



## :: Porfiria epatica acuta

**!** Queste raccomandazioni sono una traduzione delle linee guida francesi redatte dal Dr. Olivier Ganansia, Dr. Christophe Leroy, Dr.ssa Hélène Jullian Papouin, e dal Dr. Gilles Bagou, revisionate e pubblicate da Orphanet nel 2016.

Alcune delle procedure menzionate, in particolare quelle relative ai trattamenti farmaceutici, possono non essere valide nel paese di provenienza.

### Sinonimi:

Crisi acuta neuroviscerale da porfiria epatica  
 Porfiria Acuta Intermittente (PAI)  
 Coproporfiria Ereditaria (CE)  
 Porfiria Variegata (PV)

### Definizione:

Le porfirie epatiche acute sono malattie ereditarie metaboliche monogeniche, autosomiche dominanti, legate a difetti in uno degli enzimi della biosintesi dell'eme.

Le porfirie epatiche presentano segni neurologici di varia natura, che possono causare gravi situazioni di urgenza e comprendono:

- la Porfiria Acuta Intermittente (PAI )
- la Coproporfiria Ereditaria (CE )
- la Porfiria Variegata (PV ).

La PV e la CE possono presentare una sintomatologia mista cutanea e/o neurologica.

### Ulteriori informazioni:

[Consulta la scheda di Orphanet](#)

Menu	
<b>Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera</b>	<b>Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere</b>
<a href="#">Sinonimi</a>	<a href="#">Problematiche in caso di urgenza</a>
<a href="#">Meccanismi</a>	<a href="#">Raccomandazioni in caso di urgenza</a>
<a href="#">Rischi particolari in situazioni di urgenza</a>	<a href="#">Orientamento</a>
<a href="#">Terapie a lungo termine prescritte di frequente</a>	<a href="#">Interazioni farmacologiche</a>
<a href="#">Insidie</a>	<a href="#">Precauzioni per l'anestesia</a>
<a href="#">Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera</a>	<a href="#">Misure terapeutiche complementari e ricovero</a>
<a href="#">Ulteriori informazioni</a>	<a href="#">Donazione di organi e tessuti</a>
	<a href="#">Numeri in caso di urgenza</a>
	<a href="#">Riferimenti bibliografici</a>

# Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

## Informazioni per il paziente affetto da porfiria epatica acuta

### Sinonimi

- ▶ Crisi acuta neuroviscerale da porfiria epatica
- ▶ Porfiria Acuta Intermittente (PAI)
- ▶ Coproporfiria ereditaria (CE)
- ▶ Porfiria Variegata (PV)

### Meccanismi

- ▶ Deficit costitutivo di un enzima della sintesi dell'eme, responsabile della sovrapproduzione di precursori della biosintesi dell'eme nel fegato

### Rischi particolari in situazioni di urgenza

- ▶ Sintomi neurovegetativi: sindrome dolorosa addominale intensa (segno cardinale), nausea, vomito, ipertensione arteriosa, tachicardia, diaforesi
- ▶ Interessamento del sistema nervoso centrale: stato di alterazione della coscienza, convulsioni, disturbi psichiatrici
- ▶ Interessamento del sistema nervoso periferico: deficit motorio a progressione verso i cingoli, segni sensoriali (parestesie, dolore...), talvolta: urine color "marsala"

### Terapie a lungo termine prescritte di frequente

- ▶ Somministrazione cronica di arginato di eme (emina)
- ▶ Analgesici morfiniti
- ▶ Terapia ormonale di blocco dell'ovulazione

### Insidie

- ▶ **Farmaci controindicati:** elenco su [www.porphyrria-europe.com](http://www.porphyrria-europe.com)  
Tenere sotto controllo i sintomi neurologici, anche di gravità minore, e i disturbi idroelettrolitici (iponatriemia < 130mm/L)

### Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera

- ▶ Morfina per via endovenosa (analgesico di riferimento), apporto glucidico
- ▶ Farmaci controindicati: barbiturici, sulfamidici...
- ▶ Farmaci permessi: morfina, fentanil, etomidate, succinilcolina, vecuronio, atracurio – si veda l'elenco dei farmaci permessi /controindicati in appendice
- ▶ Nessun trattamento specifico prima del ricovero
- ▶ Orientamento: pronto soccorso
- ▶ Rianimazione in caso di sintomi neurologici.

### Ulteriori informazioni

- ▶ [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

# Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

## Problematiche in caso di urgenza

- ▶ Nell'80% dei casi, si tratta di donne tra i 15 e i 45 anni, in fase premenstruale.

### 1. Sintomi neurovegetativi: sindrome dolorosa addominale

- ▶ Evitare un'urgenza medica o chirurgica (appendicite, colica renale e biliare, pancreatite, peritonite, infarto...) avvalendosi del consulto, dell'esame clinico e della diagnostica per immagini
- ▶ Considerare una crisi di porfiria acuta epatica in presenza di un **episodio doloroso addominale intenso di origine sconosciuta**: dolori intensi, in continua evoluzione o di tipo parossistico, diffusi, senza localizzazione predominante, associati a dolori lombari o irradiazioni agli arti inferiori, nausea seguite da vomito che possono provocare disturbi idroelettrolitici importanti e costipazione persistente, talvolta alternata a episodi di diarrea.
- ▶ Da valutare durante l'esame: distensione addominale, apiressia (eccetto per i casi in cui la porfiria è scatenata da un'infezione)
- ▶ Talvolta è presente mialgia, tachicardia, ipertensione arteriosa, diaforesi (spesso senza febbre), che indicano un coinvolgimento del sistema nervoso neurovegetativo.

### 2. Interessamento dei sistemi nervoso centrale o nervoso periferico

- ▶ L'interessamento neurologico è di solito provocato o aggravato da terapie inadatte, somministrate in assenza della diagnosi.
- ▶ La sindrome neurologica è molto eterogenea e può interessare il sistema nervoso periferico e/o centrale:
  - Paralisi: paresi moderate di un gruppo muscolare di piccole dimensioni (come gli estensori delle dita centrali della mano, nella modalità della paralisi saturnina) o paralisi flaccide ascendenti degli arti con disturbi sensitivi soggettivi intensi e amiotrofia);
  - Mialgie, paresi, crisi convulsive generalmente associate a iponatriemia, che suggeriscono una SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) e sono spesso trattate con barbiturici (prevalentemente, porfirinogeni).

### 3. Sintomi psichiatrici

- ▶ Polimorfi: disturbi dell'umore (irritabilità, emotività, sindrome depressiva e forte ansia)
- ▶ Più di rado, è presente un quadro psichiatrico acuto (allucinazioni uditive e visive, disorientamento, stato confusionale, episodi maniacali).

 Tutte le affezioni del sistema nervoso implicano il ricovero nel reparto di rianimazione, poiché tali segni possono essere letali (interessamento bulbare, paralisi respiratoria) o comportare il rischio di sequele gravi di tipo motorio.

## Raccomandazioni in caso di urgenza

### ▶ Misure diagnostiche di urgenza

- Segni indicativi di un quadro clinico grave:
  - Intensità della sindrome dolorosa addominale
  - Crisi ipertensiva
  - Complicazioni neurologiche (da identificare inizialmente e da rivalutare due volte al giorno)
  - Complicazioni idroelettrolitiche (ionogramma per rilevare un'iponatriemia tipo SIADH)
  - Complicazioni renali: insufficienza renale cronica
- Esami di urgenza:
  - Valutare l'aumento dei precursori nelle urine: acido δ aminolevulinico (ALA) e porfobilinogeno (PBG) (risulta inutile il dosaggio delle porfirine urinarie). *Fig. 1*
    - Se i livelli dei precursori sono normali, non si tratta di una crisi di porfiria acuta e si dovrà prendere in considerazione un'altra eziologia.
    - Se i livelli dei precursori sono molto elevati (>x10N), la crisi acuta di porfiria è confermata.
  - La diagnosi di crisi acuta di porfiria impone il ricovero di urgenza del paziente.

## ► Misure terapeutiche immediate

- La crisi acuta di porfiria è un'urgenza medica metabolica da trattare in un ambiente ospedaliero che disponga di un servizio di rianimazione medica.
- Dal momento in cui viene posta la diagnosi, senza attendere il risultato dei dosaggi urinari di ALA e di PBG, è opportuno predisporre, già al pronto soccorso, una terapia sintomatica e verificare l'assenza di complicazioni neurologiche.
- La terapia sintomatica non previene il sopraggiungere delle complicazioni neurologiche.
- Eliminare i fattori scatenanti: alcol, estrogeni, (farmaci) porfirinogeni (l'elenco è disponibile su [www.porphyrria-europe.com](http://www.porphyrria-europe.com), [www.drugs-porphyrria.org](http://www.drugs-porphyrria.org) e negli allegati).
- Alcuni pazienti, in particolare quelli affetti da PAI (Porfiria Acuta Intermittente), presentano delle forme ricorrenti della malattia e si sono già sottoposti a numerose iniezioni di arginato di eme, che causano talvolta un'alterazione significativa della rete venosa periferica, rendendo difficoltosa l'infusione.
- Terapia sintomatica
  - Ricercare ed eliminare le cause scatenanti.
  - **Presa in carico del dolore: analgesico morfino** (morfina: un'iniezione sottocutanea ogni 4 ore fino alla sedazione del dolore): <http://porphyria.eu/en/content/pain-management-acute-porphyrria>
  - **Presa in carico dell'ansia: neurolettico sedativo** (clorpromazina: 50-100 mg/24 ore o ciamemazina: 100/200 mg/24 ore).
  - **In caso di vomito: antagonista dei recettori 5HT3** (ondansetron: una fiala di 8mg endovena ad infusione lenta).
  - Terapia reidratante e correzione degli squilibri elettrolitici, in particolare in caso di iponatriemia.
- Terapia eziopatogenetica
  - Introdurre un **apporto significativo di carboidrati**: infusione G5%, 300-400 g/24 ore, associata a insulina, con i livelli sierici di elettroliti sotto stretto controllo.
  - **Terapia con l'arginato di eme**, sentito il parere esperto di un centro di riferimento per la porfiria
    - **Arginato di eme**: 3-4 mg/kg/die per 4 giorni, con infusioni endovenose al riparo della luce, allo scopo di ripristinare la riserva intracellulare di eme.
  - Da prevedere in caso di:
    - **crisi di porfiria acuta** comprovate biologicamente da un aumento evidente dei precursori urinari (ALA x10 e PBG x 50 rispetto alla norma).
    - segni gravi: forme iperalgiche che non rispondono alla terapia sintomatica e forme con sintomi neurologici centrali, sensitivo-motori o psichiatrici.
    - o in caso d'iponatriemia: <130 mmol/L
  - Si può iniziare in pronto soccorso o nel corso di un ricovero di breve durata.
  - Questa terapia consente di ottenere un miglioramento considerevole nell'arco di 48/72 ore, tanto sul piano clinico quanto sul piano biologico.
  - L'efficacia dell'arginato di eme è tanto più significativa se viene utilizzato precocemente e se la durata media di ricovero è di **4 giorni**.
  - Invece, in caso di complicazioni neurologiche, la sua efficacia è molto più incerta e il ricovero diventa molto più lungo.

## Orientamento

### ► Trasporto dal domicilio al pronto soccorso

- Dove?
  - In tutti i casi, è opportuno contattare un centro di riferimento per la porfiria.
  - **Tutte le affezioni del sistema nervoso implicano il ricovero nel reparto di rianimazione**, poiché tali segni possono essere letali (interessamento bulbare, paralisi respiratoria) o comportare il rischio di sequele gravi di tipo motorio.

### ► Orientamento verso il pronto soccorso

- Dove?
  - Il follow-up richiede necessariamente il ricovero in un centro ospedaliero che disponga di un reparto di rianimazione.
  - Il paziente sarà indirizzato, in primo luogo, verso il servizio di epatogastroenterologia, ematologia clinica o medicina interna.

- In assenza di segni neurologici gravi, il trattamento sintomatico ed eziopatologico possono essere iniziati al reparto di medicina interna.

## Interazioni farmacologiche

- ▶ In caso di un'urgenza grave, il beneficio della terapia più adatta prevale sul rischio di indurre una crisi di porfiria, che potrà essere valutata e trattata, se necessario, in un secondo tempo.
- ▶ In caso di un'urgenza meno grave, è opportuno valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio legato all'utilizzo di un farmaco controindicato.
- ▶ A tal proposito, è consigliabile contattare un centro di riferimento per la porfiria.
- ▶ La crisi acuta di porfiria è spesso aggravata dall'alcol e dalla somministrazione di farmaci che per essere metabolizzati necessitano di un'induzione epatica di alcuni citocromi P450 (barbiturici, sulfamidici, estrogenici, progesteronici, ...).
- ▶ L'elenco dei farmaci autorizzati, pericolosi o controindicati è disponibile su: <http://porphyria.eu/it/content/safe-drugs>, [porphyria.eu](http://porphyria.eu), [www.drugs-porphyr.org](http://www.drugs-porphyr.org), <http://www.porphyr.net/medicaments/>.

## Precauzioni per l'anestesia

- ▶ Quando un paziente con porfiria epatica acuta deve sottoporsi a un intervento, è preferibile che l'anestesista prenda contatto con un centro di riferimento per la malattia.
  - **Urgenza grave:** Propofol associato a morfina
  - **Anestesia generale:** contattare un centro di riferimento per la porfiria.
  - **Epidurale/rachianestesia:** bupivacaina
  - **Anestesia cutanea locale:** bupivacaina e crema /cerotto anestetico (prilocaina/lidocaina)
  - **Anestesia dentale:** articaina adrenalinata
    - È autorizzato il suo utilizzo nel portatore sano o in lunga remissione. Sarà eseguito l'esame delle urine il giorno successivo all'intervento con l'invio al centro di riferimento del campione delle prime urine del mattino.
    - Invece, nel paziente cronico (crisi acute ricorrenti), è opportuno consultare un medico del centro.

## Misure terapeutiche complementari e ricovero

- ▶ Fornire alle famiglie informazioni e sensibilizzarle ad individuare i sintomi; fornire i riferimenti del centro dove è preferibile che il paziente e la sua famiglia effettuino almeno una consulenza.
- ▶ Identificare la porfiria (ne esistono 8 tipi diversi)
- ▶ Tenere presente l'eventualità di contattare un centro di riferimento per la porfiria
- ▶ Eliminare i fattori scatenanti (farmaci, alcol) e consultare l'elenco dei farmaci ammessi: [www.porphyr.net/medicaments/](http://www.porphyr.net/medicaments/)

## Donazione di organi e tessuti

- ▶ Allo stato attuale delle conoscenze e, nonostante la scarsità di dati in letteratura, trattandosi di una patologia metabolica epatica talvolta associata a un'insufficienza renale moderata, **non sembrerebbe opportuna la donazione degli organi e dei tessuti.**
- ▶ Per un parere sul caso singolo, contattare il Centro Nazionale Trapianti.
- ▶ In generale e allo stato attuale delle conoscenze:
  - **Rischio di trasmissione della malattia:** vi è il **rischio di trasmissione della porfiria epatica in seguito alla donazione del fegato.**
  - **Donazione di organi:** non è possibile la donazione del fegato e, con ogni probabilità, neanche quella dei reni, a causa di un'insufficienza renale frequente nei pazienti portatori che presentano la PAI.
- ▶ **Donazione di tessuti:** controindicata.

## Numeri in caso di urgenza

Centri di Riferimento/Presidi, a livello regionale e nazionale, accreditati dal Ministero della Salute per la presa in carico della porfiria epatica acuta: dati disponibili su [Orphanet](http://orphanet.eu).

## Riferimenti bibliografici

- ▶ Puy H, Deybach JC. **Les Porphyries. Le livre de l'interne en médecine interne.** L. Guillevin. Eds Flammarion Médecine-Sciences, 2007 chap. 78 pp 537-542.
- ▶ Sassa S. **Modern diagnosis and management of the porphyrias.** *Br J Haematol.* 2006 Nov;135(3):281-92.
- ▶ Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. **Porphyrias: A 2015 update.** *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Sep;39(4):412-25.
- ▶ Puy H, Gouya L, Deybach JC. **Porphyrias.** *Lancet.* 2010 Mar 13;375(9718):924-37.
- ▶ Homedan C, Schmitt C, Laafi J, Gueguen N, Desquirit-Dumas V, Lenglet H, Karim Z, Gouya L, Deybach JC, Simard G, Puy H, Malhière Y, Reynier P. **Mitochondrial energetic defects in muscle and brain of a Hmbs-/- mouse model of acute intermittent porphyria.** *Hum Mol Genet.* 2015 Sep 1;24(17):5015-23.
- ▶ Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, François A, Rabant M, Nochy D, Gouya L, Deybach JC, Xu-Dubois Y, Thervet E, Puy H, Karras A. **High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria.** *Kidney Int.* 2015 Aug;88(2):386-95.
- ▶ Homedan C, Laafi J, Schmitt C, Gueguen N, Lefebvre T, Karim Z, Desquirit-Dumas V, Wetterwald C, Deybach JC, Gouya L, Puy H, Reynier P, Malhière Y. **Acute intermittent porphyria causes hepatic mitochondrial energetic failure in a mouse model.** *Int J Biochem Cell Biol.* 2014 Jun;51:93-101.
- ▶ Carichon M, Pallet N, Schmitt C, Lefebvre T, Gouya L, Talbi N, Deybach JC, Beaune P, Vasos P, Puy H, Bertho G. **Urinary metabolic fingerprint of acute intermittent porphyria analyzed by (1)H NMR spectroscopy.** *Anal Chem.* 2014 Feb 18;86(4):2166-74.
- ▶ Deybach JC, Puy H. **Hepatocellular carcinoma without cirrhosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa.** *J Intern Med.* 2011 May;269(5):521-4.

Queste raccomandazioni sono state elaborate dai Proff. Laurent GOUYA, Jean-Charles DEYBACH e Hervé PUY – Centre Français des Porphyries (CFP), Hôpital Louis Mourier, Colombes; con la collaborazione del Dr Gilles Bagou, Dr. Olivier Ganansia, Dr. Christophe Leroy, la Dr.ssa Hélène Jullian Papouin e l'Association Française des Malades Atteints de Porphyries (AFMAP).

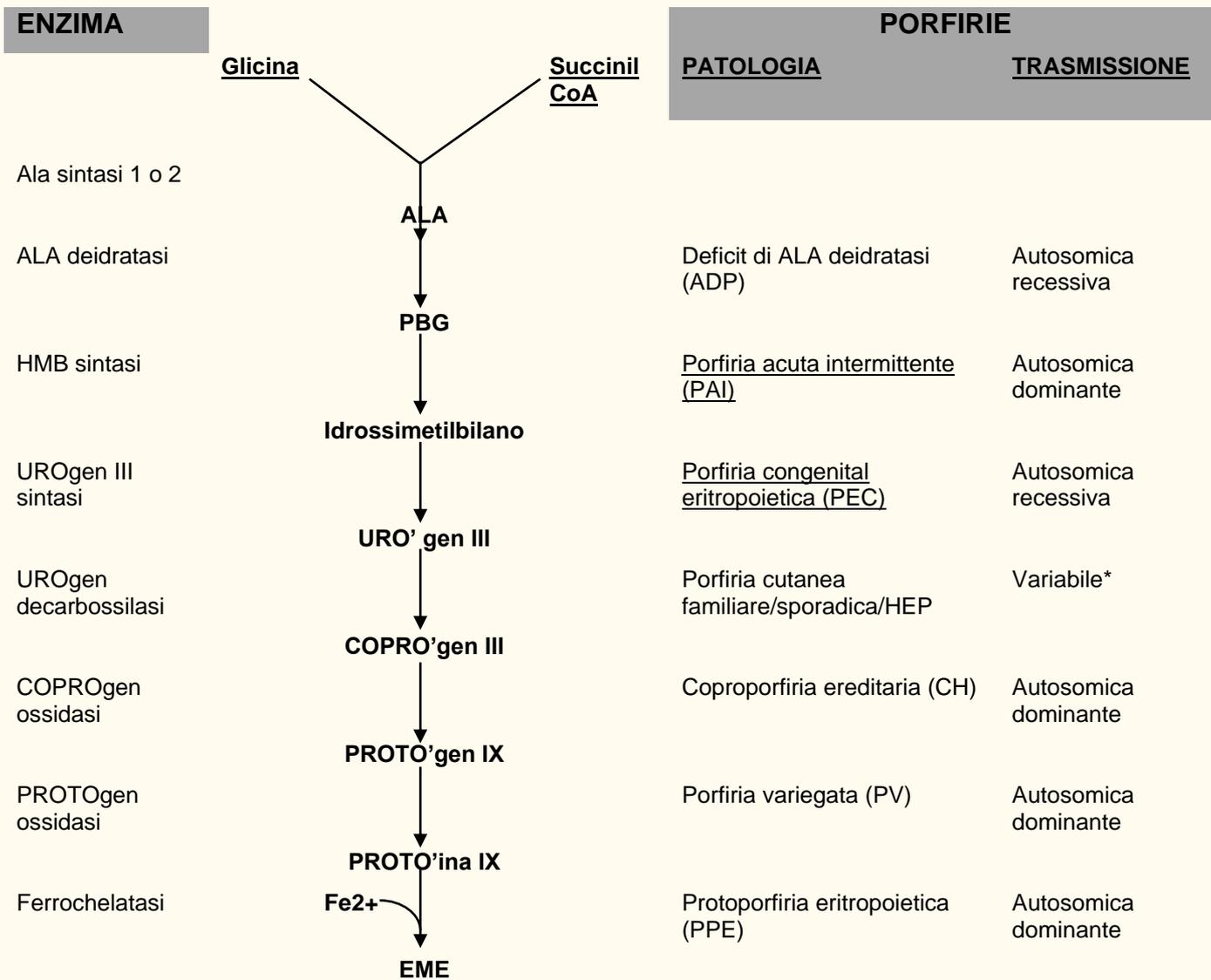
Data di realizzazione: 21 aprile 2016

Data di traduzione e aggiornamento: febbraio 2017

Traduzione: Martina Di Giacinto - Orphanet-Italia

## Allegati

**Figura 1**



Porfirie	Diagnosi nei pazienti sintomatici				Dosaggi enzimatici/
	Urine	Feci	GR	Plasma*	Biologia molecolare
<b>Neuroviscerale / mista</b>					
Deficit di ALA deidratasi	<b>ALA</b> , Copro III	/	Zn-Proto	/	ALA-deidratasi
Porfiria acuta intermittente	<b>ALA, PBG</b> , URO III	/	/	615-620	Porfobilinogeno deaminasi
Coproporfira ereditaria	<b>ALA, PBG</b> , Copro III	Copro III	/	615-620	Coproporfirinogeno ossidasi
Porfiria variegata	<b>ALA, PBG</b> , Copro III	Proto>Copro	/	625-630	Protoporfirinogeno ossidasi
<b>Fotodermatosi</b>					
Porfirie cutanee	Uro III, Epta/Hepta**	Isocopro, Epta	/	615-620	Urodecarbossilasi (forma familiare e HEP)
Porfiria eritropoietica congenita	Uro I, Copro I	Copro I	Uro I, Copro I	615-620	Uro-III cosintetasi
Protoporfiria eritropoietica	/	Proto	Proto libero	626-634	Ferrochelatasi

ALA: acido δ-aminolevulinico; PBG: porfobilinogeno; Uro: uroporfirina; Copro: coproporfirina; Proto: protoporfirina; Isocopro: isocoproporfirina; I o III: tipo di isomeri; \*: picco di emissione di fluorescenza in nm; \*\*: porfirina eptacarbossilica