

I nefrologi e le porfirie

C. Canavese¹, D. Gabrielli², C. Guida³, M.D. Cappellini⁴

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

Riassunto

Come spesso succede per le cosiddette "malattie rare", il termine "PORFIRIE" evoca un ricordo scolastico dagli incerti confini, in cui confluiscono manifestazioni cutanee di tipo "bolloso", un riscontro poco probabile nella pratica clinica quotidiana, una patogenesi indefinita e possibilità terapeutiche scarse o nulle.

Lo scopo di questa rassegna è suscitare l'interesse a "ripassare" una patologia rara, con il forte stimolo nato dalla possibilità, oggi, di armi terapeutiche prima sconosciute, che possono cambiare la storia naturale della malattia.

Il termine "PORFIRIE" indica un gruppo di condizioni morbose dovute ad un difetto nel metabolismo delle porfirine. Le porfirine sono composti tetrapirrollici presenti nelle specie vegetali ed animali, costituenti di proteine come l' EME, gruppo prostetico dell'emoglobina. Le tappe che portano alla formazione dell'EME iniziano dalla condensazione di succinilcoenzima A e glicina da parte dell' enzima ALA-sintetasi (ALA-s), e utilizzano successivamente 7 enzimi.

Le PORFIRIE sono il risultato di difetti parziali, congeniti o acquisiti, di uno o più di uno dei 7 enzimi coinvolti nella biosintesi dell'EME. Il difetto enzimatico conduce ad una diminuzione della sintesi di EME e questa carenza abolisce il feed-back negativo, consentendo una iperattività dell'enzima iniziatore della cascata (ALA-s) finalizzato a stimolarne la produzione. Tuttavia, sempre a causa del difetto enzimatico il progetto abortisce, e si accumulano i prodotti intermedi.

Se il difetto è a livello delle prime tappe del processo si accumulano i precursori precoci ALA e PBG, responsabili di manifestazioni neurologiche, mentre se il blocco enzimatico è tardivo, si accumulano porfirine, responsabili di un danno cutaneo che è secondario alla capacità delle porfirine di assorbire luce della lunghezza d'onda oltre il visibile.

Esistono quindi 7 tipi di PORFIRIE, che si possono distinguere in "epatiche o eritrocitarie" sulla base dell'organo/ tessuto in cui l'alterazione metabolica è prevalente, o in "acute e croniche" sulla base dei sintomi prevalenti (rispettivamente, neurologici o cutanei).

Solo una piccola percentuale dei portatori dei difetti genetici ha una malattia conclamata nel corso della vita, e a questo concorre, oltre alla eterogeneità dei difetti genetici, anche la diversa esposizione a fattori ambientali endogeni o esogeni in grado di precipitare e/o aggravare i sintomi clinici delle Porfirie.

La diagnosi di Porfiria non è agevole, perché molti sintomi sono comuni a diverse patologie. Occorre dunque ricorrere alla ricerca delle porfirine e degli altri composti precoci della sintesi dell'EME nel sangue, nelle urine e nelle feci. Oggi è possibile, in centri specializzati, dosare anche l'attività degli enzimi e ricercare le alterazioni a livello dei geni. Una delle ragioni che rende più difficile la diagnosi di Porfiria è la transitorietà dei sintomi, perché molte alterazioni biochimiche sono evidenziabili solo nelle fasi acute della malattia o durante i periodi di esacerbazione.

La prevalenza non si può considerare definitivamente stabilita, soprattutto a causa della possibile sottodiagnosi. Nel complesso si tratta di patologie non frequenti (ma solo alcune rarissime), con prevalenza variabile da una zona geografica all'altra e tra una razza e un'altra, che va da 1/ 500 a 1 / 50.000.

Oggi la terapia per le Porfirie dispone di prodotti sostitutivi dell'EME e lascia intravedere un futuro di terapie geniche, essendo stati identificati e clonati i geni codificanti per tutti gli enzimi della sintesi dell'EME il cui difetto è responsabile dei diversi tipi di Porfiria.

Lo scopo di questa rassegna si può considerare raggiunto se qualcuno di noi penserà alla Porfiria mentre "sfoglia" il suo algoritmo diagnostico mentale nella pratica clinica quotidiana.

PAROLE CHIAVE: Porfiria, Uremia, Sistema nervoso centrale, Iposodiemia

Nephrologists and porphyrias

As usually occurs for rare diseases, the word “PORPHYRIA” often recalls a confused topic with shaded boundaries, presenting “bullous” skin lesions, rare opportunity of diagnosis in clinical practice, unknown pathogenesis, and almost absent therapeutic options.

The goal of this review is to draw attention to this topic, as new diagnostic and therapeutic tools might change the natural history of this disease.

Porphyrias are disorders resulting from abnormalities of porphyrin metabolism. Porphyrins are molecules made up of four pyrrol rings, which constitute haeme-proteins, including haemoglobin. Following the “trigger” enzyme delta-aminolevulinic acid (ALA) synthase, which is capable of condensing succinyl CoA and glycine, seven additional enzymes are involved in the process that eventually leads to haeme biosynthesis. Porphyrias are the result of total or partial deficiencies in these seven enzymes involved in haeme synthesis. Usually, the final haeme product exerts a negative feed-back on its synthesis. The enzyme deficiency that occurs in porphyrias is responsible for reduced haeme production, which, in turn, allows the cascade to be stimulated by increased activity of the trigger enzyme, ALA-synthase (ALA-s). However, due to the subsequent enzyme defects, notwithstanding increased ALA-s activity, haeme synthesis is blunted and intermediate metabolites accumulate.

Clinical manifestations depend on which step the enzymatic defect occurs: if enzymatic defects are in the initial steps of the metabolic cascade, early metabolic intermediates will accumulate [i.e. ALA and porphobilinogen (PBG)] responsible for attacks of neurological dysfunction; if the enzymatic defects are in the final steps, sunlight-induced cutaneous lesions (photosensitivity) due to porphyrin accumulation in the skin will develop.

The seven major human porphyrias may be classified into “hepatic or erythropoietic porphyrias” depending on the organ/tissue where metabolic alterations are more evident, or “acute or chronic porphyrias” depending on the prevalence of clinical symptoms, if neurologic (acute) or cutaneous (chronic). Only a small number of people with inherited enzyme deficiency will develop overt clinical disease, mainly because of the role of acquired aggravating and precipitating factors, such as drugs, hormonal causes, infection, caloric restriction, alcohol.

The biochemical diagnosis of porphyrias relies on the detection of the consequences of increased ALA-s activity in the liver: overproduction, accumulation and increased excretion of early (ALA, PBG) or late (porphyrins) intermediate compounds in plasma, faeces and urine. A major difficulty arises from the knowledge that such abnormalities may be completely absent during the remission phases of the disease. Only in very specialised Centres it is now possible to measure specific haeme synthesis enzyme defects, and to perform molecular diagnosis by DNA analysis.

The true prevalence of the diseases is unknown, ranging from 1:500 to 1:50,000.

Therapeutic strategies include withdrawal of all common precipitants (drug, alcohol, fasting, infection), use of opiates and chlorpromazine, carbohydrates (300-400 g/day) and infusion of human haemine. Genetic therapies are being studied for the future. (G Ital Nefrol 2002; 19: 393-412)

KEY WORDS: *Porphyria, Uremia, Central nervous system, Hyponatremia*