

MODULO
01

Classificazione della porfiria



Porfiria: una malattia rara con conseguenze cliniche

- La porfiria è un gruppo di almeno 8 disturbi metabolici^{1,2}
 - Ciascun sottotipo di porfiria implica un difetto genetico di un enzima della via di biosintesi dell'eme^{1,2}
 - I sottotipi di porfiria sono associati a segni e sintomi distintivi in popolazioni di pazienti diversi per sesso ed età^{1,3}
- La prevalenza di alcuni sottotipi di porfiria può essere superiore a quanto generalmente si pensi³

Prevalenza stimata dei sottotipi di porfiria più comuni^{1,4}

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

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^{1,2}:

1

In base alle principali sedi fisiopatologiche: fegato o midollo osseo^{1,2}



Porfiria epatica acuta



Porfiria eritropoietica

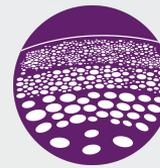
- I precursori dell'eme vengono prodotti nel fegato o nel midollo osseo, che sono i tessuti più attivi nella biosintesi dell'eme^{1,2}

2

In base alle principali manifestazioni cliniche^{1,2}



Porfiria acuta



Porfiria cutanea

- Le principali manifestazioni cliniche sono costituite da sintomi neuroviscerali (ad es. dolore addominale grave diffuso), associati ad attacchi acuti o lesioni cutanee dovute a fototossicità^{1,2}
- La porfiria epatica *acuta* ha una denominazione in qualche modo impropria, dal momento che le sue conseguenze cliniche possono essere durature e croniche³

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 acuti¹

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 nervoso²

ADP

AIP

HCP

VP

Porfiria cutanea: manifestazione principale di lesioni cutanee¹

XLDPP

CEP

PCT

EPP

I sintomi della porfiria cutanea sono causati dall'aumento delle concentrazioni delle porfirine fotosensibilizzanti²

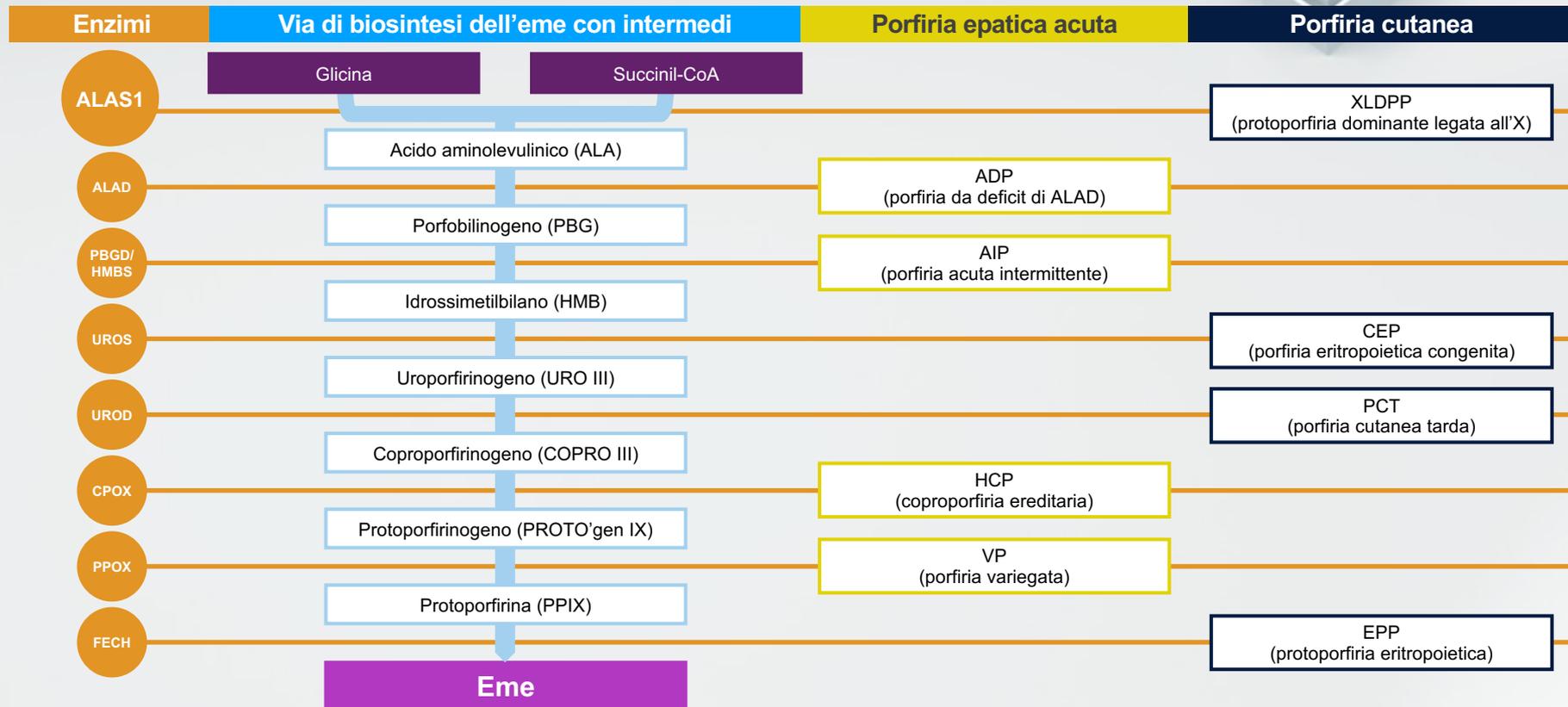
L'HCP e la VP sono associate sia a sintomi neuroviscerali acuti che a lesioni cutanee¹

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 correlata¹

Il passaggio limitante nella via è la formazione di ALA catalizzato dall'ALAS1²



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

- L'AIP rappresenta circa l'80% dei casi di AHP⁴
- 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'enzima⁵
 - 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, gli attacchi acuti sono frequentemente preceduti da fattori precipitanti ambientali o ormonali¹⁻⁴
 - Quando si manifesta, la malattia può essere debilitante e persino pericolosa per la vita⁵
- I segni e sintomi sono prevalenti nelle donne in età fertile, ma possono insorgere anche negli uomini³
 - È raro che sintomi di AHP insorgano prima della pubertà⁶
 - Gli attacchi sono meno probabili dopo la menopausa²
- 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^{4,7}

- Fattori precipitanti ormonali e ambientali degli attacchi dell'AHP^{1,2,4}:
 - 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'eme¹
- Classificata come porfiria epatica acuta (AHP) o porfiria cutanea in base alle manifestazioni cliniche²
 - I segni e sintomi dell'AHP sono dovuti all'aumento dei livelli degli intermedi neurotossici ALA e PBG, che danneggiano il sistema nervoso²
 - I segni e sintomi della porfiria cutanea sono causati dall'aumento dei livelli delle porfirine fotosensibilizzanti²

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 morte³
- La definizione di porfiria epatica *acuta* non riflette le caratteristiche cliniche, spesso durature e croniche, di questa malattia³

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 abitanti³
- Tuttavia, la prevalenza dell'AHP potrebbe essere superiore a quanto si pensi perché queste stime generalmente tengono conto solo della malattia sintomatica⁴
- L'AHP è inoltre associata a ritardi nella diagnosi e a diagnosi errate³

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.