

## Raccomandazioni per l'Anestesia in Pazienti Affetti da Porfiria

**Nome della Malattia: Porfiria**

**ICD 10: E 80.0, E 80.1, E 80.2**

**Sinonimi:** Porfiria da deficit di ALA dehidratasi (ADP), Porfiria acuta intermittente (AIP), porfiria eritropoietica congenita (CEP), Protoporfiria eritropoietica (EPP), Coproporfiria ereditaria (HCP), Porfiria cutanea (PCT), Plumboporfiria (PP), Porfiria variegata (VP), Protoporfiria X-linked (XLP)

Le porfirie sono un gruppo di malattie metaboliche, principalmente ereditarie, in cui difetti della biosintesi dell'eme portano come effetto secondario alla iperproduzione di uno o più precursori dell'eme. L'eme, sotto forma di emoglobina, è essenziale per il trasporto di ossigeno dai polmoni ai tessuti e della CO<sub>2</sub> dai tessuti al polmone. E inoltre fondamentale nella biotrasformazione (catena respiratoria, citocromi p 450) e come costituente di diversi enzimi. Nella biosintesi dell'eme sono coinvolti otto enzimi differenti. L'attività della via di biosintesi è regolato da acido 5-aminolevolinico (ALA) sintetasi, il primo enzima della catena, che viene soppressa dal prodotto finale della via di biosintesi. Un deficit parziale dell'eme determina una up-regulation delle ALA sintetasi attraverso vari meccanismi molecolari. Dall'altra parte una quantità di eme sufficiente o in eccesso determina una down-regulation della ALA sintetasi attraverso effetti sulla trascrizione genica che conducono ad una ridotta stabilità del mRNA, ridotto trasporto all'interno del mitocondrio e ridotta emivita della forma mitocondriale matura della ALA sintetasi.



La medicina è in continuo progresso

Sono disponibili nuove conoscenze

Ogni paziente è unico

Considerare diagnosi errata



Per ulteriori informazioni sulla malattia, sui centri di riferimento e associazioni dei pazienti consultare Orphanet: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

## Breve riassunto

---

A parte la PCT sporadica gli altri deficit enzimatici hanno una trasmissione autosomica dominante, autosomica recessiva o x-linked. Si distinguono otto forme di porfiria, acuta e non acuta, in base al sito di sovrapproduzione del precursore dell'eme. Classicamente le porfirie si distinguono in epatiche e eritropoietiche. Un'altra classificazione utile si basa sulle manifestazioni cliniche predominanti: quattro malattie si presentano con attacchi acuti di sintomi neuro-viscerali (porfirie acute o inducibili AIP, VP, HCP, PP) e sono di maggiore interesse anestesiológico. Altre forme causano manifestazioni cutanee. In due di queste malattie, la coproporfiria ereditaria e la porfiria variegata, i pazienti possono avere sia manifestazioni neuro-viscerali che cutanee. Le porfirie non acute non si manifestano con sintomi neurologici, dolore addominale e alterazioni elettrolitiche; inoltre non vengono scatenate da anestetici o altri farmaci. Per questo motivo non sono associate a seri rischi perioperativi.

Incidenza: raramente attacchi acuti di porfiria si manifestano prima della pubertà. Sono malattie di donne in età fertile (18-50 anni). Nella maggior parte dei paesi la porfiria acuta intermittente è la forma più comune e frequente con un'incidenza di malattia sintomatica di 1:10000 a 1:20000. In pazienti con malattie psichiatriche la prevalenza potrebbe essere più alta, intorno a 1:500. La prevalenza di difetti del gene codificante per la idrossimetilbilano sintetasi [conosciuta anche come porfobilinogeno deaminasi] è più alta nella popolazione dell'europa ovest (1/1600) enfatizzando l'importanza di altri fattori genetici o acquisiti nella patogenesi delle porfirie. La maggior parte dei soggetti sintomatici e quelli eterozigoti asintomatici presentano un aumento dell'attività della porfobilinogeno deaminasi del 50% o più. Un deficit completo non è compatibile con la vita. Il 90% degli individui con deficit sono asintomatici. Fattori ormonali o nutrizionali, così come farmaci (induzione dell'ALA sintetasi), possono esacerbare la malattia. Fattori scatenanti la sovrapproduzione di eme sono infezioni, digiuno, assunzione di alcool, induzione da farmaci (barbiturici) del CYP 450 epatico, gravidanza e ormoni.

Altri sintomi: gli attacchi acuti si manifestano tipicamente dopo la pubertà nel sesso femminile con dolore addominale e stipsi. Possono essere presenti nausea, instabilità del sistema nervoso autonomo con ipertensione e tachicardia, neuropatia, debolezza muscolare, neuropatia, parestesie, anomalie neuro-psichiatriche, depressione, alterazioni elettrolitiche, anemia emolitica, insufficienza epatica e cirrosi.

## Chirurgia tipica

---

Nessuna

Dato che questi pazienti tipicamente si presentano con dolore addominale hanno una probabilità maggiore di essere sottoposti a laparotomie esplorative, appendicectomie e/o colecistectomie. Comunemente la chirurgia non evidenzia né appendicitis né colecistiti e non previene la ricorrenza dei sintomi.

## Tipo di Anestesia

---

Possono essere eseguiti sia l'anestesia generale che l'anestesia loco-regionale, evitando fattori scatenanti e farmaci sospetti o non sicuri.

### **Procedure diagnostiche aggiuntive (preoperatorie)**

---

- consultare un anestesista che abbia esperienza in merito, per poter meglio pianificare il management chirurgico e anestesiológico.
- consultare un medico con speciale expertise nella valutazione e nel management delle porfirie.
- Consultare un neurologo se sono presenti sintomi neurologici.
- Esame delle urine per la quantificazione dei precursori dell'eme.
- Evitare lo stress.
- Evitare il digiuno e mantenere un adeguato introito di carboidrati e calorie [Kcal]

### **Accorgimenti particolari riguardo la gestione delle vie aeree**

---

No. Necessario solo in casi particolari con anomalie delle vie aeree note o sospette.

### **Accorgimenti particolari per la trasfusione o la somministrazione di emoderivati**

---

No

### **Accorgimenti particolari per la somministrazione di anticoagulanti**

---

No

### **Accorgimenti particolari riguardo il posizionamento, il trasporto e la mobilizzazione**

---

- Non usare fonti di luce ultravioletta
- Usare materassini in gel per un appoggio morbido

### **Probabili interazioni tra agenti anestetici e terapia abituale del paziente**

---

Evitare il digiuno. Evitare corticosteroidi per la profilassi del vomito postoperatorio (PONV). Farmaco per l'induzione: propofol (evitare barbiturici). Supplemento preoperatorio di glucosio.

## **Procedura anestesiológica**

---

- Preparazione preoperatoria in collaborazione con un anestesista, chirurgo o altro medico con expertise nel management delle porfirie.
- Esami di laboratorio e delle urine per quantificare i precursori dell'eme.
- Mantenimento dell'omeostasi fluidica e glucidica (300g/die), evitare il digiuno.
- Se ritenuto necessario, premedicare con midazolam.
- Profilassi PONV: non corticosteroidi, usare droperidolo.
- Preparazione in un ambiente rilassato, usare materassini in gel per un posizionamento morbido.
- Indurre l'anestesia con morfina, propofol e vecuronio come miorelaxante. Mantenimento con desflurane.
- Se necessario antagonizzare i miorelaxanti con atropina e neostigmina.
- Analgesia postoperatoria con morfina, ibuprofene e tecniche loco-regionali usando la bupivacaina.

## **Monitoraggio specifico o aggiuntivo**

---

- Gestione perioperatoria con ricovero prima della chirurgia per idratazione endovenosa in modo da ridurre i livelli di ALA sintetasi-1.
- Intensificare il monitoraggio clinico (temperatura, nausea, vomito, diarrea, convulsioni, segni di psicosi, neuropatia periferica).
- Esami di laboratorio (sodio, colore urine, acido 5-aminolevolinico, porfobilinogeno)
- Se necessario trasferire in terapia subintensiva o intensiva.
- 

## **Possibili complicanze**

---

La malattia può essere disabilitante ma nella maggior parte dei casi non porta ad esito fatale. Comunque una diagnosi tardiva e un ritardo nel trattamento possono portare a complicazioni importanti quali insufficienza renale, cirrosi epatica e in rari casi a morte.

Il dolore addominale è un sintomo frequente. Insieme a sintomi come ileo, distensione addominale, stipsi o diarrea, nausea e vomito viene spesso inquadrato come addome acuto.

È possibile osservare debolezza muscolare, ridotta sensibilità e neuropatia periferica dovuti a degenerazione assonale. Non è presente in tutti gli attacchi acuti. Può verificarsi la progressione verso la paralisi respiratoria o bulbare e la morte se ci sono ritardi nella diagnosi e nel trattamento.

Convulsioni dovute a iponatriemia, ipomagnesemia o alterazioni neurologiche non sono infrequenti. Il loro trattamento è difficile in quanto i più comuni antiepilettici aggravano la sintomatologia (barbiturici, idantoina, lamotrigina e altri potenti induttori del citocromo P450). Sembra che il levetiracetam e la vigabatrina siano sicuri per il trattamento e la profilassi delle convulsioni complicanti le porfirie acute.

### **Assistenza postoperatoria**

---

- Garantire adeguata assistenza post-operatoria in recovery room per tutti i pazienti, e provvedere cure aggiuntive in ambiente semi intensivo o intensivo nella chirurgia estensiva.
- Continuare idratazione ev con soluzioni glucosate (300 g/die) per sopprimere la produzione dell'ALA sintetasi -1.
- Somministrare eme ev (3 mg/Kg per 3-5 giorni) se necessario [trattamento di scelta degli attacchi acuti di porfiria].
- Attento monitoraggio per: ipotermia, sintomi psicotici, nausea, vomito, diarrea, convulsioni.
- Controllo laboratoristico di: sodiemia, magnesemia, colore delle urine, Acido 5-aminolevulinico, porfobilinogeno.

### **Informazioni riguardo a situazioni di emergenza / diagnosi differenziale**

---

*Causati dalla malattia, per poter distinguere effetti collaterali legati alla procedura anestesologica e manifestazioni della malattia stessa.*

In caso di sintomi come :

- Convulsioni di origine non chiara : iniziare il trattamento per crisi acuta con glucosio e eme sotto forma di eme-arginato (Normosang) o idrossi-eme (Panhematin, Recordati)

In caso di sintomi come (Attenzione, potrebbero essere i primi segni di un attacco acuto. Considera la relazione con la porfiria e inizia il trattamento) :

- Vertigine
- Cefalea acuta
- Debolezza muscolare
- Sincope
- Ipertensione arteriosa sistemica, crisi ipertensive
- Insufficienza epatica
- Problemi acuti del visus

- Dolore severo acuto
- Infezioni acute
- Iperpiressia
- Dolore addominale acuto
- Vomito, stipsi severa

---

### **Anestesia ambulatoriale**

---

E meglio non eseguire anestesie in regime ambulatoriale.

---

### **Anestesia ostetrica**

---

In caso di gravidanza consultare precocemente anestesisti esperti per pianificare meglio eventuali interventi chirurgici e procedure diagnostiche, esami strumentali e test di laboratorio.

Scegliere il tipo di anestesia.

Durante il travaglio: garantire un sufficiente controllo del dolore, precoce posizionamento di un catetere peridurale.

## Bibliografia e link esterni

1. Bonkovsky HL, Maddukuri V, Yazici C, et al. Acute porphyrias in the USA: Features of 108 subjects from porphyria consortium. *Am J Med*, 2014 Jul 9. Pii:S0002-9343(14)00577-4. Doi: 10.1016/j.amjmed. 2014.06.036 [Epub ahead of print] [PMID: 25016127; PMCID in process]
2. Bonkovsky HL, Hou W, Li T, Guo J-T, Narang T, Thapar M. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. In Wolkoff A, Lu S, and Omary B (Eds). *Comprehensive Physiology*, 3:365-401, 2013. [The American Physiological Society, Bethesda, MD, Wiley and Co] [PMID 23720291]
3. Desnick RJ, Balwani M. Chapter 358, The Porphyrias pp 3167-3181
4. In Longo, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw Hill
5. Dhillon A, Steadman RH. Chapter 5 Liver Diseases in *Fleischer LA Anesthesia and Uncommon Diseases* 6th ed. Elsevier
6. Dover SB, Plenderleith L, Moore MR, McColl KEL. Safety of general anaesthesia and surgery in acute hepatic porphyria *Gut* 1994;35:1112-1115
7. Hahn M, Gildemeister OS, Krauss GL, Pepe JA, Lambrecht RW, Donohue S, and Bonkovsky HL. Effects of new anticonvulsant medications on porphyrin synthesis in cultured liver cells--potential implications for patients with acute porphyria. *Neurology* 49: 97-106, 1997
8. Kunitz O, Frank J. Anästhesiologisches Management bei Patienten mit akuten Porphyrien. *Anaesthesist* (2001) vol. 50 pp. 957-969
9. Lambrecht RW, Gildemeister OS, Pepe JA, Tortorelli KD, Williams A, Bonkovsky HL. Effects of antidepressants and benzodiazepine-type anxiolytic agents on hepatic porphyrin accumulation in primary cultures of chick embryo liver cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 29:1150-1155, 1999.
10. Lambrecht RW, Gildemeister OS, Williams A, Pepe JA, Tortorelli KD, Bonkovsky HL. Effects of selected antihypertensives and analgesics on hepatic porphyrin accumulation. *Biochemical Pharmacology* 58:887-896, 1999
11. Merkblatt Referenzlabor Stadtspital Triemli Zürich pdf: [http://www.stadt-zuerich.ch/triemli/de/index/kliniken\\_institute/zentrallabor/epp\\_diagnostik.html](http://www.stadt-zuerich.ch/triemli/de/index/kliniken_institute/zentrallabor/epp_diagnostik.html)

**Ultima modifica: Dicembre 2014**

*Queste raccomandazioni sono state elaborate da:*

**Author**

**Hans-Juergen Rapp**, Anaesthesiologist, Buergerhospital Frankfurt/Main, Germany  
[hj.rapp@buergerhospital-ffm.de](mailto:hj.rapp@buergerhospital-ffm.de)

**Peer revision 1**

**Mike James**, Anaesthesiologist, University of Cape Town, South Africa  
[mike.james@uct.ac.za](mailto:mike.james@uct.ac.za)

**Peer revision 2**

**Herbert Bonkovsky**, Department of Medicine and The Liver-Biliary-Pancreatic Center,  
Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina, USA  
[herbert.bonkovsky@carolinashealthcare.org](mailto:herbert.bonkovsky@carolinashealthcare.org)

**Traduzione italiana**

**Milo Vason**, Anesthesiologist, Study Group on Rare Disease SARNePI (Italian Society of Neonatal and Pediatric Anesthesia and Resuscitation)  
[milo.vason77@gmail.com](mailto:milo.vason77@gmail.com)