



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

RACCOMANDAZIONI
PER LE PORFIRIE
(codice esenzione RCG110)

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	3
PORFIRIE ACUTE	3
Definizione e classificazione.....	3
Tipi di porfiria acuta.....	3
Sintomi e segni	4
Cenni epidemiologici.....	5
PORFIRIE CRONICHE.....	5
Definizione e classificazione.....	5
Tipi di porfiria cronica.....	5
Cenni epidemiologici.....	5
2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE ED ASSISTENZIALI.....	6
PORFIRIE ACUTE	6
Criteri di accesso al percorso diagnostico.....	7
Inquadramento diagnostico.....	7
Criteri diagnostici necessari per l'esenzione per malattia rara	10
Approccio terapeutico	11
Provvedimenti socio-assistenziali	11
Monitoraggio.....	12
PORFIRIE CRONICHE.....	13
Criteri di accesso al percorso diagnostico.....	13
Inquadramento diagnostico.....	13
Criteri diagnostici necessari per l'esenzione per malattia rara	16
Approccio terapeutico	17
Monitoraggio.....	18
3 BIBLIOGRAFIA	19
4 REDAZIONE DEL DOCUMENTO	20
Coordinamento	20
Partecipanti al gruppo tecnico:.....	20
5 AGGIORNAMENTI	20
6 ALLEGATI.....	21
MODALITA' PRELIEVO CAMPIONI.....	21
MODALITA' INVIO CAMPIONI	21

1. INTRODUZIONE

Con il termine Porfiria si indica un gruppo di patologie dovute a difetti ereditati o raramente acquisiti a carico di uno degli otto enzimi coinvolti nella via biosintetica dell'eme. I diversi deficit enzimatici inducono l'eccessiva produzione ed escrezione di precursori tossici, le porfirine che sono responsabili delle diverse presentazioni cliniche, neurologiche e/o cutanee.

Le Porfirie possono essere classificate in *epatiche e/o eritropoietiche* sulla base del tessuto in cui è maggiore l'espressione del difetto enzimatico.

Sotto il profilo del decorso clinico le porfirie si possono distinguere in **porfirie acute** e **porfirie croniche**¹. In questo documento si è utilizzata principalmente la classificazione legata al decorso clinico, utile per un più corretto approccio ai pazienti che accedano in pronto soccorso.

PORFIRIE ACUTE

Definizione e classificazione

Le PORFIRIE ACUTE (Porfiria Acuta Intermittente, AIP; Porfiria Variegata, VP; CoproPorfiria Ereditaria, HCP; Porfiria da deficit di ALAD, ADP) sono caratterizzate da **attacchi acuti neuro-viscerali episodici**, molto rari prima della pubertà (eccetto per la forma associata al deficit di ALAD), con un picco tra i 15 ed i 35 anni, e sono 4-5 volte più comuni nelle donne. Gli attacchi sono spesso provocati da fattori esogeni o endogeni precipitanti ("triggers"):

- Assunzione di farmaci
- Anestesia locale o generale, uso di sedativi (barbiturici)
- Diete, in particolare diete ipoglicidiche
- Infezioni virali o batteriche
- Alterazioni dell'equilibrio ormonale (mestruazioni, terapia ormonale)
- Assunzione di alcool
- Uso di droghe illecite (amfetamine, cocaina e derivati)
- Stress mentale o fisico

La malattia rimane asintomatica in circa il 10-15% degli affetti, anche in presenza di fattori precipitanti. Circa un terzo dei pazienti non ha anamnesi familiare positiva per Porfiria. La frequenza e la gravità degli attacchi è molto variabile. La maggior parte dei pazienti ha uno o pochi attacchi nel corso della vita seguiti da un recupero completo, ma nel 10% dei pazienti si sviluppano attacchi acuti ricorrenti, che nelle donne possono essere correlati al ciclo mestruale. In alcune forme si possono manifestare lesioni cutanee (pelle fragile se esposta al sole con formazione di erosioni e bolle sub epidermiche).

Tipi di porfiria acuta

La Porfiria Acuta Intermittente (AIP) è la più comune tra le Porfirie Acute, caratterizzata clinicamente da attacchi acuti neuro-viscerali ed assenza di lesioni cutanee; è una patologia autosomica dominante. Ne esistono due forme, quella più comune, in cui entrambe le isoforme (eritroide e non-eritroide) della PBG deaminasi sono carenti, e quella variante (3-5% dei pazienti), clinicamente identica, in cui solo l'isoforma non-eritroide della PBG deaminasi è carente e l'attività della PBG deaminasi eritrocitaria è normale.

La Porfiria Variegata (VP), come la precedente, è una patologia ad ereditarietà autosomica dominante e presenta una prevalenza di circa un terzo rispetto all'AIP. Circa il 60% dei pazienti presenta esclusivamente lesioni cutanee, il 20% esclusivamente attacchi acuti neuro-viscerali e il rimanente 20% entrambi i sintomi.

¹ Manifestazioni cutanee possono anche essere presenti in due forme di porfirie acute, la porfiria variegata e la coproporfiria ereditaria

La Coproporfiria Ereditaria (HCP), anch'essa autosomica dominante, presenta una prevalenza di circa un decimo rispetto all'AIP. La maggioranza dei pazienti, circa il 70%, si presenta con sola sintomatologia acuta neuro-viscerale, mentre il rimanente 30% presenta anche lesioni cutanee. Lesioni cutanee senza sintomi di attacco acuto non sono comuni nell'HCP.

La Porfira da deficit di ALAD (ADP) è una patologia autosomica recessiva molto rara. Solo 7 pazienti sono stati descritti dal 1979. Tutti presentano attacchi acuti neuro-viscerali, prevalentemente ad insorgenza infantile e/o neuropatia periferica.

Sintomi e segni

SINTOMI E SEGNI NEURO-VISCERALI E DA IPERATTIVITA' DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

Il **dolore addominale** è il sintomo più comune; l'intensità del dolore può essere così grave da far considerare erroneamente la presenza di un quadro di addome acuto di interesse chirurgico. Il dolore addominale è per lo più un dolore continuo e mal localizzato con possibile irradiazione posteriore vertebrale o in sede inguinale; spesso assume caratteristiche crampiformi. Tipico è anche il riscontro di distensione addominale dovuta a ileo paralitico spesso associato a nausea, vomito, stipsi e diarrea, conseguenti agli effetti sulle terminazioni nervose viscerali. Poiché non è presente uno stato infiammatorio, la dolorabilità evocata alla palpazione addominale non è particolarmente pronunciata e la temperatura corporea è normale o solo leggermente aumentata. Pertanto, i reperti obiettivi possono essere piuttosto scarsi rispetto alla gravità dei sintomi.

Con lo stesso meccanismo può essere coinvolta la vescica e si possono osservare **ritenzione urinaria, incontinenza, disuria e pollachiuria**.

Tachicardia, ipertensione, sudorazione profusa e **irrequietezza** sono sintomi comuni, dovuti agli effetti sul sistema nervoso autonomo e agli eccessivi livelli ematici di catecolamine.

SINTOMI E SEGNI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

Nell'attacco acuto è frequente la presenza di sintomi a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Periferico (SNP).

La neuropatia periferica consiste nel diverso interessamento di fibre motorie, sensitive e autonome.

La **neuropatia motoria** rappresenta una delle manifestazioni più frequenti. I pazienti lamentano insorgenza acuta di **debolezza inizialmente agli arti inferiori** con successivo interessamento del tronco, dei nervi cranici e degli arti superiori, quadro clinico che **ricorda** il decorso di **unapoliradicolonevrite infiammatoria acuta (Guillain-Barré Syndrome, GBS)**. Obiettivamente si riscontra **assenza dei riflessi osteotendinei** ed ipostenia. Si possono verificare paralisi gravi, insufficienza respiratoria e, raramente, l'exitus.

Frequente è anche il coinvolgimento dei nervi sensitivi con **deficit delle sensibilità profonde e superficiali, atassia e disturbi della marcia**. Si possono verificare paralisi gravi, insufficienza respiratoria e, raramente, l'exitus.

L'incidenza della neuropatia resta sconosciuta. Circa il 10-40% dei pazienti con diagnosi di Porfira sviluppa nel corso della malattia una neuropatia periferica. Sono stati descritti casi di parestesie transitorie agli arti, ipoestesia in territorio trigeminale e alterazioni aspecifiche della deambulazione. **Dopo l'attacco acuto il recupero motorio e sensitivo è buono**, pur rimanendo il rischio di ricorrenti attacchi con possibilità di disabilità permanenti.

I sintomi a carico del sistema nervoso centrale possono **mimare numerosi processi neurologici, psichiatrici ed internistici**. Sintomi comuni sono costituiti da episodi di **agitazione psico-motoria, confusione, disorientamento, difficoltà di concentrazione, allucinazioni e deliri, psicosi, insonnia, disturbi dell'umore** (depressione, ansia). L'**inappropriata secrezione di ADH**, presumibilmente dovuta al coinvolgimento dell'ipotalamo, può portare a **ritenzione idrica ed iponatremia** e può contribuire all'insorgenza delle **crisi comiziali**.

SINTOMI E SEGNI CUTANEI

Nella **Porfiria Variegata** e nella **CoproPorfiria Ereditaria** si riscontrano anche **sintomi cutanei** che sono solitamente **cronici** e si manifestano dopo ripetute **esposizione solari**, con un **andamento stagionale** risultando più intensi in estate ed in autunno. La **cute** esposta al sole mostra **eccessiva fragilità** con formazione di **vescicole, bolle, erosioni, milia, iperpigmentazione** cutanea ed **ipertricosi**. Le vescicole tendono a rompersi facilmente con successiva formazione di **croste a lenta risoluzione**; aree precedentemente bollose possono apparire atrofiche o brune.

Cenni epidemiologici

La prevalenza delle Porfirie Acute nella maggior parte dei paesi occidentali è di 1-2 per 100.000 abitanti, ad eccezione della Svezia, dove, a causa del cosiddetto "effetto fondatore", la prevalenza è di 1 su 1500 e del Sud-Africa dove la prevalenza è di 1 su 10.000. In Piemonte la maggior parte dei casi sono stati segnalati presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

PORFIRIE CRONICHE

Definizione e classificazione

Le PORFIRIE CRONICHE (Porfiria Cutanea Tarda, PCT; Porfiria Eritropoietica Epatica, HEP; Porfiria Eritropoietica Congenita, CEP; Protoporfiria Eritropoietica, EPP) sono caratterizzate da *fotosensibilità* cutanea cronica dovuta all'accumulo di precursori fotoreattivi presenti soprattutto a livello epidermico, dove vengono facilmente eccitati dalla luce dando origine a radicali liberi dell'ossigeno con conseguente danno tissutale e flogosi locale. Le lesioni cutanee da fotosensibilità sono generalmente limitate alle superfici esposte al sole (dorso delle mani, collo, gambe e caviglie) e sono di intensità variabile a seconda del tipo di Porfiria. Ad eccezione della Porfiria Cutanea Tarda che ha un esordio tardivo (tra la terza e la quarta decade di vita), le altre Porfirie Croniche si manifestano clinicamente fin dall'età pediatrica, indistintamente nei diversi gruppi etnici e in entrambi i sessi.

Tipi di porfiria cronica

La **Porfiria Cutanea Tarda (PCT)** è la più comune tra le Porfirie Croniche e può essere acquisita (tipo I sporadica; tipo IV tossica) nell'80% dei casi ed ereditata (tipo II e III familiare) nel 20% come tratto autosomico dominante con bassa penetranza. La sintomatologia cutanea può essere medio-lieve. Si osservano frequentemente fragilità cutanea (croste, bolle, cicatrici), ipertricosi (parte superiore delle guance, orecchie, braccia) ed alopecia.

La **Porfiria Eritropoietica Epatica (HEP)** è la forma omozigote della PCT ed è quindi molto rara.

La **Porfiria Eritropoietica Congenita (CEP)** è una condizione autosomica recessiva molto rara.

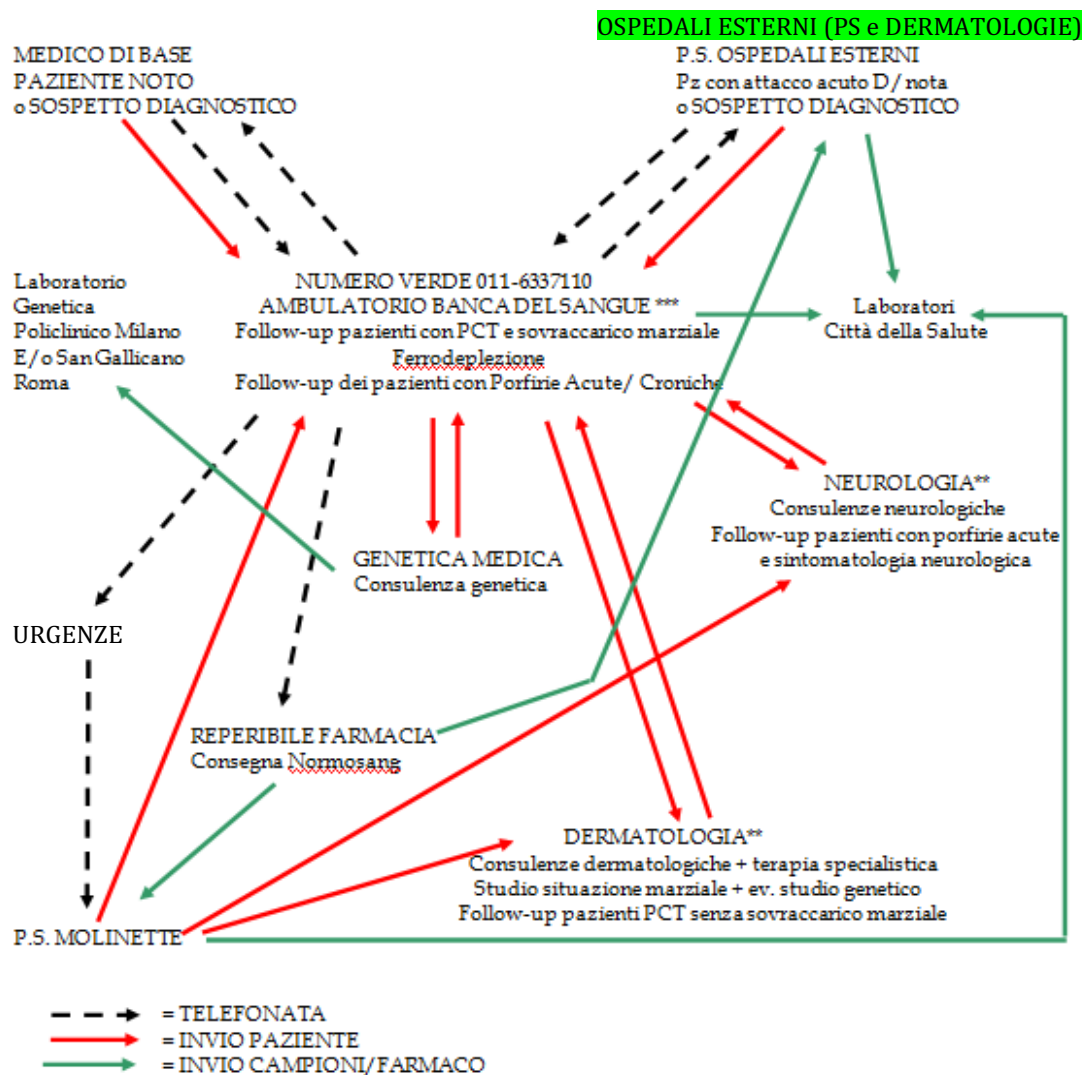
La **Protoporfiria Eritropoietica (EPP)** è una condizione autosomica dominante a bassa penetranza con manifestazioni cutanee clinicamente lievi per lo più limitate a bruciore, edema, eritema e/o orticaria. Nella maggior parte dei pazienti (94%) l'espressione clinica richiede la co-ereditarietà di una mutazione patologica in trans ad un allele a bassa espressione che è presente in circa l'1% della popolazione Italiana (10% europea). Circa il 4% è omozigote o eterozigote composto. Il restante 2% presenta una forma di porfiria con presentazione clinica del tutto simile a quella della Protoporfiria Eritropoietica ma con un background genetico legato all'X.

Cenni epidemiologici

La prevalenza varia in rapporto ai diversi tipi di Porfiria Cronica: la PCT colpisce un soggetto ogni 25000; la EPP uno su 150000; la CEP uno su 2-3000000. In Piemonte la maggior parte dei casi sono stati segnalati presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE ED ASSISTENZIALI

ORGANIZZAZIONE DEL PERCORSO



- Visita generale
- Inserimento registro MALATTIE RARE
- Inserimento dati anagrafici (+telefono cellulare, mail) su scheda disco R
- Produzione e consegna tesserino se Porfiria Acuta o EPP, CEP, HEP
- Produzione e consegna quaderno malattia (riassunto anamnestico, Istruzioni per gestione malattia, numero verde + e-mail per chiarimenti, programma visite di controllo periodiche)

**

- Visita generale
- Inserimento registro MALATTIE RARE
- Inserimento dati anagrafici (+telefono cellulare, mail) su scheda disco R

PORFIRIE ACUTE

Criteri di accesso al percorso diagnostico

Vengono di seguito indicate le categorie di pazienti in cui sospettare la presenza di una porfiria acuta che possono entrare nel percorso diagnostico ed effettuare gli esami necessari per giungere ad una diagnosi in regime di esenzione (esenzione temporanea) previo inserimento nel registro interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta.

- Pazienti con sintomatologia neuro-viscerale e/o sintomatologia cutanea manifesta e con alterazioni dei profili biochimici in plasma urine e feci (v. tabelle).
- Pazienti che riferiscono esperienza di sintomatologia neuro-viscerale e/o sintomatologia cutanea suggestiva in possesso di documentazione che riferisca alterazioni dei profili biochimici in plasma urine e feci.
- Pazienti che riferiscono esperienza di sintomatologia neuro-viscerale e/o sintomatologia cutanea suggestiva, ma non in possesso di documentazione che riferisca alterazioni dei profili biochimici in plasma urine e feci
- Familiari di pazienti con diagnosi genetica certa o diagnosi clinica di una forma di Porfiria Acuta.

Inquadramento diagnostico

Criteri clinici

Durante gli attacchi acuti di Porfiria risulta esserci sempre una **compromissione a carico del sistema nervoso centrale, periferico e vegetativo** più o meno grave con sintomatologia nella maggior parte dei casi difficilmente inquadrabile in regime di urgenza o possibile fonte di errore diagnostico.

Nel **70-75%** un utile suggerimento diagnostico può essere dato da un semplice parametro clinico: il **colore scuro** (rosso tinto, variabile da color porto a scioppo di fragole) che assumono le **urine durante l'attacco acuto**. La sintomatologia si manifesta in forma di **accessi che si sviluppano nell'arco di ore o giorni** e se non diagnosticati e trattati, **possono persistere per più giorni o settimane**. I **sintomi prodromici** minori più frequenti sono *ansia, irritabilità, stanchezza, insonnia*, e possono evolvere rapidamente **verso gravi disturbi autonomici, motori e sensitivi** dovuti all'effetto sul sistema nervoso dell'accumulo delle porfirine e dei loro precursori non metabolizzati.

Nella **Porfiria Variegata** e nella **CoproPorfiria Ereditaria** è frequente il riscontro di **eccessiva fragilità cutanea**, prevalentemente in zone esposte ai raggi solari. Le manifestazioni tipiche cutanee sono costituite da **vescicole, bolle, erosioni, milia, iperpigmentazione** cutanea ed **ipertricosi**. Possono essere obiettivabili **esiti crostosi ed aree atrofiche** o **discromiche** di pregresse vescicole o bolle.

In Tabella I sono elencate le principali manifestazioni cliniche neurologiche presenti in caso di porfirie acute e, dove nota, la loro frequenza di presentazione.

Tabella I: manifestazioni cliniche neurologiche in caso di porfirie acute e loro frequenza di presentazione (Adattata da Kauppinen ed Elder et al).			
SINTOMI NEUROVISCERALI	IPERATTIVITA' DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO	SINTOMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	SINTOMI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO
Dolori addominali 95-97 % Nausea e Vomito 48-85 % Stipsi 46-52 % Diarrea Febbre Dolore toracico 8-15 %	Tachicardia 65-80 % Ipertensione arteriosa 38-64 % Ipotensione ortostatica 15-22 % Tremori Ritenzione urinaria Ipersudorazione Squilibri elettrolitici 25-35 %	Depressione Ansia Disorientamento Psicosi 10-40 % Allucinazioni Deliri Episodi confusionali 10-40% Irrequietezza insonnia Crisi comiziali 10-20 % Coma 2-10 %	Deficit motorio 40-60 % Crampi Para/tetra plegia Atrofia n. ottico Disfagia Parestesia Atassia Paralisi respiratoria Neuropatia sensitivo-motoria 20-28 % Ipo/areflessia 20-30 %

Criteria Laboratoristici

Primo livello

Tabella II: Esami di primo livello e loro valori durante l'attacco acuto nelle diverse forme di Porfiria Acuta						
		ADP	AIP	VP	HCP	v.n.
Urine (inviare al B&R --> esame eseguito Lab. Tossicologia ed Epidemiologia industriale CTO)						
Campione singolo estemporaneo	ALA	+++	++	+	+	< 5 mg/g Cr
Campione singolo estemporaneo	PBG	n	+++	+	+	<2 mg/gCr
Raccolta 24 h	PORFIRINE TOTALI	n/+	+++	+++	++++	<150 µg/die
	UROPORFIRINE	n	++++	++	+	<50 µg/die
	Eptacarbossiporfirina	n	n	n	n	< 5 µg/die
	Esacarbossiporfirina	n	n	n	n	< 5 µg/die
	Pentacarbossiporfirina	n	n	n	n	< 5 µg/die
	COPROPORFIRINE	n / +	++	++++	++++	<100 µg/die
	Coproporfirina I	n	+	+	+	<25 µg/die
	Coproporfirina III	++	++	++++	++++	<75 µg/die
Feci (inviare al B&R --> esame eseguito Lab. Tossicologia ed Epidemiologia industriale CTO)						
Campione singolo	UROPORFIRINE	n	++/n	n	n	<5 µg/g peso secco
	COPROPORFIRINE	n	+	+++	++++	<40 µg/g peso secco
	PROTOPORFIRINE	n	n	++++	++	<100 µg/g peso secco

L'attacco acuto è sempre associato all'aumento dell'escrezione urinaria di ALA e PBG, eccetto nella condizione rara dell'ADP, dove l'escrezione di PBG è normale; inoltre nell'attacco acuto si ha sempre un aumento su urine e feci di porfirine.

Il dosaggio di ALA e PBG su campione estemporaneo di urine (inizialmente) e il loro dosaggio sulle urine delle 24h è quindi un esame essenziale in pazienti con sospetto attacco di Porfiria Acuta, poiché i sintomi non possono essere ascritti a Porfiria in mancanza di specifici pattern di over-produzione di porfirine e precursori.

Sulle urine delle 24h e sulle feci è necessario eseguire inoltre il dosaggio delle porfirine. Il laboratorio eseguirà un dosaggio di Coproporfirine e uroporfirine totali e solo in caso di alterazione di questo primo screening lo stesso campione verrà analizzato con metodica HPLC con titolazione degli isomeri (Epta., Esa... ecc). Alla fine dell'attacco e nei periodi di remissione i livelli urinari di ALA, PBG e porfirine ritornano nella norma in tempi variabile dalle 72h a più giorni non essendo a volte più possibile effettuare la diagnosi.

Nella Tabella II sono riportati in ordine di priorità gli esami biochimici da effettuare nell'attacco acuto o nelle ore immediatamente successive le loro variazioni nelle differenti forme di Porfiria acuta e i valori di riferimento.

Secondo livello

Tabella III : Esami di secondo livello e loro valori durante l'attacco acuto nelle diverse forme di Porfiria Acuta.					
	ADP	AIP	VP	HCP	v.n.
Plasma (inviare in BdS → esame eseguito Laboratorio Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)					
Picco	Neg	618-620nm/Neg	624-627nm	618-620nm/Neg	Neg
Sangue (inviare in BdS → esame eseguito Laboratorio Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)					
Attività ALAD	10%-20%	100%	100%	100%	100%
Attività PBGD	100%	50%	100%	100%	100%
Attività PPOX	100%	100%	50%	100%	100%
Attività CPOX	100%	100%	100%	50%	100%

Le porfirine possono accumularsi nel plasma dando origine ad un caratteristico picco di emissione registrabile in fluorescenza.

L'attività enzimatica supporta la diagnosi anche se può indurre ad errori per via della possibile sovrapposizione tra valori di normalità e valori patologici. Il dosaggio delle attività enzimatiche potrebbe essere utile per identificare una forma acuta di Porfiria.

Tutti i suddetti esami sono effettuabili, previa organizzazione con centro di coordinamento (Banca del Sangue), c/o il Laboratorio Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Nella Tabella III sono riportati gli esami biochimici che è possibile effettuare nell'attacco acuto o nelle ore immediatamente successive le loro variazioni nelle differenti forme di Porfiria acuta e i valori di riferimento

Terzo livello – test genetici

L'analisi genetica per l'identificazione della mutazione nel gene appropriato è essenziale per confermare una diagnosi di Porfiria Acuta. In presenza di criteri clinici e/o laboratoristici di forte sospetto il paziente va inviato per consulenza genetica c/o Genetica Medica U dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. In sede di consulenza genetica sarà possibile programmare gli accertamenti genetici necessari ed inviare il campione ematico c/o il Laboratorio adeguato. Dopo la conclusione dell'analisi e la consulenza post-test, il paziente sarà nuovamente riferito al centro di coordinamento (Banca del Sangue).

In Tabella IV sono indicati i geni la cui alterazione è responsabile di Porfiria Acuta.

Tabella IV: Genetica delle porfirie acute				
Gene	Malattia	Cromosoma	Esoni	Lunghezza
ALAD	Deficit da ALA Deidratasi	9q34	12	Circa 16kb
HMBS	Porfiria Acuta Intermittente	11q24	15	Circa 10kb
PPOX	Porfiria Variegata	3q19	7	Circa 14kb
CPOX	CoproPorfiria Ereditaria	1q22-23	10	Circa 13kb

Criteri diagnostici necessari per l'esenzione per malattia rara

Elementi clinici da considerare essenziali per la diagnosi

Sintomatologia neuro-viscerale e/o sintomatologia cutanea manifesta in pazienti sintomatici attuale o pregressa.

Al momento non identificato alcun elemento clinico essenziale per pazienti clinicamente asintomatici, con pattern biochimici nella norma in plasma, urine e feci, ma con diagnosi genetica.

Elementi biochimici da considerare essenziali per la diagnosi

Alterazioni dei profili e dei pattern biochimici in plasma, urine e feci in pazienti sintomatici.

Riduzione dell'attività dell'enzima specifico, ove possibile effettuare il dosaggio enzimatico sia nei pazienti sintomatici sia nei pazienti clinicamente asintomatici, con pattern biochimici nella norma in plasma, urine e feci, ma con diagnosi genetica.

Elementi strumentali da considerare essenziali per la diagnosi

Al momento non identificati.

Elementi genetici/biologia molecolare da considerare essenziali per la diagnosi

Identificazione di mutazione patologica nel gene appropriato, ove possibile effettuare l'analisi molecolare, sia nei pazienti sintomatici, sia nei pazienti clinicamente asintomatici, con pattern biochimici nella norma in plasma, urine e feci. L'esito negativo dell'esame genetico non esclude comunque la diagnosi in presenza di sintomi e segni clinici suggestivi ed alterazioni biochimiche compatibili.

Condizioni cliniche correlate con la patologia in oggetto che non devono quindi essere certificate ulteriormente (ma incluse nella certificazione per Porfiria)

Sebbene molto raramente è descritta in letteratura la possibilità di sviluppo di adenomi ipofisari, angiomi, aneurismi cerebrali e più frequentemente di carcinomi epatici nei casi cronicizzanti.

Condizioni cliniche escluse dalla certificazione

Sono escluse dalla certificazione altre patologie cutanee non correlate con la Porfiria e le patologie che possono rappresentare fattore scatenante dell'attacco acuto (es.: epatopatie virali, epatopatia alcolica) le quali quindi necessitano se previsto di altra certificazione.

Approccio terapeutico

Terapie farmacologiche in attacco acuto

Terapia	Dosaggio utilizzare da	Criteri per iniziare terapia	Criteri per terminare terapia
Normosang	2-5mg/Kg/die per 3-4 giorni	Attacco acuto	Risoluzione dell'attacco
Glucosata	100-500g/die (sol. gluc 5%-10%)	Attacco acuto	Risoluzione dell'attacco

Terapie farmacologiche in sintomatologia cronica

Terapia	Dosaggio utilizzare da	Criteri per iniziare terapia	Criteri per terminare terapia
Glucosata	100g/die (sol. gluc 5%-10%) al bisogno	Attacchi acuti ricorrenti Neuropatia periferica cronica	Miglioramento/ Risoluzione dell'attacco
Normosang	2-5mg/Kg/die per 1-4 giorni a seconda dell'entità	Attacchi acuti ricorrenti Neuropatia periferica cronica	Risoluzione dell'attacco
Fotoprotettori topici	Alta protezione (50+)	Manifestazioni cutanee	Uso continuativo durante fotosposizione

Interventi chirurgici

Tipo di intervento	Indicazioni per esecuzione
Trapianto epatico	Insufficienza epatica
Interventi NCH	Adenomi ipofisari, etc

Piano riabilitativo

Tipo	Motivazioni
Fisioterapico	Mancata autonomia motoria, fornitura di ausili
Psicomotorio	Possibili alterazioni neurologiche
	Educazione alla prevenzione dei fattori scatenanti
Provvedimenti legge 104	Possibile

Provvedimenti socio-assistenziali

- Invalidità civile (età adulti) Possibile
- Indennità integrativa (età pediatrica) Possibile

Monitoraggio

Viene di seguito fornito l'elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow up clinico

Esame/procedura	Frequenza di esecuzione
Dosaggio ALA e PBG nelle urine	Ogni 3-6 mesi in pazienti sintomatici Ogni 12 mesi in pazienti asintomatici
Dosaggio Porfirine Urinarie e Pattern	Ogni 3-6 mesi in pazienti sintomatici Ogni 12 mesi in pazienti asintomatici
Dosaggio Porfirine Fecali e Pattern	Ogni 3-6 mesi in pazienti sintomatici Ogni 12 mesi in pazienti asintomatici
Valutazione funzionalità epatica	Ogni 12 mesi in pazienti sintomatici Al bisogno in pazienti asintomatici
Valutazione funzionalità tiroidea	Ogni 12 mesi in pazienti sintomatici Al bisogno in pazienti asintomatici
Ecografia epatica	Ogni 12 mesi in pazienti sintomatici Al bisogno in pazienti asintomatici
RMN cerebrali / Angio-RMN	Nel sospetto di complicanze a carico del SNC
Visita specialistica	Frequenza di esecuzione
Internista / Pediatra	Ogni 12 mesi
Neurologo	Al bisogno in pazienti sintomatici
Psichiatra	Al bisogno in pazienti sintomatici
Dermatologo	Al bisogno in pazienti sintomatici Ogni 12 mesi in pz con storia di manifestazioni cutanee
Nefrologo	Ogni 12 mesi per possibile evoluzione in IRC da vasospasmo glomerulare
Epatologo-gastroenterologo	Al bisogno in pazienti sintomatici Ogni 12 mesi in pazienti con evidenza di danno epatico
Chirurgo - NCH	Al bisogno in pazienti sintomatici
Ginecologo-Endocrinologo	Al bisogno in pazienti sintomatici

Il monitoraggio dei pazienti permette anche di raccogliere un **dataset minimo di dati** legati **alla valutazione clinica e alla valutazione degli esami ematici e strumentali al momento della diagnosi** e nel corso di **ogni singolo controllo clinico**. I dati raccolti permettono quindi di monitorare *l'outcome* del paziente tramite *indicatori specifici*:

Indicatori di outcome

1. mantenimento in remissione dei sintomi clinici acuti
2. assenza di evoluzione danni cronici (danno neurologico, cutaneo)

PORFIRIE CRONICHE

Criteri di accesso al percorso diagnostico

Vengono di seguito indicate le categorie di pazienti in cui sospettare la presenza di una porfiria cronica che possono entrare nel percorso diagnostico ed effettuare gli esami necessari per giungere ad una diagnosi in regime di esenzione (esenzione temporanea) previo inserimento nel registro interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta.

- Pazienti con sintomatologia cutanea manifesta e con alterazioni dei profili biochimici in plasma urine e feci (v. tabelle).
- Pazienti che riferiscono esperienza di sintomatologia cutanea suggestiva in possesso di documentazione che riferisca alterazioni dei profili biochimici in plasma, urine e feci.
- Pazienti che riferiscono esperienza di sintomatologia cutanea suggestiva non in possesso di documentazione che riferisca alterazioni dei profili biochimici in plasma urine e feci.
- Familiari di pazienti con diagnosi genetica certa o diagnosi clinica di una forma di porfiria cronica.

Inquadramento diagnostico

Criteri clinici

Porfiria Cutanea Tarda (PCT)

La fragilità cutanea è la caratteristica più specifica; un trauma trascurabile è spesso seguito da un'erosione superficiale con esito crostoso e seguente cicatrice atrofica discromica, ipermelanosica. Sono segnalate alopecia cicatriziale, alterazioni simil-sclerodermiche, invecchiamento cutaneo precoce e *cutisromboidalisnucae*. La sovrapposizione infettiva è comune. Bolle, vesciche o vescicole richiedono diverse settimane per guarire. La milia può svilupparsi nell'area delle bolle, in particolare sul dorso delle mani; possibile la presenza di onicosi. L'ipertricosi è comune in sede malare superiore, auricolare e degli arti superiori. L'iperpigmentazione delle zone esposte al sole è comune. Sono state segnalate rare complicanze oculari, come dolore oculare e fotofobia, oltre a soffiusioni rosso-purpuree peri-orbitarie. Le disfunzioni epatiche di grado variabile, si manifestano prevalentemente in associazione con eccessiva assunzione di alcolici. Altri fattori responsabili di stress ossidativo e pertanto delle manifestazioni cliniche di PCT sono costituiti da accumulo marziale, infezioni virali (virus epatitici, HIV), assunzione di estrogeni e gravidanza, fumo, carenza vitaminica (Vit. C ed E), farmaci e dialisi. Tuttavia, in pazienti con cirrosi alcolica, emocromatosi, epatiti virali, infezioni da HIV, insufficienza renale cronica, diabete mellito tipo II in terapia ipoglicemizzante orale e LES, la Porfiria Cutanea Tarda, seppur talvolta associata, è molto rara, suggerendo una sottostante anomalia costituzionale che potrebbe predisporre il fegato allo sviluppo della malattia.

Protoporfiria Eritropoietica (EPP)

La principale manifestazione clinica è una fotosensibilità acuta stagionale della pelle esposta al sole. I sintomi comprendono senso di bruciore, puntura, prurito e formicolio. Sintomi lievi, come edema ed eritema, sorgono immediatamente dopo l'esposizione al sole e lesioni croniche come l'ispessimento della pelle della mano, cosiddetto "di cera", e cicatrici sul volto sono comuni. Cheratoderma palmare stagionale è stato riportato in alcuni pazienti eterozigoti composti o omozigoti. Molti pazienti hanno una lieve anemia ipocromica microcitica. Sebbene la Protoporfiria eritropoietica sia generalmente una malattia benigna, evidenze biochimiche di disfunzione epatica possono essere identificate nel 10-20% di questi pazienti. Calcoli biliari possono formarsi dall'accumulo di protoporfirina IX, e questi pazienti hanno un aumentato rischio di colelitiasi. In circa il 2%, un quadro di insufficienza epatica colestatica progressiva ed irreversibile si sviluppa rapidamente. La disfunzione epatica è causata dall'accumulo di protoporfirina negli epatociti e nei canalicoli biliari, con conseguente danno cellulare, colestasi, citolisi ed ulteriore ritenzione di protoporfirina. Nella protoporfiria eritropoietica X-linked si riscontra un maggiore aumento di protoporfirine negli eritrociti di cui circa il 40% è legato allo zinco per grave anemia sideropenia (zincoprotoporfirine).

Porfiria Eritropoietica Congenita (CEP)

L'eterogeneità fenotipica è tipica della Porfiria Eritropoietica Congenita. Le caratteristiche cliniche sono costituite da fotosensibilità cutanea ed emolisi cronica in proporzione variabile. La maggior parte dei pazienti ha una severa fotosensibilità, con conseguente formazione di bolle, cicatrici ed eventuali alterazioni deturpanti delle parti del corpo esposte alla luce, come mani, orecchie, naso e palpebre. Il coinvolgimento oculare comprende cheratite ulcerativa cronica e cicatrici corneali. Infezioni secondarie delle lesioni possono condurre a cicatrizzazione, deformità e perdita di falangi e mani. L'eritrodonzia e l'osteodistrofia, combinando osteolisi e osteoporosi sono presenti in quasi tutti i pazienti. La presenza di midollo osseo ipercellulare con emolisi periferica da lieve a grave e splenomegalia sono suggestivi di una compromissione del metabolismo dell'eme nell'eritrocita. Il rilievo di urine rosse fluorescenti fornisce una facile diagnosi precoce. Le forme estremamente gravi di porfiria eritropoietica congenita, che iniziano durante l'embriogenesi, sono caratterizzate da grave anemia emolitica che conduce a idrope fetale e morte in utero. L'anemia può essere così grave da richiedere supporto emotrasfusionale.

Porfiria Epatoeritropoietica (HEP)

È una forma di Porfiria ad interessamento principalmente epatico, clinicamente simile alla Porfiria Eritropoietica Congenita, ad esordio in età infantile. Le caratteristiche tipiche sono costituite da urine fluorescenti, lesioni vescicolari, ipertricosi e cicatrici; le alterazioni cutanee simil-sclerodermiche sono la caratteristica predominante in alcuni casi. In alcuni pazienti sono presenti anemia emolitica e splenomegalia.

Criteri di laboratorio

Primo livello

Tabella V: valori biochimici alterati in casi di porfiria cronica, loro variazioni nelle differenti forme e valori di riferimento							
		CEP	PCT Sporadica	PCT	HEP	EPP	v.n.
Urine (inviare al B&R --> esame eseguito Lab. Tossicologia ed Epidemiologia industriale CTO)							
Raccolta 24 h	PORFIRINE TOTALI	++++	++++	++++	++++	n	< 150 µg/die
	UROPORFIRINE	++++	++++	++++	+++	n	< 50 µg/die
	Eptacarbossiporfirina	n	++++	++++	n	n	< 5 µg/die
	Esacarbossiporfirina	n	+++	n	n	n	< 5 µg/die
	Pentacarbossiporfirina	n	++	n	n	n	< 5 µg/die
	COPROPORFIRINE	+++	+	n	++++	n	< 100 µg/die
	Coproporfirina I	+++	n	n	+	n	< 25 µg/die
	Coproporfirina III	n	n	n	++++	n	< 75 µg/die
Feci (inviare al B&R --> esame eseguito Lab. Tossicologia ed Epidemiologia industriale CTO)							
Campione singolo	uroporfirine	+	++	++	++	n	< 5 µg/g peso secco
	coproporfirine	+++	+	+	+	n	< 40 µg/g peso secco
	protoporfirine	++	n	n	n	++++	< 100 µg/g peso secco
Sangue (inviare al B&R --> esame eseguito Lab. Tossicologia ed Epidemiologia industriale CTO)							
Campione singolo	uroporfirine	+++	n	n	n	n	< 10 µg/dl
	coproporfirine	++	n	n	n	n	< 5 µg/dl
	protoporfirine	n	n	n	n	++++	< 80 µg/dl

La Porfiria cronica è sempre associata ad un aumento dell'escrezione urinaria e fecale di porfirine e in alcune forme all'aumento delle porfirine eritrocitarie. Il dosaggio delle porfirine urinarie (su urine delle 24h) e fecali rappresenta un esame essenziale in pazienti con sospetto di Porfiria cronica. Il dosaggio delle porfirine eritrocitarie può essere utile nella diagnosi di EPP e CEP. La presenza di sintomi clinici pur suggestivi non può

essere diagnostica di Porfiria Cronica in mancanza di specifici patterns di over-produzione di porfirine e di alterazioni genetiche.

Nella tabella V sono elencati gli esami biochimici da effettuare per la diagnosi, le loro variazioni nelle differenti forme di Porfiria Cronica e i valori di riferimento

Secondo livello

Le porfirine possono accumularsi sia nel plasma, dando origine ad un caratteristico picco di emissione registrabile in fluorescenza, sia negli eritrociti rendendo questi ultimi autofluorescenti ed analizzabili al citofluorimetro.

Nella PCT, l'attività enzimatica supporta la diagnosi anche se può portare ad errori per via della possibile sovrapposizione tra valori di normalità e valori patologici. Per la forma acquisita (sporadica) della PCT l'attività enzimatica è del 100%. Sempre, in caso di PCT in cui non sia possibile evidenziare fattori scatenanti (Infezioni virali, emocromatosi, uso di estrogeni, alcool ecc.) è necessario effettuare il dosaggio dell'attività dell'UROD.

In presenza di criteri clinici e/o laboratoristici di forte sospetto il paziente va inviato per consulenza genetica c/o Genetica Medica U dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. In sede di consulenza genetica sarà possibile programmare gli accertamenti genetici necessari ed inviare il campione ematico c/o il Laboratorio Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano oppure c/o Istituto San Gallicano di Roma. Dopo la conclusione dell'analisi e la consulenza post-test, il paziente sarà nuovamente riferito al centro di coordinamento (Banca del Sangue).

Nella Tabella VI sono riportati gli esami biochimici che è possibile effettuare, le loro variazioni nelle differenti forme di Porfiria Cronica e i valori di riferimento.

Tabella VI: esami biochimici che è possibile effettuare, le loro variazioni nelle differenti forme di Porfiria Cronica e i valori di riferimento.						
	CEP	PCT Sporadica	PCT	HEP	EPP	v.n.
Plasma (inviare in BdS → esame eseguito Laboratorio Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)						
Picco	615-618nm	618-620nm	618-620nm	618-620nm	630-34nm	Neg
Sangue (inviare in BdS → esame eseguito Laboratorio Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)						
Attività UROS	10%-20%	100%	100%	100%	100%	100%
Attività UROD	100%	100%	50%	10-20%	100%	100%
Attività EPP	100%	100%	100%	100%	10-20%	100%
Eritrociti Fluorescenti	+	n	n	+++	++++	0.1-0.2%

Terzo livello – test genetici

L'analisi genetica per l'identificazione della mutazione nel gene appropriato è essenziale per confermare una diagnosi di Porfiria Acuta. In presenza di criteri clinici e/o laboratoristici di forte sospetto il paziente va inviato per consulenza genetica c/o Genetica Medica U dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. In sede di consulenza genetica sarà possibile programmare gli accertamenti genetici necessari ed inviare il campione ematico c/o il Laboratorio adeguato. Dopo la conclusione dell'analisi e la consulenza post-test, il paziente sarà nuovamente riferito al centro di coordinamento (Banca del Sangue).

In Tabella VII sono indicati i geni la cui alterazione è responsabile di Porfiria Cronica.

Tabella VII: Genetica delle porfirie croniche.				
Gene	Malattia	Cromosoma	Esoni	Lunghezza
UROS	Porfiria eritropoietica congenita	10q25.2	10	Circa 40kb
GATA1	Porfiria eritropoietica congenita	Xp11.23	4	Circa 8kb
UROD	Porfiria cutanea tarda/ Porfiria Epatocitocitaria	1p34	10	Circa 10kb
FECH	Protoporfiria Eritropoietica	18q21.3	11	Circa 40kb
ALAS 2	X-Linked Protoporfiria Eritropoietica Dominante	Xp11.21	11	Circa 22kb

Criteri diagnostici necessari per l'esenzione per malattia rara**Elementi clinici da considerare essenziali per la diagnosi**

Sintomatologia cutanea manifesta o anamnesi cutanea suggestiva.

Elementi biochimici da considerare essenziali per la diagnosi

Alterazioni dei profili e dei pattern biochimici in plasma e/o urine e/o feci.

Riduzione dell'attività dell'enzima specifico, nel caso di PCT familiare, HEP, CEP ed EPP, ove possibile effettuare il dosaggio enzimatico.

Elementi strumentali da considerare essenziali per la diagnosi

Al momento non identificati.

Elementi genetici/biologia molecolare da considerare essenziali per la diagnosi

Identificazione di mutazione patologica nel gene appropriato, ad eccezione della PCT acquisita, sia nei pazienti sintomatici che nei portatori. L'esito negativo dell'esame genetico non esclude comunque la diagnosi in presenza di sintomi e segni clinici suggestivi ed alterazioni biochimiche compatibili.

Ulteriori elementi (non essenziali per la diagnosi)

Biopsia cutanea, biopsia epatica, alterazioni aspecifiche delle porfirine in corso di epatopatia ferro- o virus-relata o di infezione da HIV.

Condizioni cliniche escluse dalla certificazione

Positività HIV, HCV, HBV, disfunzione epatica di grado variabile, da alterazioni nei valori di base delle transaminasi ad insufficienza epatica progressiva ed irreversibile. Cirrosi alcolica. Emocromatosi. Insufficienza renale cronica. Anemia emolitica o ipocromica microcitica. Diabete mellito tipo II in terapia ipoglicemizzante orale e LES le quali quindi necessitano, se previsto, di altra certificazione.

Approccio terapeutico

Vengono di seguito indicati i criteri terapeutici di massima da adottarsi per impostare i piani terapeutici.

Terapie farmacologiche PCT

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare terapia	Criteri per terminare terapia
Flebotomia	300-500 ml ogni una-due settimane (in base alla necessità)	Manifestazioni cutanee e/o sovraccarico di ferro	Remissione Ferritina 50 – 100 Sat transferrina < 45% Terapia di mantenimento se EE
Clorochina	100-200mg/ due volte per settimana	Manifestazioni cutanee senza sovraccarico di ferro	Remissione
Eritropoietina	4000 U/settimana (da valutare)	Insufficienza renale cronica e dialisi	Emoglobina > 10 g/dL
Ferro-chelazione	In base alla necessità	Sovraccarico di ferro	Ferritina 50 - 100
Fotoprotettori topici	Alta protezione (50+)	Manifestazioni cutanee	Uso continuativo durante fotoesposizione

Terapie farmacologiche HEP e CEP

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare terapia	Criteri per terminare terapia
Trasfusioni	In base alla necessità	Anemia emolitica con Emoglobina < 10 g/dL	Emoglobina > 10 g/dL
Fotoprotettori topici	Alta protezione (50+)	Manifestazioni cutanee	Uso continuativo durante fotoesposizione

Terapie farmacologiche EPP

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare terapia	Criteri per terminare terapia
Afamelanotide	Impianti s.c. 16 mg massima dose annuale 4 impianti	Manifestazioni cutanee Stagione con previsto aumento fotoesposizione Assenza controindicazioni specifiche	Effetti collaterali Stagione con ridotta fotoesposizione
Vitamina D	Da individualizzare secondo dosaggio plasmatico	Carenza	Rientro in range
β carotene	75-200mg /die	Manifestazioni cutanee	In stagioni invernali
Colestiramine	100-200mg/ 2volte per settimana	Manifestazioni cutanee	Remissione Anemia
Terapia marziale	Al bisogno	Saturazione transferrina < 18% Ferritina < 100	Ferro-Replezione
Fotoprotettori topici	Alta protezione (50+)	Manifestazioni cutanee	Uso continuativo durante fotoesposizione

Interventi chirurgici

Tipo di intervento	Indicazioni per esecuzione
Trapianto Midollo	CEP-HEP
Trapianto Fegato	Cirrosi avanzata, epatopatia scompensata, insufficienza epatica cronica

Piano riabilitativo

Tipo	Motivazioni
Fisioterapico e psicomotorio	Mancata autonomia motoria, fornitura di ausili
	Educazione alla prevenzione dei fattori scatenanti
Provvedimenti legge 104	Possibile

Monitoraggio

Viene di seguito fornito l'elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow up clinico

Esame/procedura	Frequenza di esecuzione
Dosaggio Porfirine Urinarie e Pattern	Ogni 12 mesi e al bisogno
Dosaggio Porfirine Fecali e Pattern	Ogni 12 mesi e al bisogno
Valutazione funzionalità epatica	Ogni 12 mesi e al bisogno, in rapporto ad eventuale presenza di co-morbidità
Ecografia epatica	Ogni 12 - 18 mesi e al bisogno, in rapporto ad eventuale presenza di co-morbidità
Stato del ferro	Ogni 12 - 18 mesi e al bisogno
Virus epatotropi	Al bisogno
Valutazione nefrologica: funzionalità renale, Ecografia renale, es. urine	Ogni 12 mesi e al bisogno
Visita specialistica	Frequenza di esecuzione
Internista/ Pediatra	Ogni 12 mesi
Epatologo-gastroenterologo	Ogni 12 mesi
Dermatologo	Al bisogno in pazienti sintomatici Ogni 12 mesi in pz con storia di manifestazioni cutanee
Nefrologo	Ogni 12 mesi se evidenza di coinvoglimento renale
Infettivologo	Al bisogno

Il monitoraggio dei pazienti permette anche di raccogliere un **dataset minimo di dati** legati alla **valutazione clinica** e alla **valutazione degli esami ematici e strumentali** al momento della **diagnosi** e nel corso di **ogni singolo controllo clinico**. I dati raccolti permettono quindi di **monitorare l'outcome** del paziente tramite indicatori specifici:

Indicatori di outcome

1. Ottenimento remissione sintomi cutanei
2. Mantenimento della remissione clinica
3. Assenza di evoluzione danni cronici (danno epatico, danno renale, danno cutaneo)

3 BIBLIOGRAFIA

(reviews e network internazionali consultabili):

- Ventura P., Cappellini MD, Rocchi E. The acute porphyrias: a diagnostic and therapeutic challenge in internal and emergency medicine. *Intern Emerg Med* (2009) 4:297–308.
- Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* (2005) 365:241–252.
- Kirsch RE, Meissner PN, Hift RJ Variegated porphyria. *Semin Liver Dis* (1998) 18:33–41
- Hervé Puy, Laurent Gouya, Jean-Charles Deybach. The Porphyrias. *Lancet* 2010; 375: 924–37.
- Whatley S.D. et al. C-Terminal Deletions in the ALAS2 Gene Lead to Gain of Function and Cause X-linked Dominant Protoporphyrinemia without Anemia or Iron Overload. *The American Journal of Human Genetics* 2008; 83, 408–414.
- S. THUNELL, P. HARPER and A. BRUN. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. IV. Pathophysiology of erythropoietic protoporphyria - diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 581-604.
- <http://www.porphyrin-europe.org>

4 REDAZIONE DEL DOCUMENTO

Coordinamento

S.C. BANCA DEL SANGUE CPVE, CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA, PRESIDIO MOLINETTE, TORINO

Partecipanti al gruppo tecnico:

Cognome	Nome	Sede ospedaliera	Unità operativa	Contatti
Manzini	Paola	AO Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette	Banca del Sangue CPVE	pmanzini@cittadellasalute.to.it Tel. Reparto 011 633 4099
Antro Merico	Camillo Franca	AO Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette	Medicina d'urgenza	camilloantro@gmail.com fmerico@cittadellasalute.to.it Tel. Reparto 011 633 7220-7122
Fava	Paolo	AO Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette San Lazzaro	Dermatologia U	fava_paolo@yahoo.it pfava@cittadellasalute.to.it Tel. Reparto 011 633 5843 Med guardia 7123
Coppo	Paola	AO Città della Salute e della Scienza di Torino, OIRM	Chirurgia Pediatrica, Malformazioni – Dermatologia pediatrica	coppo.paola@gmail.com pcoppo@cittadellasalute.to.it Tel. Ambulatorio 011 3135986
Mongini	Tiziana Enrica	AO Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette	Neurologia 1	tmongini@cittadellasalute.to.it Tel. Reparto 011 633 6085
Grosso	Enrico	AO Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette	Genetica Medica U	egrosso@cittadellasalute.to.it Tel. Reparto 011 633 4905
Gregghi	Daniela	AO Città della Salute e della Scienza di Torino, CTO	Laboratorio Tossicologia e Igiene Industriale (Prof. Canzio Romano)	dgregghi@cittadellasalute.to.it Tel. Reparto 011 6933477 (lab) 011 6933545 – 3480 (segreteria) Fax: 011 6933155
Mengozzi Furlani	Giulio Daniela	AO Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette	Laboratorio Baldi & Riberi	gmengozzi@cittadellasalute.to.it dfurlani@cittadellasalute.to.it Tel. Reparto 011 633 6375-6668 dirigente guardia -7240
Baldovino	Simone	ASL Torino 2 – Ospedale S. Giovanni Bosco	CMID – Coordinamento Rete Interregionale malattie rare Piemonte e della Valle d'Aosta	simone.baldovino@unito.it Tel. 0112402127

5 AGGIORNAMENTI

Gli aggiornamenti periodici e ulteriori allegati esplicativi della raccomandazione saranno resi disponibili sul portale della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta
<http://www.malattierapiemonte.it>

6 ALLEGATI

MODALITA' PRELIEVO CAMPIONI

	SANGUE	URINE	FECI
Modalità prelievo	>5 ml sangue intero	Campione estemporaneo Campione da raccolta delle 24 h	Circa 10 g di feci con apposita spatolina
Contenitore	Provetta eparinata o EDTA	Provetta per esame urine standard	Contenitore per esame feci standard
Identificazione	Etichetta di inserimento informatico	Etichetta di inserimento informatico	Etichetta di inserimento informatico
Conservazione	Max 16 ore a T/4°C schermato dalla luce (alluminio)	Tenere contenitore per raccolta T/4°C schermato da luce (alluminio)	Provetta a T/4°C schermata dalla luce (alluminio)
Trasporto	Possibilmente borsa termica schermato dalla luce (alluminio)	Possibilmente in borsa termica provetta schermata (alluminio)	Possibilmente borsa termica schermato dalla luce (alluminio)

MODALITA' INVIO CAMPIONI

I campioni raccolti devono essere conservati come previsto e inviati appena possibile al laboratorio Baldi & Riberi della Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Molinette.

Il Laboratorio Baldi & Riberi invierà i campioni c/o Laboratorio Tossicologia ed Epidemiologia Industriale CTO che riceve campioni di routine in orario 9-11:30 e 13-15 mentre per campioni urgenti provenienti da PS in orario 9-16.

La refertazione per i test urgenti è garantita entro 24 ore dall'invio del campione.