



MODULO  
**01**

# Classificazione della porfiria



## Porfiria: una malattia rara con conseguenze cliniche

- La porfiria è un gruppo di almeno 8 disturbi metabolici<sup>1,2</sup>
  - Ciascun sottotipo di porfiria implica un difetto genetico di un enzima della via di biosintesi dell'eme<sup>1,2</sup>
  - I sottotipi di porfiria sono associati a segni e sintomi distintivi in popolazioni di pazienti diversi per sesso ed età<sup>1,3</sup>
- La prevalenza di alcuni sottotipi di porfiria può essere superiore a quanto generalmente si pensi<sup>3</sup>

### Prevalenza stimata dei sottotipi di porfiria più comuni<sup>1,4</sup>

Sottotipo di porfiria	Prevalenza stimata in base a dati europei e statunitensi
Porfiria cutanea tarda (PCT)	1/10.000 (UE*) <sup>1</sup>
Porfiria acuta intermittente (AIP)	0,118-1/20.000 (UE*) <sup>1,4</sup> 5/100.000 (USA) <sup>1</sup>
Protoporfiria eritropoietica (EPP)	1/50.000-75.000 (UE) <sup>1</sup>

1. Ramanujam VM, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015 Jul 1;86:17.20.1-26. 2. Puy H et al. *Lancet*. 2010;375:924-937. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Elder G et al. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:848-857.

# Classificazione della porfiria

## La porfiria può essere classificata in 2 modi principali<sup>1,2</sup>:

1

In base alle principali sedi fisiopatologiche: fegato o midollo osseo<sup>1,2</sup>



**Porfiria epatica acuta**



**Porfiria eritropoietica**

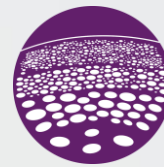
- I precursori dell'eme vengono prodotti nel fegato o nel midollo osseo, che sono i tessuti più attivi nella biosintesi dell'eme<sup>1,2</sup>

2

In base alle principali manifestazioni cliniche<sup>1,2</sup>



**Porfiria acuta**



**Porfiria cutanea**

- Le principali manifestazioni cliniche sono costituite da sintomi neuroviscerali (ad es. dolore addominale grave diffuso), associati ad esacerbazioni acute o lesioni cutanee dovute a fototossicità<sup>1,2</sup>
- La porfiria epatica *acuta* ha una denominazione in qualche modo impropria, dal momento che le sue conseguenze cliniche possono essere durature e croniche<sup>3</sup>

1. Bonkovsky HL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;24-30. 2. Ramanujam VM, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015 Jul 1;86:17.20.1-26. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450.

# Classificazione degli 8 sottotipi di porfiria in base alle principali manifestazioni cliniche

## Porfiria epatica acuta: manifestazione principale di sintomi neurologici acuti<sup>1</sup>

I sintomi dell'AHP sono dovuti all'aumento delle concentrazioni degli intermedi neurotossici ALA e PBG, che si accumulano a causa di carenze enzimatiche nella via di biosintesi dell'eme, con conseguente danno del sistema nervoso<sup>2</sup>

ADP

AIP

HCP

VP

## Porfiria cutanea: manifestazione principale di lesioni cutanee<sup>1</sup>

XLDPP

CEP

PCT

EPP

I sintomi della porfiria cutanea sono causati dall'aumento delle concentrazioni delle porfirine fotosensibilizzanti<sup>2</sup>

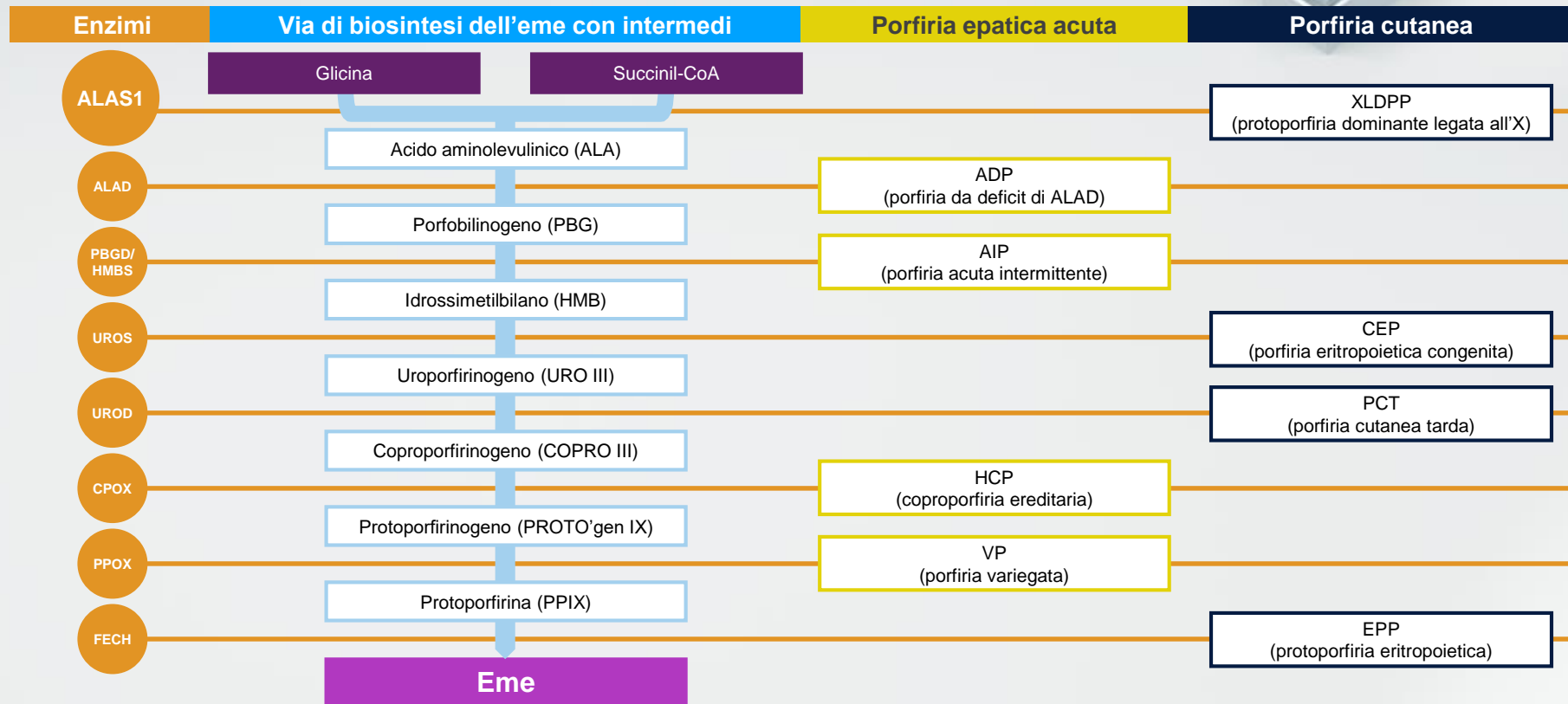
L'HCP e la VP sono associate sia a sintomi neuroviscerali acuti che a lesioni cutanee<sup>1</sup>

ADP=porfiria da deficit di acido delta-aminolevulinico deidratasi; AIP=porfiria acuta intermittente; ALA=acido aminolevulinico; CEP=porfiria eritropoietica congenita; EPP=protoporfiria eritropoietica; HCP=coproporfiria ereditaria; PBG=porfobilinogeno; PCT=porfiria cutanea tarda; VP=porfiria variegata; XLDPP=protoporfiria dominante legata all'X.

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872.

# Via di biosintesi dell'eme, enzimi carenti e porfiria correlata<sup>1</sup>

## Il passaggio limitante nella via è la formazione di ALA catalizzato dall'ALAS1<sup>2</sup>



1. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

## Prevalenza dei 4 differenti sottotipi di AHP

Sottotipo di AHP <sup>1</sup>	Prevalenza
AIP (porfiria acuta intermittente)	0,118-1/20.000 (UE*) <sup>2,3</sup> 5/100.000 (USA*) <sup>3</sup>
HCP (coproporfiria ereditaria)	2/1.000.000 (Danimarca*) <sup>3</sup>
VP (porfiria variegata)	3,2/1.000.000 (UE*) <sup>2</sup>
ADP (porfiria da deficit di acido aminolevulinico deidratasi)	6 casi di ADP segnalati in tutto il mondo al momento della pubblicazione <sup>3</sup>

- L'AIP rappresenta circa l'80% dei casi di AHP<sup>4</sup>
- La prevalenza dell'AIP potrebbe essere sottostimata poiché i dati si riferiscono esclusivamente ai pazienti con malattia sintomatica e non tengono conto di quelli con mutazione dell'enzima<sup>5</sup>
  - Le informazioni sugli altri sottotipi di AHP sono ancora più esigue

\*I dati sulla prevalenza in questi particolari Paesi sono stati inclusi per la ricerca in corso e la prevalenza relativamente elevata.

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Elder G et al. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:848-857. 3. Ramanujam VM, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015 Jul 1;86:17.20.1-26. 4. Simon A et al. *Patient.* 2018;11(5):527-537. 5. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

# L'AHP è una malattia genetica con una combinazione di fattori precipitanti ormonali e ambientali



- Nei pazienti geneticamente predisposti, le esacerbazioni acute sono frequentemente precedute da fattori precipitanti ambientali o ormonali<sup>1-4</sup>
  - Quando si manifesta, la malattia può essere debilitante e persino pericolosa per la vita<sup>5</sup>
- I segni e sintomi sono prevalenti nelle donne in età fertile, ma possono insorgere anche negli uomini<sup>3</sup>
  - È raro che sintomi di AHP insorgano prima della pubertà<sup>6</sup>
  - Le esacerbazioni sono meno probabili dopo la menopausa<sup>2</sup>
- La prevalenza dell'AHP è superiore nella razza caucasica, specialmente nei Paesi dell'Europa del nord, ma può colpire gruppi di tutte le razze ed etnie<sup>4,7</sup>

- Fattori precipitanti ormonali e ambientali delle esacerbazioni dell'AHP<sup>1,2,4</sup>:
  - Ciclo mestruale
  - Numerosi farmaci metabolizzati dagli enzimi del CYP450 ( ad es, barbiturici, progestinici sintetici, antibiotici sulfamidici)
  - Diete drastiche
  - Fumo
  - Eccessivo consumo di alcol
  - Infezioni e interventi chirurgici
  - Stress psicologico

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 4. Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618. 5. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 6. Ramanujam VM, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015 Jul 1;86:17.20.1-26. 7. Besur S et al. *Metabolites.* 2014;4:977-1006.

# Riepilogo

## Definizione e classificazione della porfiria

- La porfiria è un gruppo di almeno 8 disturbi metabolici causati da alterazioni negli enzimi implicati nella via di biosintesi dell'eme<sup>1</sup>
- Classificata come porfiria epatica acuta (AHP) o porfiria cutanea in base alle manifestazioni cliniche<sup>2</sup>
  - I segni e sintomi dell'AHP sono dovuti all'aumento dei livelli degli intermedi neurotossici ALA e PBG, che danneggiano il sistema nervoso<sup>2</sup>
  - I segni e sintomi della porfiria cutanea sono causati dall'aumento dei livelli delle porfirine fotosensibilizzanti<sup>2</sup>

## L'AHP è associata a segni e sintomi debilitanti e pericolosi per la vita

- La presentazione principale dell'AHP è il dolore addominale grave acuto, accompagnato da altri segni e sintomi (ad es. nausea/vomito, dolore/debolezza degli arti) che possono peggiorare fino al danno neurologico e persino alla morte<sup>3</sup>
- La definizione di porfiria epatica *acuta* non riflette le caratteristiche cliniche, spesso durature e croniche, di questa malattia<sup>3</sup>

## La prevalenza dell'AHP è superiore a quanto si pensi?

- La prevalenza complessiva dei sottotipi di AHP è stata stimata in circa 5 casi ogni 100.000 abitanti<sup>3</sup>
- Tuttavia, la prevalenza dell'AHP potrebbe essere superiore a quanto si pensi perché queste stime generalmente tengono conto solo della malattia sintomatica<sup>4</sup>
- L'AHP è inoltre associata a ritardi nella diagnosi e a diagnosi errate<sup>3</sup>

1. Ramanujam VM, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015 Jul 1;86:17.20.1-26. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450. 4. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.