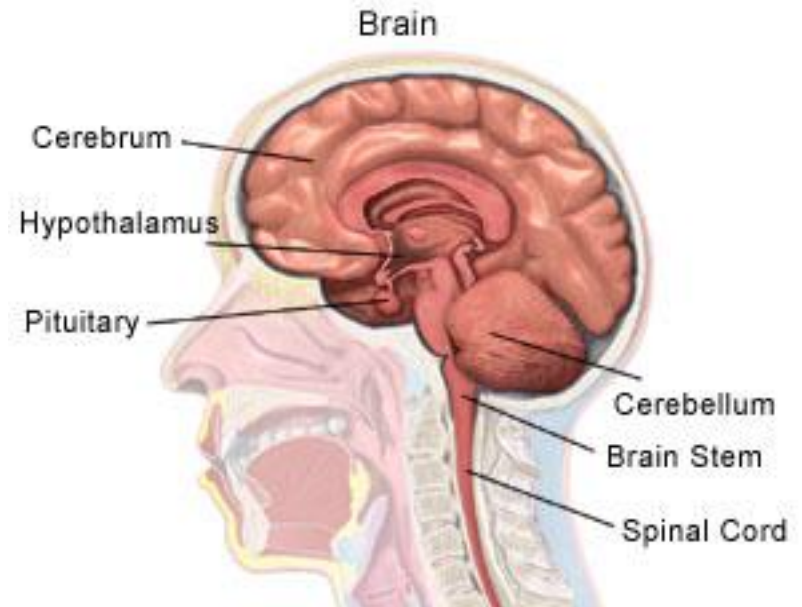
- relativa

- reale

# IPOSODIEMIA RELATIVA

**quadro tipo SIADH**

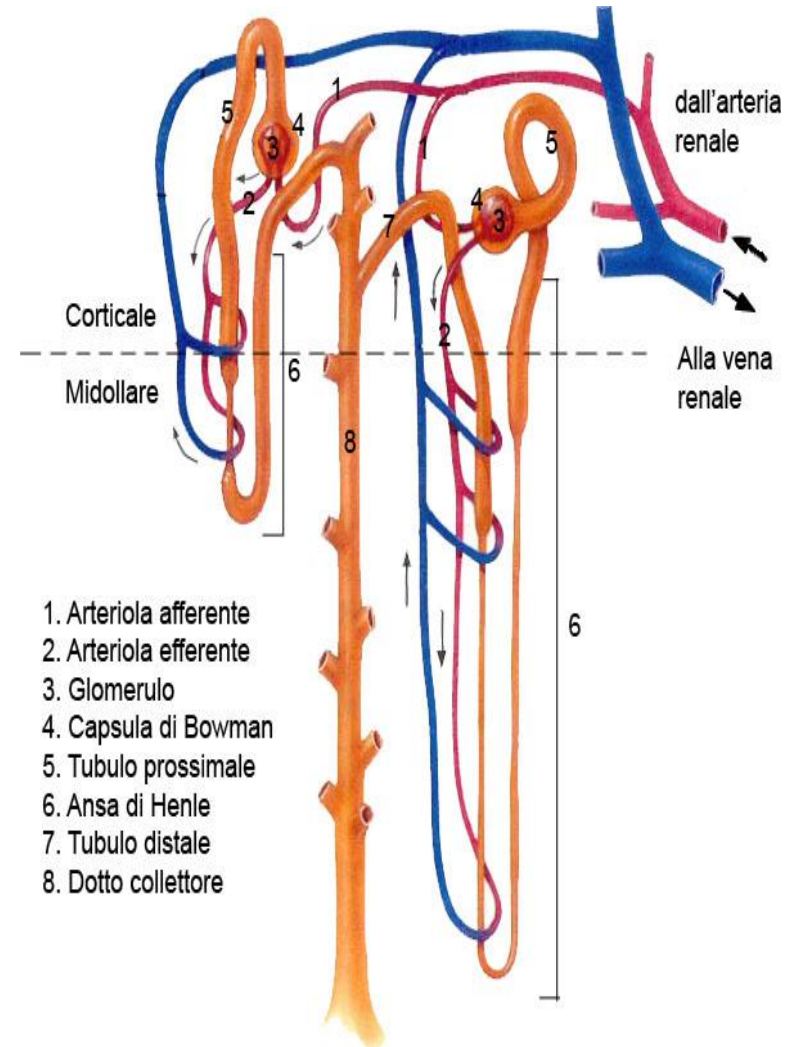
da alterazioni  
morfofunzionali delle aree  
cerebrali deputate alla  
sintesi di ADH



# IPOSODIEMIA REALE

**eccessiva perdita di sodio nelle urine**

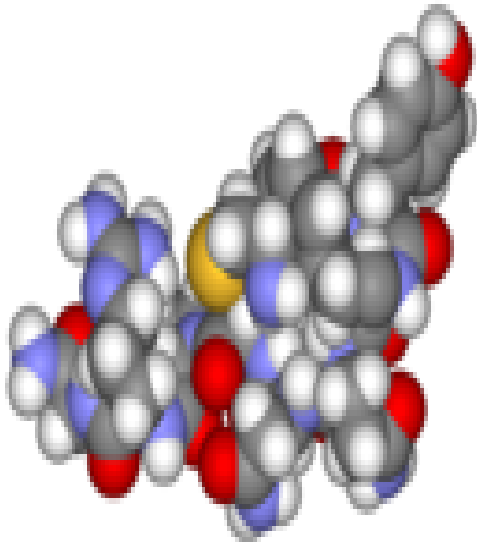
da possibile danno tubulare forse dovuto alla localizzazione nel tubulo distale di una certa attività di sintesi dell'EME che risulta alterata nel contesto di una Porfiria



# SIADH

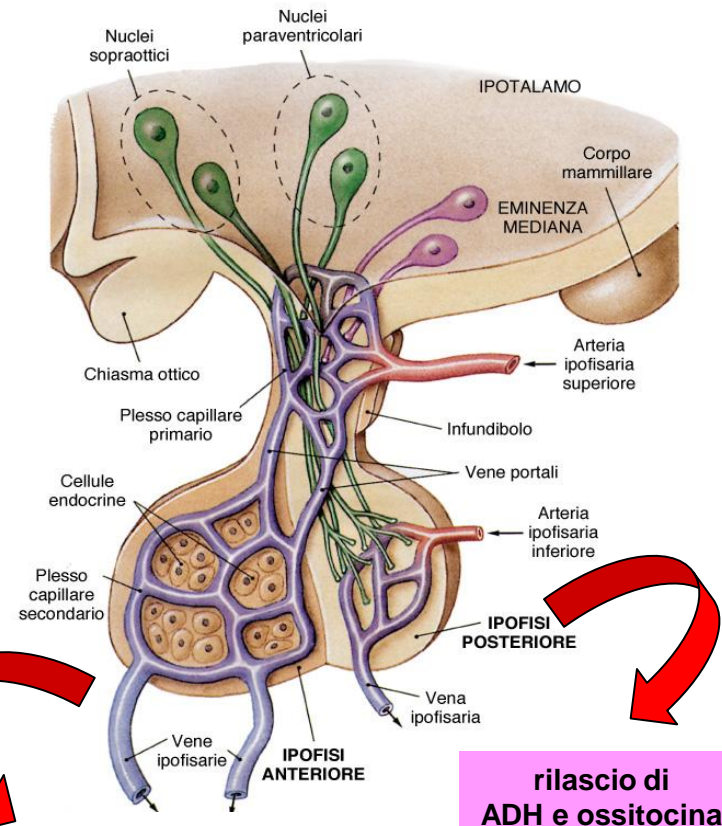
## Vasopressina (ADH, AVP)

(ormone antidiuretico, adiuretina, arginin-vasopressina)



## Ipofisi

(anteriore: adenoipofisi – posteriore: neuroipofisi)



secrezione di ormoni che controllano altro organi endocrini

rilascio di ADH e ossitocina

# SIADH

- **carcinoma polmonare**

(Schwartz: Am. J. Med, 23: 529, 1957, Schwartz, New England J. Med., 62:743, 1960)

- **disturbi cerebrali**

(Cort: Lancet, 1: 752, 1954, McCrory, Pediatrics, 20:23, 1957, Goldberg, New England J. Med, 263, 1037, 1960, Epstein, New England J. Med, 265: 513, 1961, Carter, New England J. Med, 264, 67: 1961)

- **mixedema**

(Goldberg, Ann. Int. Med. 56: 120, 1962)

- **disfunzione del sistema nervoso**

(sino a convulsioni o perdita di coscienza)

- **stimolazione elettrica SNC**

(sistema limbico, regione del setto, mesencefalo e ponte)

(Dingman J. Clin. Endocrinol, 19: 1346, 1959, Hayward, Am J. Physiol., 206: 15, 1964)

- **porfiria acuta intermittente**

*Transient excess urinary excretion of antidiuretic material in acute intermittent porphyria with hyponatremia and hypomagnesemia*  
B. Nielsen, NA Thorn

*Am J Med 1965; 38: 345-58*

# SIADH

Iponatremia:

**20%**

**pazienti con porfiria  
acuta intermittente**

# SIADH

- euvolemia con iponatremia,
- ipoosmolarità ( $U_{osm} > 100$  mOsm/kg di acqua), iposurrenalismo, ipotiroidismo, diuretici
- condizioni maligne, malattie polmonari, farmaci, malattie SNC

(*autopsia*: riduzione 75% cellule nucleo supraottico e 90% nucleo paraventricolare dell'ipotalamo)

Suarez: *Neurology*, 1997; 48: 1678-83

*Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with coproporphyrinuria: case report and review of literature*  
P. Seshabhattar, and J.S. Morrow

*Endocrine Practice Vol. 13 No. 2 March/April 2007*



# SIADH

**F 30 anni – VI settimana di gestazione**

**Na 106 mmol/l**

- dolori addominali-stitichezza-nausea-vomito-metrorragia
- scosse tonico-cloniche > coma> intubazione e ventilazione meccanica
- emina** 3 mg/kg/24 ore x 4 giorni > recupero stato di coscienza

*Hiponatremia grave secundaria a secrecion inadecuada de hormona antidiuretica en un paciente con porfiria aguda intermitente*

F. Armestar, B. Catalan, E. Perez Picanol, E. Mesalles

*Med Clin (Barc). 2007; 128 (19): 757-9*

# SIADH

**F 22 anni fase premenstruale (contraccettivo orale)**

**iponatremia grave**

- dolore basso ventre-vomito-irritabilità-alterazione
- stato mentale con agitazione grave

*An unusual cause of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*  
W. Meersseman, D. Cassiman, W Goossen, S. Vanderschueren

Acta Clinica Belgica, 2008; vol. 63, N° 4, 277-80

# SIADH

**M 51 anni**

**Na 123 mmol/l**

- intussuscezione piccolo intestino
- dolori addominali- nausea-anoressia con perdita di 5 kg- costipazione- parestesia arti inferiori con polineuropatia assonale sensitiva-insonnia-disturbi comportamento
- restrizione liquidi-carico carboidrati
- emina 4 mg/kg/24 ore

*Dolor abdominal y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) en un paciente diagnosticado de porfiria aguda intermitente*

C. Ciriza De los Ríos, F. García Durán, E. Tomás Moros, J.A. Carneros Martín, B. Piqueras Alcol, S. Sánchez Prudencio, P. Valer López-Fando, F. Bermejo San José, J.L. Rodríguez Aguillo

# SIADH

**F 40 anni**

## **Iponatremia**

- **dolori addominali- vomito- minzione dolorosa**
- **segni neurologici**
- **rianimazione per peggioramento sintomatologia neurologica e sospetto porfiria acuta intermittente**
- **emina 4 mg/kg/24 ore**

*Acute intermittent porphyria and inappropriate ADH syndrome*

Tebar M.T, Aguilera L.

# Biopsia renale

## in pazienti con porfiria acuta intermittente

Pazienti n. 386

n. 286 (74%)                      clearance creatinina: n. 57 (19%) ↓ (controllo: 23 CICr N : esclusi)  
n. 34                                      n. 18 malattia renale cronica da altre cause  
n. 16: 14 femmine                      - 2 maschi                                      (studiati in dettaglio)

Femmine                                      14                                      età media 52 anni                      (porfira acuta intermittente)  
Maschi    02                                      58 e 67 anni uremici                      (porfira acuta intermittente)

12 ipertesi 04 normotesi

Reperti istologici:                      nefrosclerosi (50%)  
    moderata atrofia tubulare  
    fibrosi interstiziale

## Vasospasmo protratto

*Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study*  
C. Andersson, A Wikberg, B. Stegmayr & F. Lithner

Journal of Internal Medicine 2000: 248: 319-325

# PAI e danno renale

Autori	Casi	Diagnosi	Glomeruli			Tubuli	Interstizio		Vasi	
			PM	sclerosi	ischemia	atrofia	infiltrazione cellulare	fibrosi	arteriosclerosi	ispessimento intima / media
Albert	M 37	NI/MRC	-	+	+	+	+	+	-	+
	M 24	NI/MRCt	-	+	+	+	+	-	+	+
	F 22	IM/MRCt		+		+	+	-	+	+
Guarin	F 31			+	+	+				
	F 28			+	+	+				
Onozato	F 52	NIT	-	+	+	+	+	+	+	
PM MRC IM	proliferazione mesangiale malattia renale cronica ipertensione maligna					NI MRC term. NTI	nefroangiosclerosi ipertensiva malattia renale cronica terminale nefropatia interstiziale			

*Tubulointerstitial nephritis associated with acute intermittent porphyria*  
M.L. Onozato, A. Tojo, A. Kamijo, S. Taniguchi, K. Kimura, A. Goto and T. Fujita

Clinical Nephrology, Vol. 55 – N° . 2/2001 (171-174)

# PAI e danno renale

9 pazienti con insufficienza renale (casistica 90 pazienti)

Patologia tubulo-interstiziale  
Ridotta produzione di eritropoietina

## Cause:

- a. ipertensione
  - vasospasmo da secrezione catecolamine
  - disfunzione barocettori per eccesso porfirine su nn. vago e glossofaringeo
- b. uso di FANS
- c. effetto nefrotossico diretto precursori porfirine
- d. ipertensione neurogena (sindrome di Guillan-Barrè)
- e. disfunzione autonoma

**Tossicità legata al danno ossidativo da ALA  
a livello membrana mitocondriale del tubulo contorto prossimale**

*Acute intermittent porphyria and chronic renal failure*  
Marsden J.T., Chowdhury P., Wang J., Deacon A., Dutt N., Peter T.J., Macdougall I.C.

Clinical Nephrology, Vol, 69 – No 5/2008 (339-346)

# PAI e danno renale

11 pazienti con porfiria acuta intermittente e porfiria variegata

Nefropatia tubulo-interstiziale (iperrossolauria) – ipostenuria – ipertensione arteriosa

Trattamento emidialitico ▶ trapianto renale ▶ trapianto epatico

## Terapia:

a.Emina

b.Emoperfusione su carbone attivo

c.Diuretici

d.Beta-bloccanti

e.NaCl

f.Piridossina (20-60 mg/die)

g.Fenotiazine, glucosio ev, cimetidina

*Kidney damage in acute intermittent porphyria*

Mydlik M., Derzsiova K.



# PAI e danno renale

## Studi retrospettivi

► **aumentato rischio di ipertensione arteriosa ed insufficienza renale nelle porfirie acute** (*coincidenza di diabete mellito, rene polistico e LES*)

- a. Ipertensione frequente in AIP specie nelle forme conclamate
- b. Insufficienza renale superiore alle stime
- c. Trapianto renale  
(sclerosi glomerulare e nefropatia tubulo-interstiziale /  
nefropatia da analgesici)

## Meccanismi responsabili di danno renale:

1. Insulti ischemici da vasospasmo in corso di attacchi acuti
2. Nefrotossicità da ALA o prodotti intermedi
3. Effetti di prolungata esposizione ad ipertensione arteriosa

*Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patients follow-up*  
Stewart M.F.

# PAI e danno renale

## Follow-up:

1. Misurazione della pressione arteriosa
2. Volume di filtrazione glomerulare (VFG)
3. Proteinuria
4. Management terapeutico ipertensione arteriosa
5. Management terapeutico iperlipemia (fattore di rischio cardiovascolare)
6. Management nefrologico in caso di peggioramento funzionalità renale  
(linee guida nefrologiche per gestione fattori di rischio e percorsi condivisi multidisciplinari)

*Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patients follow-up*  
Stewart M.F.

# PAI e danno renale

## STUDI SU RATTI

1. Ripetuti attacchi biochimici aumentano l'accumulo di precursori di porfirine senza alcun impatto sulla funzionalità renale.

Solo lievi alterazioni su ratti di età avanzata.

2. Nefrectomia parziale determina aumentato rapporto urinario tra PBG e ALA in animali porfirici.

Gli effetti nocivi dei precursori e delle porfirine sul parenchima renale non sono aumentati dopo riduzione della funzione renale nel modello dei topi osservati.

3. Nefrectomia totale induce rapido decremento dell'attività della PBGD nell'AIP nei topi.

L'aumentata deficienza della PBGD può essere una conseguenza dell'ulteriore inibizione determinata dalla ridotta filtrazione glomerulare

*Renal Failure Affects the Enzymatic Activities of the Three First Step in Hepatic Hem Biosynthesis in the Acute Intermittent Porphyrin Mouse*

Unzu C., Sampedro A., Sardh E., Mauleon I., de Salamanca R. E., Prieto J., Salido E., Harper P., Fontanellas A.

PLoS ONE, March 2012, Volume 7, Issue 3, e32978

# PAI e danno renale

- Quantità eccessive di precursori e porfirine → lesioni vascolari renali di natura vasospastica o citotossica → glomerulonefriti e nefropatie tubulo-interstiziali.
- Ripetute somministrazioni di emina può contribuire a determinare danno renale. L'accumulo di ALA → causa di tossicità renale da stress ossidativo e perossidazione lipidica nelle membrane microsomiali e mitocondriali.
- La progressione dell'insufficienza renale può aggravare la condizione di porfiria acuta.  
Le membrane dialitiche possono rimuovere i precursori porfirici ma gli stessi tendono ad accumularsi nel periodo interdialitico → una progressione del danno neurologico.  
PBG non rimosso → accumulo ed effetti di fotosensibilità.
- L'aumentato rapporto PBG/ ALA un segnale di allarme con alterazioni del VFG.

**La terapia ottimale consiste nel trapianto combinato rene-fegato.**

*Renal Failure Affects the Enzymatic Activities of the Three First Step in Hepatic Hem Biosynthesis in the Acute Intermittent Porphyria*  
*Mouse*

Unzu C., Sampedro A., Sardh E., Mauleon I., de Salamanca R. E., Prieto J., Salido E., Harper P., Fontanellas A.

# PAI e danno renale

## Follow-up:

**Studi epidemiologici  
nell'ambito delle  
malattie rare**

# Interessamento renale

- urine ipercromiche
- coliche renali
- ritenzione urinaria
- iposodiemia
- danno renale tubulo-interstiziale
- ipertensione arteriosa
- insufficienza renale acuta
- insufficienza renale cronica con nefrongiosclerosi

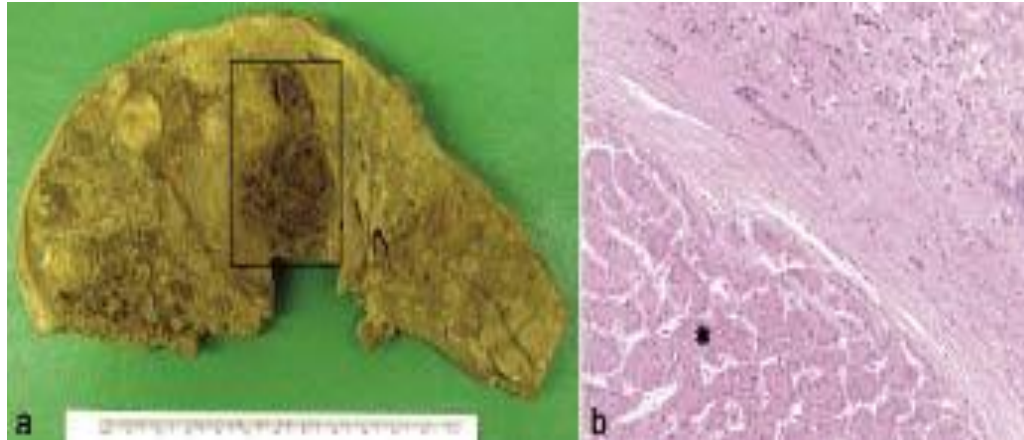
**Danno renale cronico in  
pazienti con porfiria acuta  
intermittente rilevato in  
percentuali del 25%.**

***gruppi del Nord Europa***

# **Interessamento epatico**



- **epatopatie croniche**
- **cirrosi**
- **calcolosi colecistica**
- **carcinoma epatico**



**Hepatocellular carcinoma in variegate porphyria: a serious complication.**

Schneider-Yin X, van Tuvll van Serooskerken AM, Went P, Tvblewski W, Poblete-Gutierrez P, Minder EI, Frank J.  
Zentrallabor and Swiss Porphyrin Reference Laboratory, Stadspital Triemli, Zürich, Switzerland

***Acta Derm Venerol. 2010 Sep;90(5):512-5***

La gravità della lesione dipende dalla durata dell'esposizione ai **fattori “trigger”** come l'**alcool** o una condizione di **accumulo di ferro** (anche combinati).

La **calcolosi colecistica** è particolarmente frequente nella protoporfiria eritropoietica per accumulo di porfirine liposolubili

**Ipercolesterolemia (30%)** probabilmente correlato al coinvolgimento epatico.





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI MODENA E REGGIO EMILIA



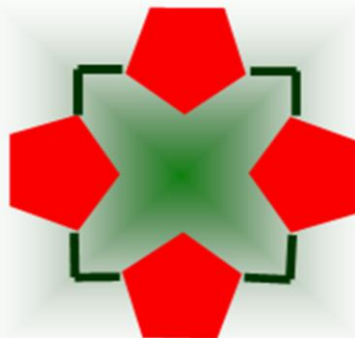
**M.D. Cappellini**  
**G. Graziadei**  
**E. Di Pierro**

**P. Ventura**  
**E. Rocchi**  
**S. Marchini**

**G. Biolcati**  
**L. Barbieri**  
**A. Macri'**  
**C. Aurizi**

**C.C. Guida**  
**M.G. Savino**

# Gruppo Italiano Porfiria



Gruppo Italiano Porfiria

<b>PORFIRIE</b>	<b>Milano</b>	<b>Modena</b>	<b>Roma</b>	<b>SGR</b>	<b>ITALIA</b>
Apertura centro	<b>1990</b>	<b>1970</b>	<b>1968</b>	<b>1998</b>	
<b>Croniche</b>	<b>160</b>	<b>67</b>	<b>725</b>	<b>12</b>	<b>964</b>
PCT	61	65	670	6	802
Omozigosi	3		2		5
Protoporfiria	85	2	53	3	143
Congenita	11				11
PEE				3	3
<b>Acute</b>	<b>171</b>	<b>24</b>	<b>156</b>	<b>48</b>	<b>399</b>
Acuta intermittente	118	15		34	166
Coproporfiria	7	2		10	19
Variegata	46	7		4	57
<b>TOTALE</b>	<b>331</b>	<b>91</b>	<b>881</b>	<b>60</b>	<b>1363</b>

# Pazienti porfirici

## Casa Sollievo della Sofferenza

	Maschi	Femmine	Totale
PAI	10	25	35
CPE	5	5	10
PV	3	1	4
PCT	5	3	8
PPE	3	4	7
	<b>26</b>	<b>38</b>	<b>64</b>

*casistica aggiornata al 22.05.2013*



Epnet



<http://www.porphyrria-europe.com/index.asp>



Porphyria external quality assessment scheme  
(EQAS)



This certifies that

**Interregional Reference Centre for prevention, surveillance,  
diagnosis and therapy of porphyrias**  
Department of Medical Sciences, Nephrology and Dialysis Unit,  
"Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital, IRCCS  
San Giovanni Rotondo (Foggia), Italy

in 2011

has participated in the analytical and clinical porphyria external quality  
assessment scheme EPNET EQAS

including the following:

**Analytes:**

*Urine - ALA, PBG, total porphyrins,*

*Faeces -*

*Blood - plasma scan,*

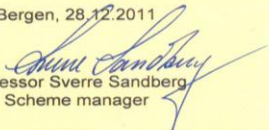
**Clinical:**

*Selection of analytes to be tested based on a given case history.*

*Diagnostic interpretation of laboratory results.*

*Reporting and commenting on the results to the requesting physician.*

Bergen, 28.12.2011

  
Professor Sverre Sandberg  
Scheme manager

Norwegian Porphyria Centre (NAPOS), Haukeland University Hospital,  
Laboratory of Clinical Biochemistry (LKB), N-5021 Bergen

 Porphyria External Quality Assessment Scheme

This certifies that

**Interregional Reference Centre for prevention, surveillance,  
diagnosis and therapy of porphyrias**

Department of Medical Sciences, Nephrology and Dialysis Unit,  
"Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital, IRCCS  
San Giovanni Rotondo (Foggia), Italy

in 2012

has participated in the  
**European Porphyria Network (EPNET)**  
**Porphyria External Quality Assessment Scheme (EQAS)**  
including the following:

**Pre-analytical aspects:**

*Selection of laboratory tests based on a given case history*

**Analytical aspects:**

*Performing the following analyses:*

*Urine:  $\delta$ -aminolevulinic acid, quantitative porphobilinogen, total porphyrins,  
fractionation of porphyrins*

*Faeces: total porphyrins*

*Erythrocytes: porphobilinogen deaminase activity*

*Plasma: total porphyrins, fluorescence scan*


**Post-analytical aspects:**

*Diagnostic interpretation of laboratory test results*

*Diagnostic comments reported to the requesting physician*

*Evaluation of the laboratory report form*

Bergen, 15.02.2013

  
Professor Sverre Sandberg  
Scheme manager

European Porphyria Network (EPNET) - [www.porphyrria-europe.com](http://www.porphyrria-europe.com)

# **Prognosi e terapia**

# Prognosi della porfiria

***La Porfiria Acuta Intermittente***  
ha un prognosi sfavorevole con  
indice di mortalità del **20-25%**  
nei primi 5 anni

# **Prognosi della porfiria**

**Exitus per malattie intercorrenti e complicanze respiratorie e/o addominali**

# **Prognosi della porfiria**

**Recentemente la mortalità si è ridotta o ha superato i 5 anni dal primo attacco**

# Porfirinurie

- 1. Avvelenamento da piombo**
- 2. Epatopatie**
- 3. Malattie emolitiche**
- 4. Lesione ulcerative gastrointestinali**
- 5. Condizioni infiammatorie**
- 6. Infarto del miocardio**
- 7. Alcoolismo**

**TRATTAMENTO  
ATTACCO  
ACUTO DELLA  
PORFIRIA**

**L'evoluzione spontanea  
dell'attacco è buona se  
prevenuta da un attacco  
precoce**



# Trattamento attacco acuto

Rischi di *complicazioni neurologiche* da:

1. Chirurgia esplorativa inopportuna
2. Diagnosi psichiatrica errata  
(istrionismo)
3. Inappropriato trattamento del dolore  
→ utilizzo di farmaci induttori noti  
come “porfirinogenici”  
(*farmaci pericolosi*)

# Trattamento attacco acuto

## Clorpromazina:

**20 gtt/mattino + 30 gtt/sera**

**(adattato al grado di agitazione)**

# Trattamento attacco acuto

## Petidina:

**1/2 ampolla s.c. ogni 3-6 ore durante i  
primi 2 giorni → riduzione graduale del  
farmaco con sospensione alla fine del  
3° /4° giorno**

# Trattamento attacco acuto

## Destrosio:

**3 litri di infusione di glucosio concentrato (da 300 a 400 g) ogni 24 ore o destrosio al 5%**

- a) effetti lenti e non tutti i pz rispondono**
- b) controllo quotidiano per iponatriemia**

# Trattamento attacco acuto

## ***Emina e.v. (Normosang®)***

- ***Corregge il deficit di EME***
- ***Restaura il feed-back negativo esercitato dall'EME che reprime l'attività dell'ALA sintetasi limitando l'iperproduzione dei precursori tossici dell'EME***
- ***Contribuisce a ripristinare le emoproteine correggendo anomalità di laboratorio***

# Trattamento attacco acuto

***Emina e.v. (Normosang®)***

- ***3 mg/kg/die***  
***per 4 giorni consecutivi***

***Diminuzione netta dei precursori dell'EME  
(ALA e PBG) fin dalla 12<sup>o</sup> ora***

***Ripristino dell'attività del citocromo P450***

# Trattamento della porfiria

- ***Emina e.v.***
- ***Farmaci sintomatici***
- ***Apporto calorico***
- ***Effetto glucosio***

# Trattamento della porfiria

## Farmaci sintomatici

- **Dolore**  
(ASA, morfina, petidina)
- **Vomito**  
(clorpromazina, promazina, procloperazina)
- **Ipertensione e tachicardia**  
(propranololo, atenololo, labetalolo)
- **Disturbi psichiatrici**  
(clorpromazina, promazina, procloperazina, trifluoperazina, orazepam)
- **Epilessia**  
(clonazepam)
- **Costipazione**  
(neostigmina)



# Trattamento della porfiria

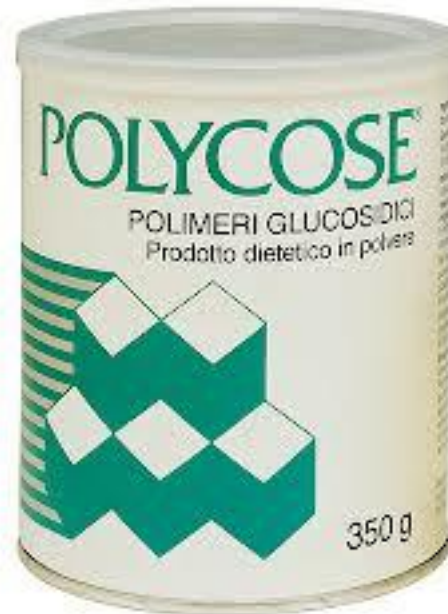
## Apporto calorico

**Dieta mista** contenente **250 g di carboidrati**, rigorosamente **analcolica** e utilizzando **soluzioni glucosate** o un **sondino naso-gastrico**

# Trattamento della porfiria

## Polimeri glucosidici:

Polydose®



# Trattamento della porfiria

## *Effetto glucosio*

### Accelera e potenzia l'effetto dell'emina

- glucosio 20% in dose di 10-20 g/h per 24-48 h (eventuale insulina)
- dieta mista a forte prevalenza di carboidrati (300-500 g) con eventuale insulina (pz che si alimenta)
- carboidrati suddivisi tra infusione venosa e sondino naso-gastrico (pz che non si alimenta)

# ***NORMOSANG®***

- ***Normosang®*** *fiala da 250 mg*  
**3 mg/kg/24 ore** in soluzione fisiologica da 100cc in bottiglia di vetro  
  
(infusione in CVC in almeno 30 minuti con schermatura alla luce dell'infusione)
- preceduto e seguito da 3-4 iniezioni da 10 ml di soluzione fisiologica
- per concludere soluzione fisiologica 100 cc



## ***Basso rischio di tromboflebite (meno dell'1%)***

(molto inferiore a quello osservato con le preparazioni di emina usate in precedenza (38.45%))

***NORMOSANG® non influisce sull'emostasi***

***NORMOSANG® la miglior cura;***

**se non reperibile in un tempo accettabile  
somministrare glucosio con un effetto simile  
anche se molto meno efficace**













**Port-A-Cath®**

# Port a Cath



seconda via di accesso

impugnatura  
amovibile

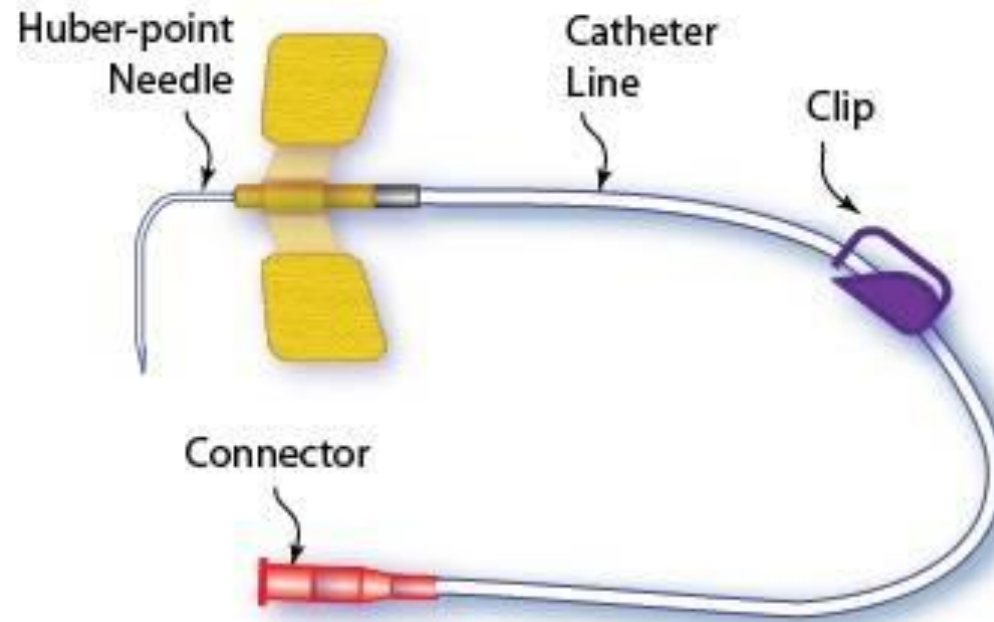
larga ed imbottita  
base di appoggio  
dell'ago



via di accesso

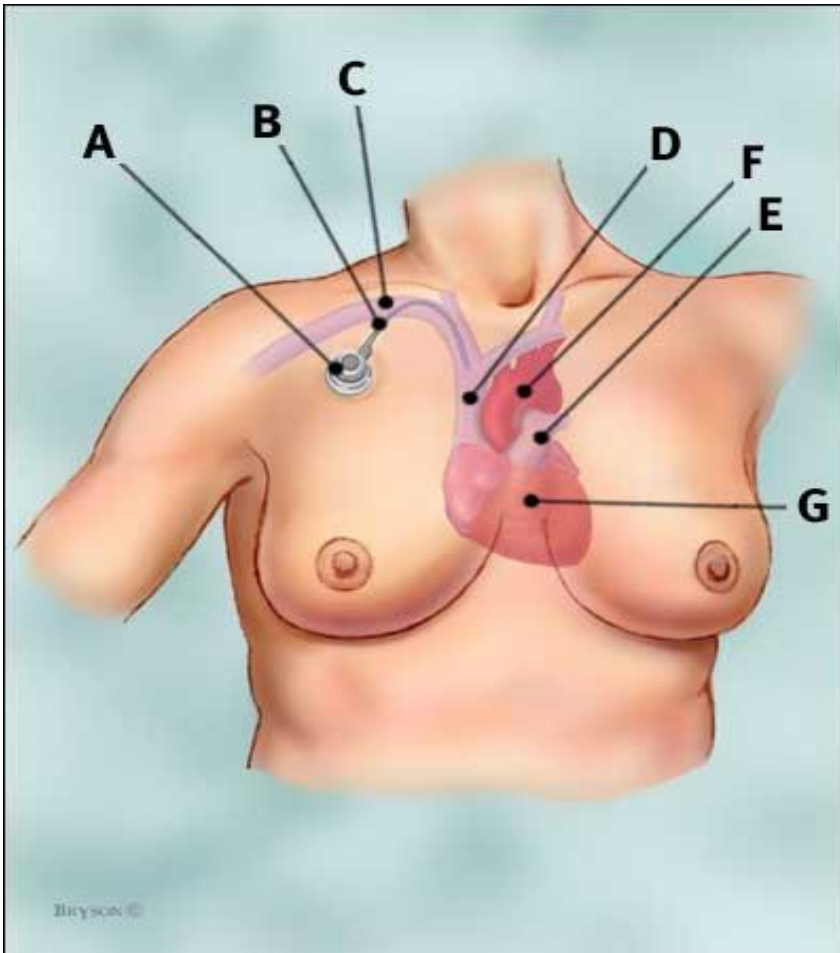
ago non carotante  
e non siliconato

**Aghi di Huber (Gripper PLUS®)**

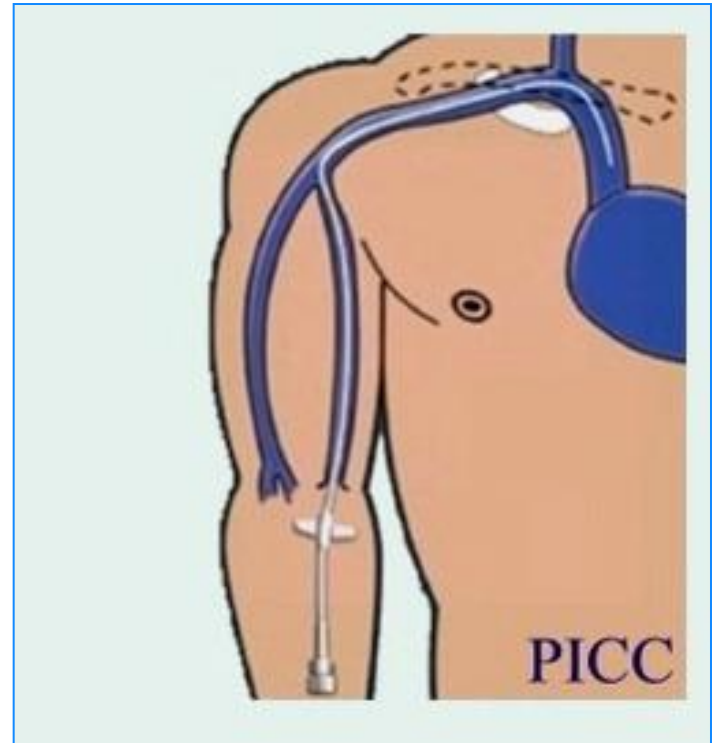
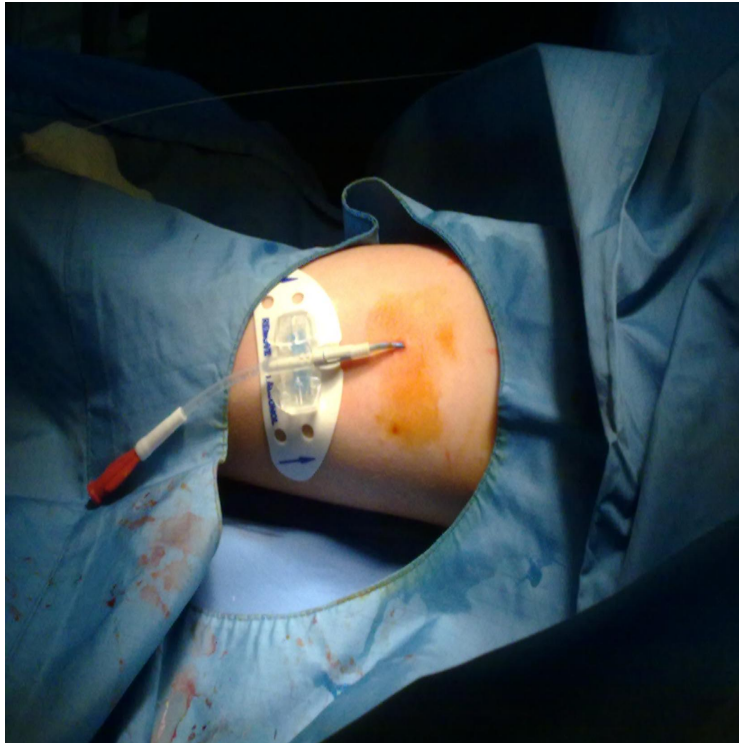


## Huber Needle (Gripper PLUS®)

# Port a Cath



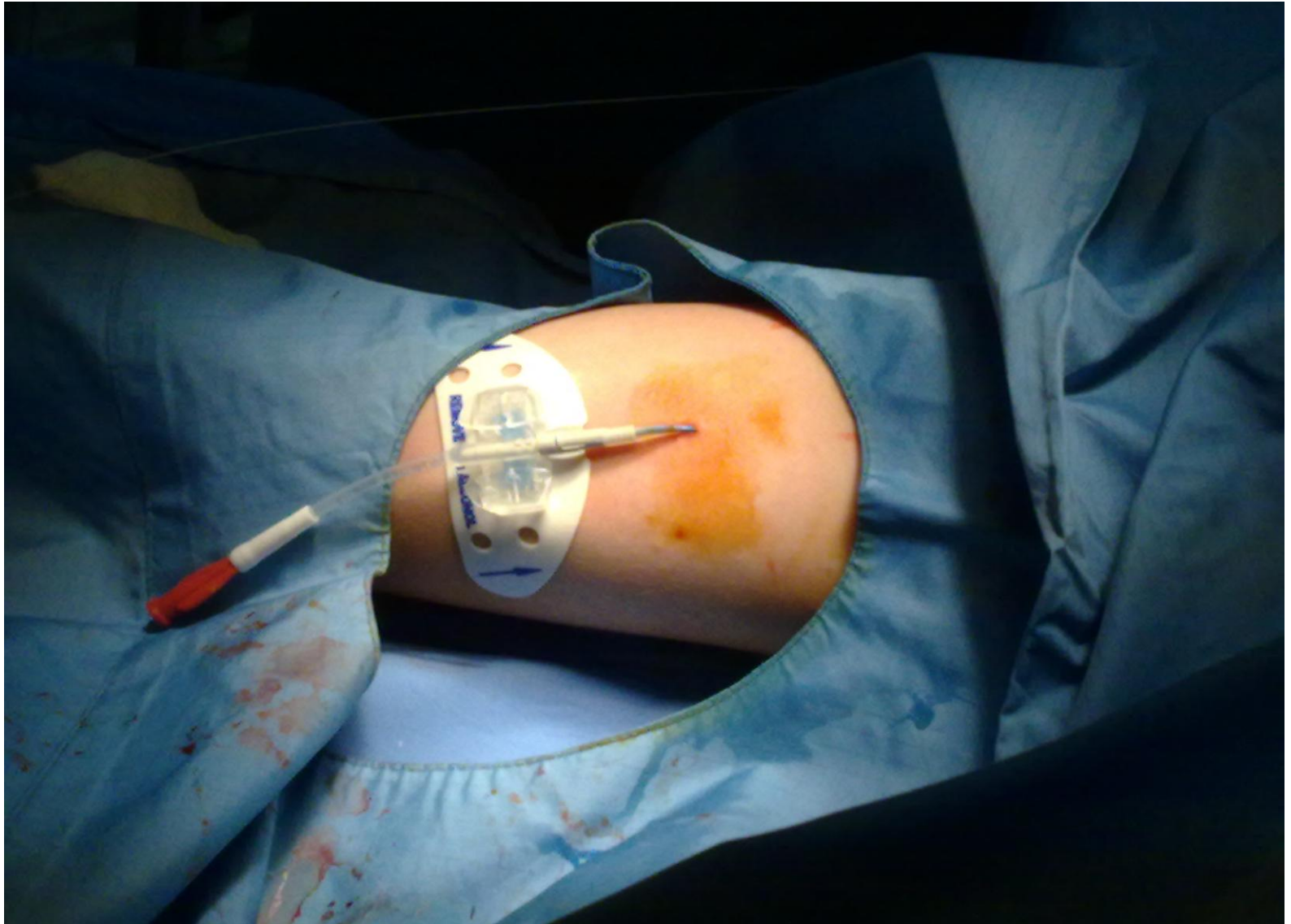
- A. Port
- B. Catetere
- C. Vena succlavia
- D. V. cava superiore
- E. Vena polmonare
- F. Aorta
- G. Cuore

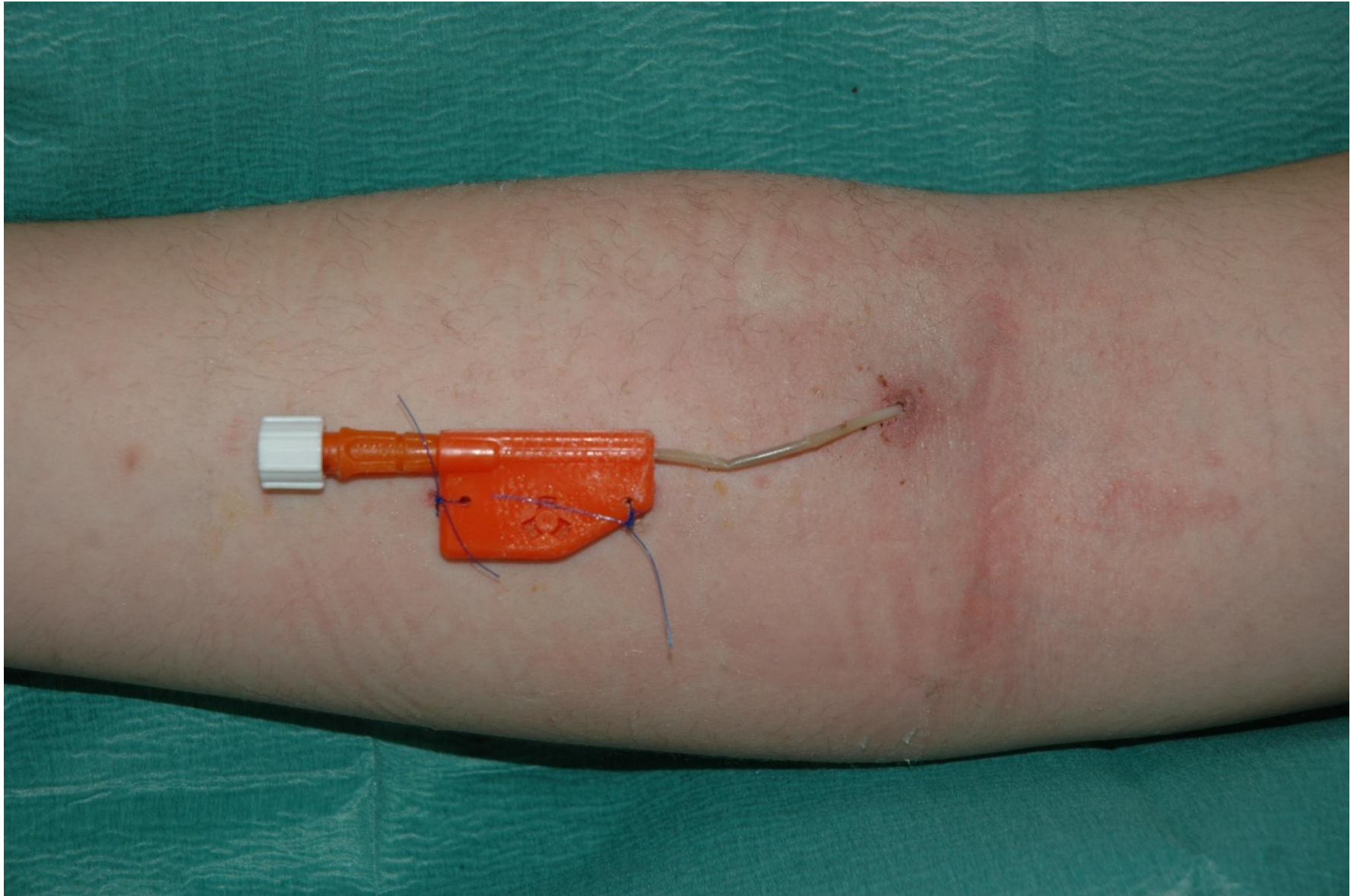


**PICC**  
**(Peripheral Inserted Central Catheter)**











**OBIETTIVI**

- 1. attuazione misure profilattiche**
- 2. attenta sorveglianza clinico-laboratoristica**
- 3. dietoterapia**
- 4. blocco del ciclo mestruale**
- 5. psicoterapia**
- 6. emina**

# MISURE PROFILATTICHE

La maggior parte degli attacchi acuti sono scatenati da fattori che possono essere evitati o controllati quali:

- **Farmaci**
- **Alcool**
- **Digiuno (comprese le diete)**
- **Ormoni**

**Tra i farmaci a rischio di scatenare un attacco acuto ci sono sia medicine comuni che trattamenti alternativi, tonici e preparati da erboristeria.**

**I farmaci considerati sospetti sono più di 100, ma esistono molte altre medicine non pericolose, per cui non è difficile trovare un'alternativa.**



# ***PROBLEMI SPECIFICI***

## **A) ANESTETICI ED INTERVENTI CHIRURGICI**

Comunicare in anticipo al chirurgo e all'anestesista di essere affetti da porfiria. È infatti necessario utilizzare anestetici specifici considerati sicuri per la porfiria.

## **B) DENTISTA**

Comunicare al proprio dentista di essere affetti da porfiria. I dentisti usano spesso anestetici locali e alcuni di essi possono essere non adatti per i pazienti con la porfiria.

## **C) IMMUNIZZAZIONE**

Tutti i vaccini brevettati per l'utilizzo nell'uomo sono sicuri per i malati di porfiria acuta.

<b>ANESTETICI AMMESSI</b>	<b>ANESTETICI NON AMMESSI</b>
<b>Aptocaine (dentista)</b>	<b>Articaina</b>
<b>Procaïne (dentista)</b>	<b>Bupivacaina</b>
<b>Ossibuprocaïne</b>	<b>Lidocaina</b>
<b>Proximetacine</b>	<b>Mepivacaina</b>
<b>Tetracaine</b>	<b>Prilocaina</b>
	<b>Ropivacaina</b>

## **ANESTESIA LOCALE**

<b>ANESTETICI AMMESSI</b>	<b>ANESTETICI NON MMESI</b>
Alfentanile	Articaina
Aptocaina	Bupivacaina
Atracurium	Destromoramide
Bupivacaina (solo peridurale)	Diazepam
Clorpromazina	Enflurane
Droperidolo	Etidocaina
Fentanile	Etomidate
Flunitrazepam	Alotano
Levomepromazina	Ketamina
Midazolam	Lidocaina
Morfina	Pentazocina
Norcuronio	Prilocaina
Pancuronio	Ropivacaina
Petidina	Tetracaina
Fenoperidina	Barbiturici
Procaina	
Propofol	
Rocuronio	
Sufentanile	

## **ANESTESIA LOCOREGIONALE - GENERALE**

# **Dietoterapia**

**integrazione dietetica  
con maltodestrine**

# Dietoterapia

Esempio di soggetto normale:

Esempio di **soggetto porfirico**:

dieta normocomposta da 2000 kcal

dieta da 2000 kcal

- latte g 200
- fette biscottate n. 04
- pasta g 80
- pane g 170
- carne g 200
- verdure g 400
- frutta g 300
- olio g 50
- zucchero g 15  
(3 cucchiaini da caffè)

- latte g 200
- fette biscottate n. 04
- marmellata g 25
- pasta g 100
- pane g 170
- carne g 200
- verdure g 400
- frutta g 300
- olio g 30
- zucchero g 20  
(4 cucchini da caffè)
- Polycose g 30  
(5 cucchiari da tavola)

La percentuale dei nutrienti sarà la seguente:

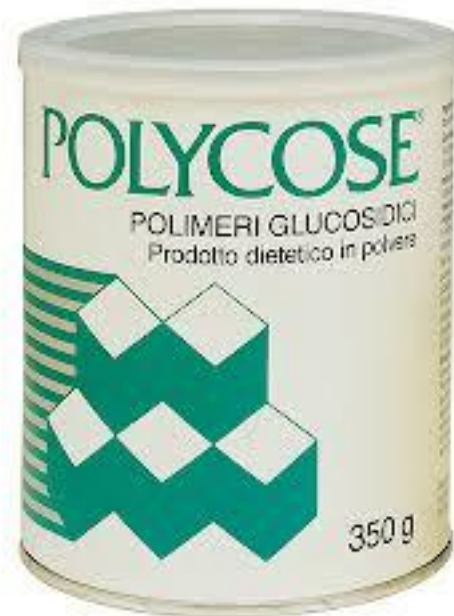
- protidi g 81 - 15%
- lipidi g 66 - 30 %
- glucidi g 287 - 55%

La percentuale dei nutrienti sarà la seguente:

- protidi g 85 - 17%
- lipidi g 42 - 19 %
- glucidi g 342 - 64%

# *Polimeri glucosidici*

Polycose®



# **BLOCCO CICLO MESTRUALE**

**I contraccettivi orali e i preparati per la terapia ormonale sostitutiva che contengono progesterone o composti simili (progestinici) devono essere possibilmente evitati dalle donne con la porfiria acuta**

# BLOCCO CICLO MESTRUALE

**Triptorelina  
(Decapeptyl 3.75®)**



**Leuprorelina  
(Enantone 3.75®)**





# **BLOCCO CICLO MESTRUALE**

## **Triptorelina (Decapeptyl 3.75®)**

<b>CD</b>	<b>dicembre 2002 – marzo 2007</b>
<b>TPC</b>	<b>maggio 2008 – luglio 2008</b>

## **Leuprorelina (Enantone 3.75®)**

<b>DPMG</b>	<b>marzo 2006 – febbraio 2007</b>
-------------	-----------------------------------

# PSICOTERAPIA

## Analisi transazionale

# PSICOTERAPIA

**L'analisi transazionale per comportamenti aggressivi ed irritabilità ha favorito:**

- **il cambiamento dei vissuti emotivi, le interazioni con gli altri e la risposta del corpo alla malattia organica.**
- **l'adattamento adeguato e realistico alla malattia**

# PSICOTERAPIA

La relazione stabilita tra equipe curante e paziente rappresenta l'elemento fondamentale della cura e si basa sulle

**comunicazioni emotive**

che rappresentano il potente strumento del cambiamento

# Scopo della terapia psicologica

- **Lo scopo della terapia psicologica con pazienti affetti da patologia organica è quello di favorire l'adattamento adeguato e realistico alla malattia.**
- **Lo psicologo si occupa dell'analisi dei contenuti emotivi legati alle risposte del paziente alla malattia; del chiarimento delle dinamiche relazionali tra l'équipe e il paziente; della gestione delle dinamiche familiari disfunzionali.**

**PROSPETTIVE**

***con l'età, il rischio di manifestare un attacco acuto diminuisce, di solito dopo i 40 anni, ma non diventa nullo***

- **trapianto di fegato**
- **terapie geniche**
- ***Porphozyme®***  
(PBG Deaminasi ricombinante)
- ***prevenzione attacchi acuti***



**Take  
home  
message**

# Algoritmo diagnostico mentale

- 1. Coliche addominali recidivanti e sintomi neurologici o sindrome premestruale in temperamento “uterino”**
- 2. Cute sclerodermica e ciclotimia/depressione e/o convulsioni**
- 3. Iposodiemia in donna isterica con ritenzione urinaria**
- 4. IRC**
- 5. Idiosincrasie a farmaci**
- 6. Piccole vescicole o bolle tipo flittene in uremico, in emodialisi o trapiantati**





Associazione  
**Amici della Porfiria**  
*San Pio da Pietrelcina*  
ONLUS



**EURORDIS**  
Rare Diseases Europe



*Rare Disease Day*

**UNIAMO**

FEDERAZIONE ITALIANA  
MALATTIE RARE

ONLUS

orphanet

WBoilsoft Unregistered Version

DIAGNOSI	ESITO
- Sindrome ansiosa - Depressive	<input type="checkbox"/> Stazionario
- Sindrome dell'intestino irritabile	<input type="checkbox"/> Migliorato
- Piccola ernia hiatale	<input type="checkbox"/> Peggiorato
- Dermite acroiforme	<input type="checkbox"/> Deceduto
- Nefrosi	Data.....
	Ora.....
	<input type="checkbox"/> Trasferito presso
	.....
	in data.....

**Il vero viaggio di  
ricerca non consiste  
nel guardare nuove  
terre, ma nell'avere  
nuovi occhi**



**Valentin Louis Georges Eugène Marcel Proust**

**(Parigi, 10 luglio 1891 – 18 novembre 1922)**

**G R A Z I E**