

Novità in tema di Porfirie

Giovanna Graziadei

SS Emoglobinopatie e Disordini Ereditari del Metabolismo e del Sistema Immunitario
SC Medicina ad Indirizzo Metabolico
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

XIV CONGRESSO NAZIONALE SITE



Roma, 11-13 Settembre 2025

Pontificia Università Urbaniana

Disclosures of Giovanna Graziadei

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Pfizer			X				
BMS			X				
Vertex			X				

Porfirine e Porfiria



Antony McDonagh, 1938 - 2012

- **Porfirine:** “pigmenti della vita, che rendono il prato verde il sangue rosso”
- **Porfirie:** “malattie di difficile definizione, con nomi spesso confondenti, considerate solitamente quando la necessità di una diagnosi è disperata”

Hans Fischer 1930

Antony McDonagh, 1997

«There were some cases that more than others aroused my curiosity and interest, since their **violent acute abdominal pains again and again prompted surgical intervention which never resulted in a diagnosis.**

Which was this curious disease that ravaged in case after case? I phoned a colleague who had helped in her care. **Respiratory paralysis pointed to some kind of organic nerve disease, but which?** We talked for a long time without coming up with any ideas.

The next morning he phoned me back. "I have not been able to let her go from my thoughts. Can it be **porphyrinuria?**" »

Einar Wallquist: from the chapter "Arv" (Inheritance) in: "Få mans land" (A land of few) **(Wallquist 1939)**

Cenni storici



Hans Fischer



Jan Waldenström



Claude Rimington



Cecil J. Watson

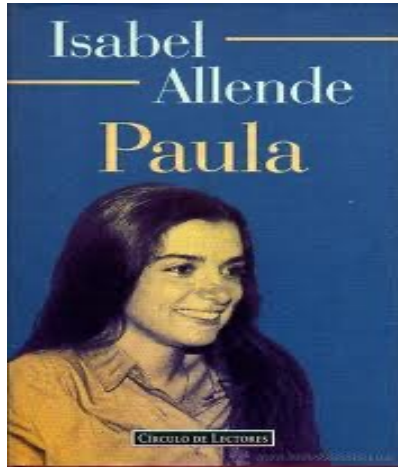
Hans Fischer and the three leaders of the field during the 20th century who worked in or visited his laboratory.

I sometimes give my fancy wings.
And eyes to see the soul of things...
Porphyrins red as a summer's rose.
With feathered caps and silken hose,
Pigments of bile, all burnished gold,
Striding their steeds like knights of old.
PBG like an eastern king.
Wears purple robes and a golden ring.
But ALA is the risen sun.
That tells of a new-born day begun.....

A Biochemical Fantasy, Claude Rimington (1967).

Badminton MN, Liver International, 2024

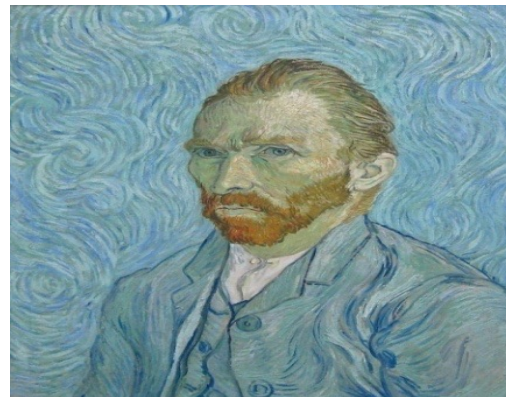
Le Porfirie



Accadde qualcosa, qualcosa che si sarebbe potuto evitare, e Paula subì un grave danno cerebrale. Non servirebbe a nulla adesso andare a verificare come successe o attribuire colpe, è sufficiente dire che, con un po' di fortuna, oggi mia figlia sarebbe viva.....

da: Per Paula lettere dal mondo. Isabelle Allende

*Loftus LS, Arnold WN. Dec 21, 1991; 303(6817): 1589–1591
Vincent van Gogh's illness: acute intermittent porphyria? BMJ*



Storia di Maria

Maria, 26 anni

- **Storia di dolori addominali recidivanti con accessi ripetuti in PS, trattata con antispastici ed antidolorifici**
- **Ricovero** per ipertensione arteriosa, tachicardia, nausea e vomito incoercibili con addominoalgia ed impossibilità ad alimentarsi
- Esami di laboratorio negativi, eccetto **urine ipercromiche**; ecografia e TAC dell'addome, EGDS, colonscopia: negativi
- Contestuale inizio di **dieta ipocalorica con calo ponderale**
- **In acuto:** paziente molto agitata, sofferente; esame obiettivo negativo
- **In cronico:** paziente asintomatica; benessere
- **Conclusione:** disturbo comportamentale e stato ansioso-depressivo / anoressia; assenza di patologia organica
- **Consigliata visita psichiatrica**
- **Dopo tre anni, al risveglio, dolore addominale e stato confusionale**
- **Insufficienza respiratoria e coma**

Storia di Elisa

Elisa, 36 anni

- **Storia di dolori addominali recidivanti con accessi ripetuti in PS, trattata con antispastici ed antidolorifici**
- **Ricovero** per agitazione, nausea, vomito, dolore in ipocondrio destro ed impossibilità ad alimentarsi
- Esami di laboratorio negativi, eccetto **urine ipercromiche** durante la crisi; ecografia e TAC dell'addome; colelitiasi
- **In acuto:** paziente molto agitata, sofferente; esame obiettivo negativo
- **In cronico:** paziente asintomatica; benessere
- **Conclusione:** colica biliare in colelitiasi
- **Consigliata visita chirurgica**
- **Posta indicazione a colecistectomia**
- **Colecistectomia:** nell'immediato post-intervento, insufficienza respiratoria e coma

Cosa fare?

- Rivedere l'anamnesi
- Rivalutare le urine

Possibile attacco acuto di Porfiria?

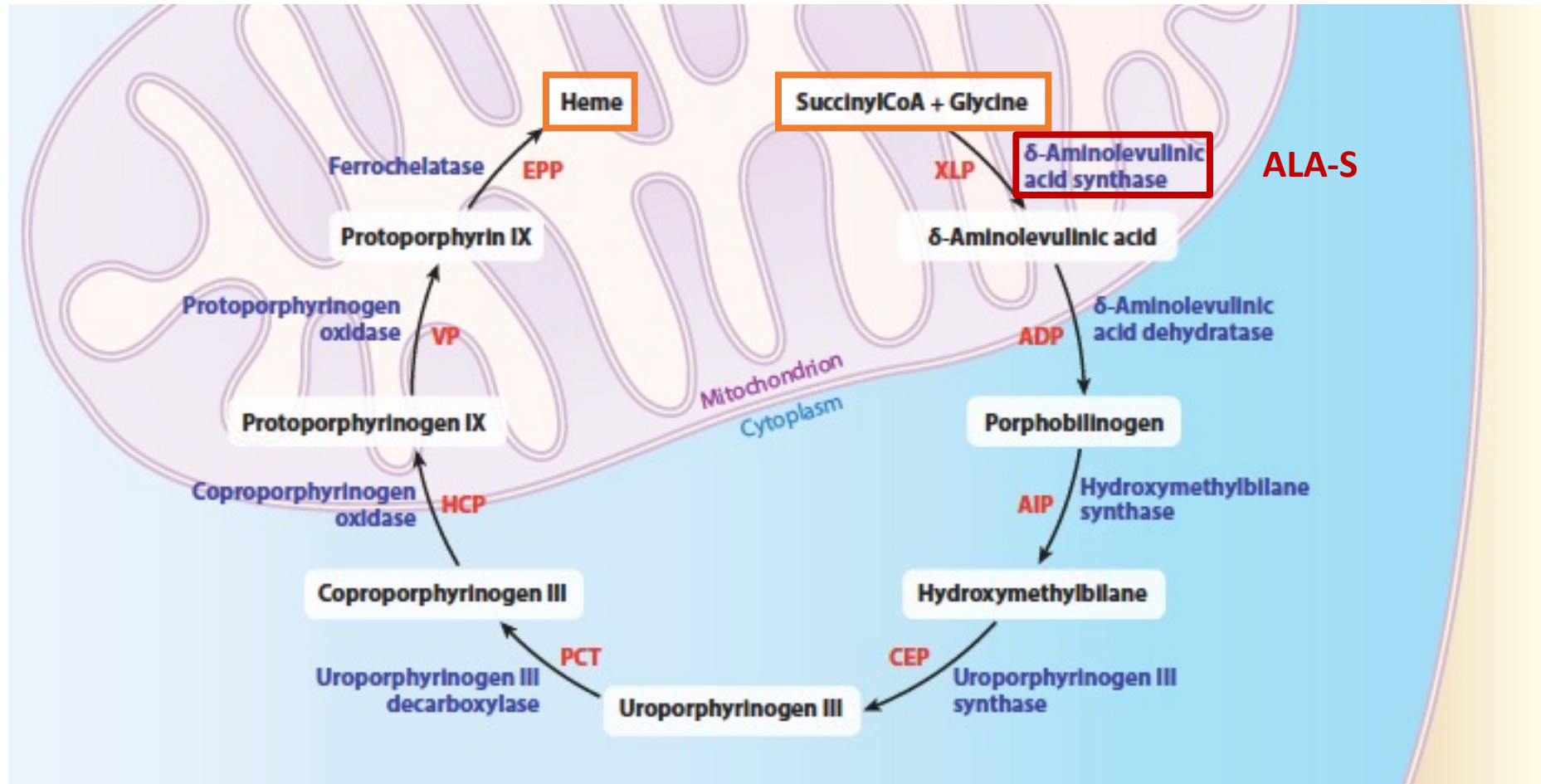
- Conoscere la patologia
- Pensare alla patologia



Le Porfirie

- Gruppo eterogeneo di **alterazioni metaboliche** dovute al difetto ereditario o acquisito di uno degli **otto enzimi** coinvolti nella **via biosintetica dell'eme** → **parziale deficit dell'attività enzimatica** (in un caso iperattività enzimatica)
- La maggior parte delle mutazioni causa **“loss of function”** proteica, ma l'attività enzimatica dell'allele normale è di solito sufficiente in cronico per mantenere adeguata richiesta di eme
- La Protoporfiria Eritropoietica X-linked è dovuta a **“gain of function” dell'ALAS-2**
- **Patologie rare ereditarie a trasmissione variabile**, secondo modalità **mendeliana** autosomica dominante, recessiva a penetranza incompleta ed X-linked
- **Sindromi da “over-production”**, dovute all'accumulo di precursori tossici dell'eme in sangue, urine, feci ed organi, responsabili delle manifestazioni cliniche, neuro-viscerali e/o cutanei

La via biosintetica dell'eme



Dickey AK, Annu Rev Med 2024

Epidemiologia

Type of porphyria	Prevalence
Acute intermittent porphyria	<u>~0.5–2:100,000</u> (9, 10)
Variegate porphyria	<u>~0.3:100,000</u> (10)
Hereditary coproporphyria	<u>~0.1:100,000</u> (10)
ALAD deficiency porphyria	<u><10 cases reported</u> , all in males (15)
Erythropoietic protoporphyria	<u>1:100,000</u> diagnosed, true prevalence as high as 1:17,000 (10, 42)
X-linked protoporphyria	<u>Up to 10%</u> of protoporphyria (40)
Porphyria cutanea tarda	<u>1:25,000</u> in the United States (80, 81)
Congenital erythropoietic porphyria	<u>~1:1,000,000</u> , around 200 cases reported worldwide (88)

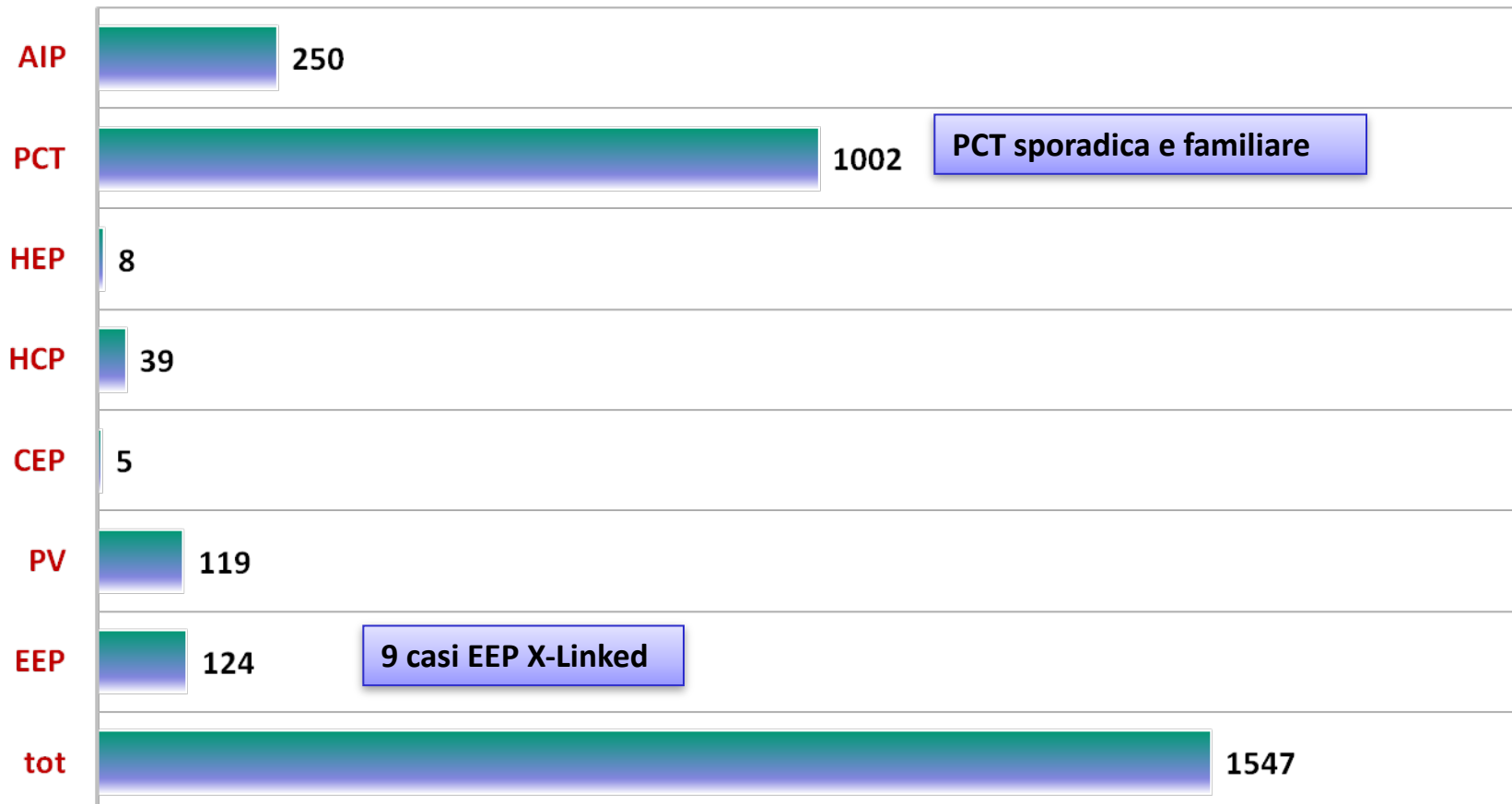
La prevalenza delle varianti patogenetiche del gene HMBS è ~1:1700, suggerendo una minore penetranza rispetto al previsto. Questi dati indicano che la penetranza può essere <1% a causa del grado di mancate diagnosi. Tra i familiari dei pazienti sintomatici affetti da AIP la penetranza è 10–20% (10–12)

Dickey AK, Annu Rev Med 2024; Ventura P & GrIP, Eur J Intern 2014; Chen B, Hum Mutat 2016; Elder G, 2013 J Inherit Metab Dis 2013; Fraunberg M, Medicine 2005

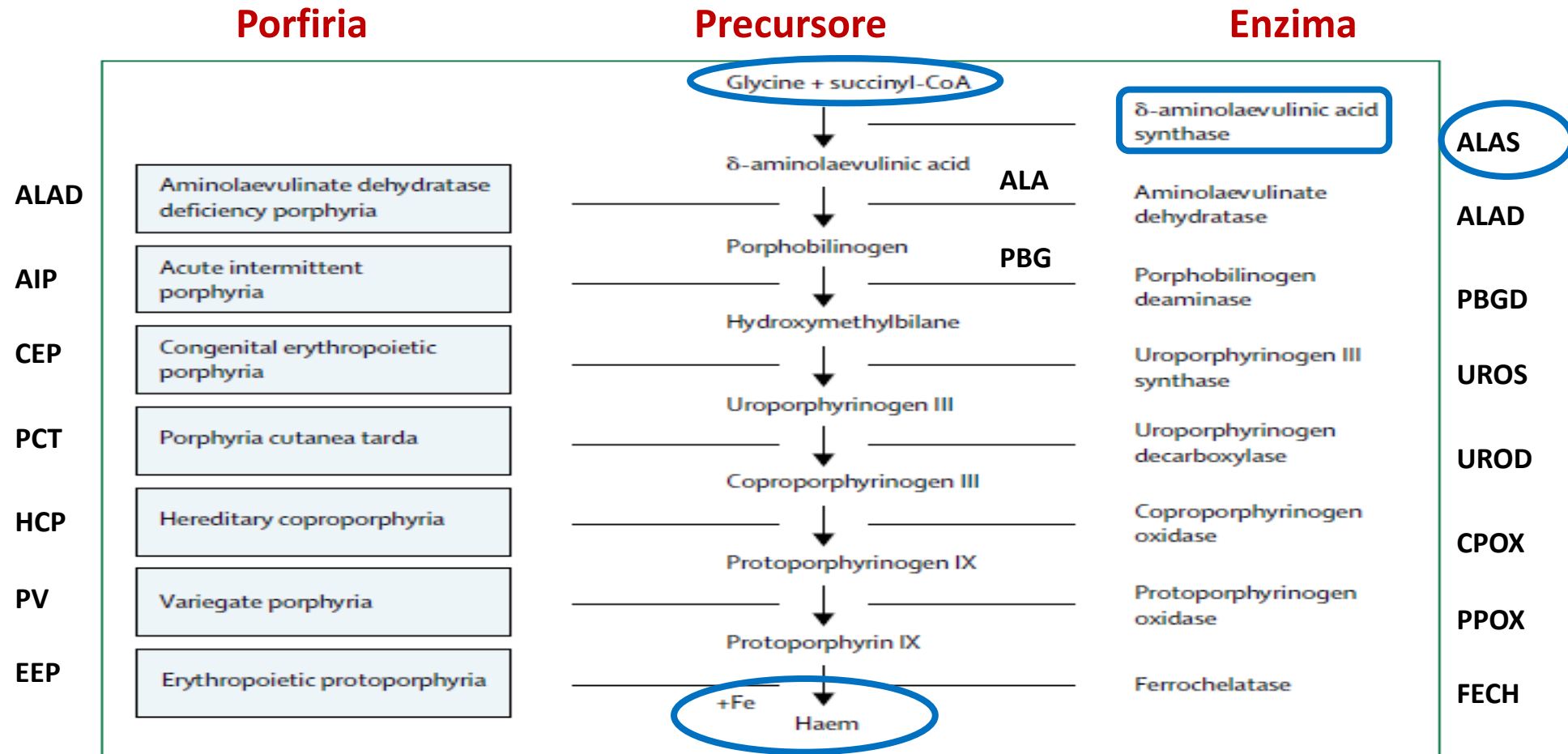
Gruppo Italiano Porfirie (GrIP)



ALAD 2

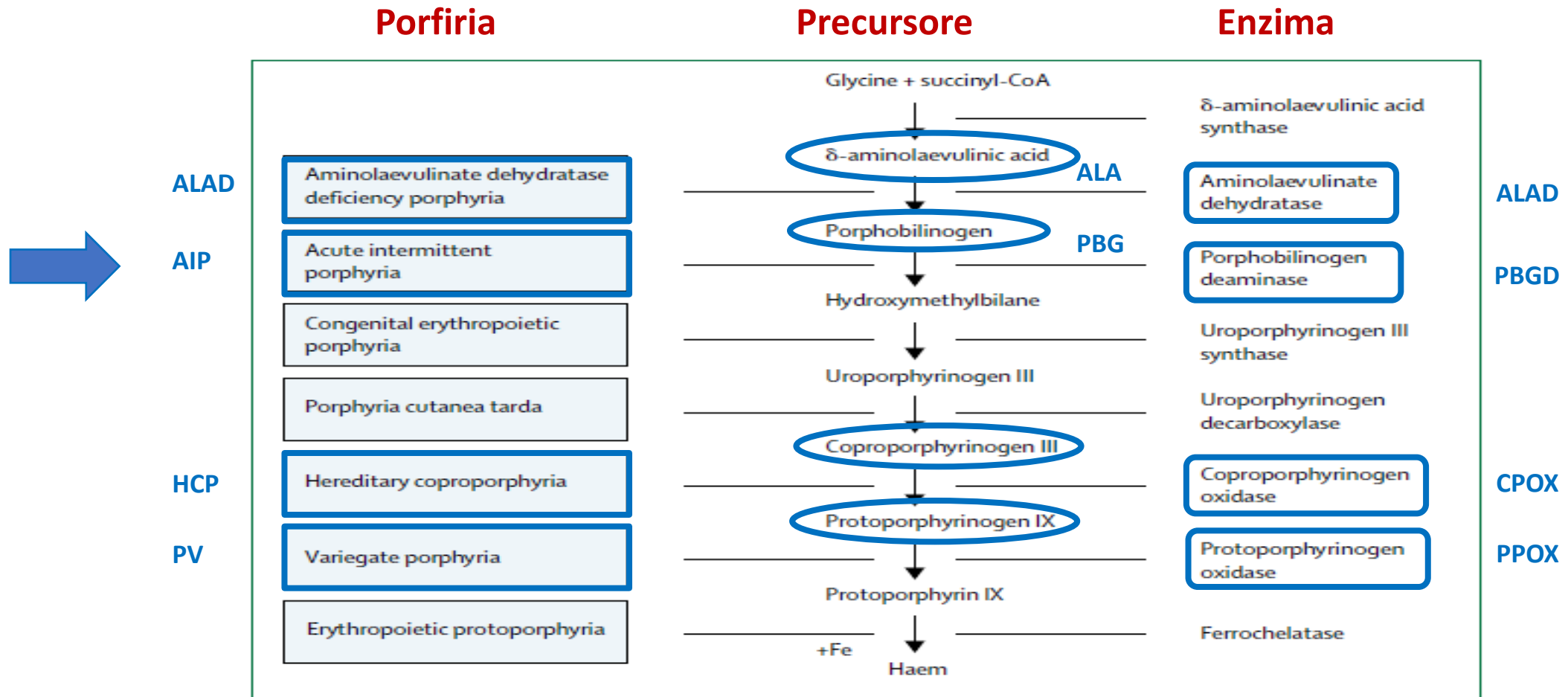


Le Porfirie



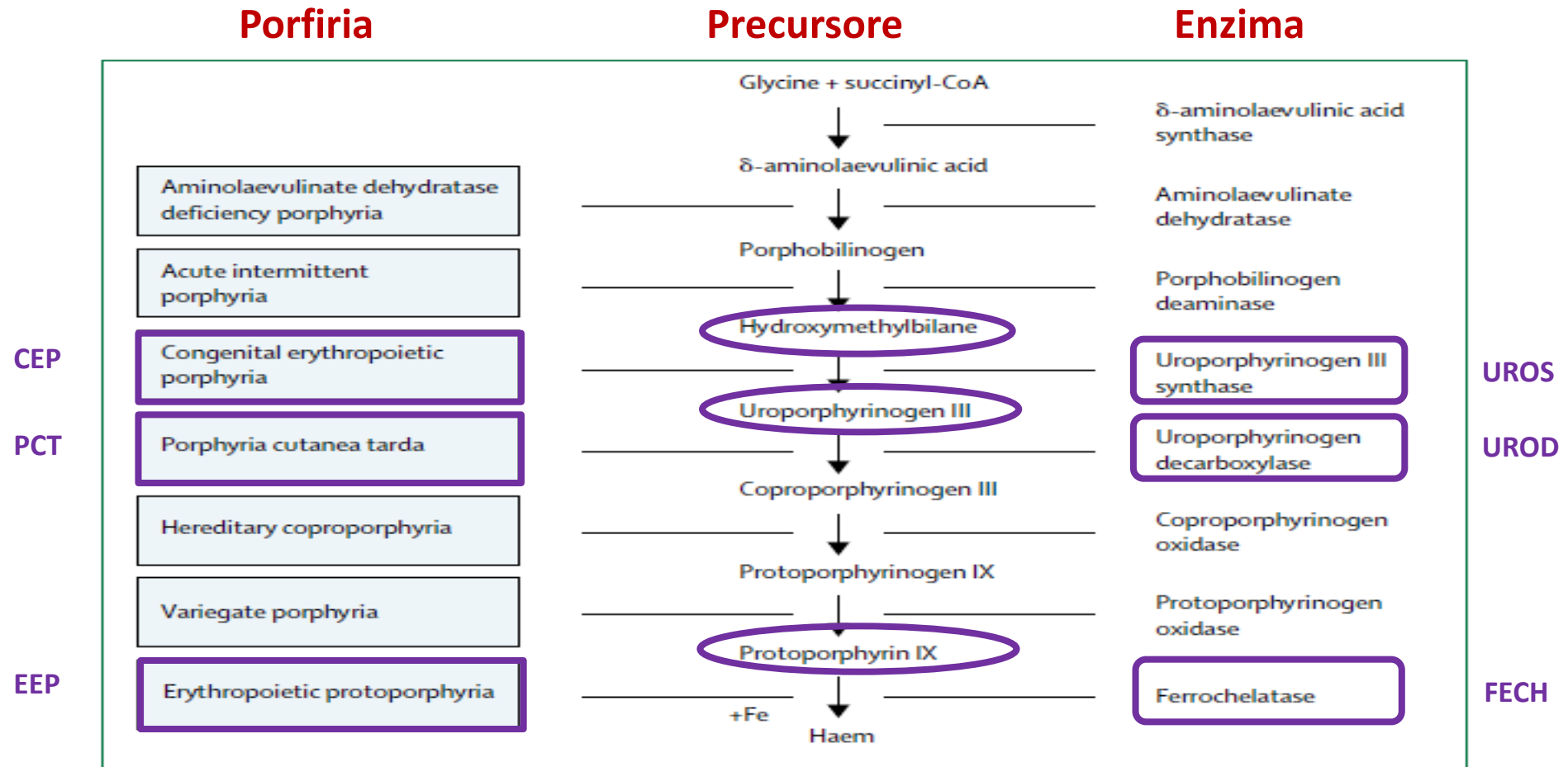
Kauppinen R, Lancet 2005

Le Porfirie acute



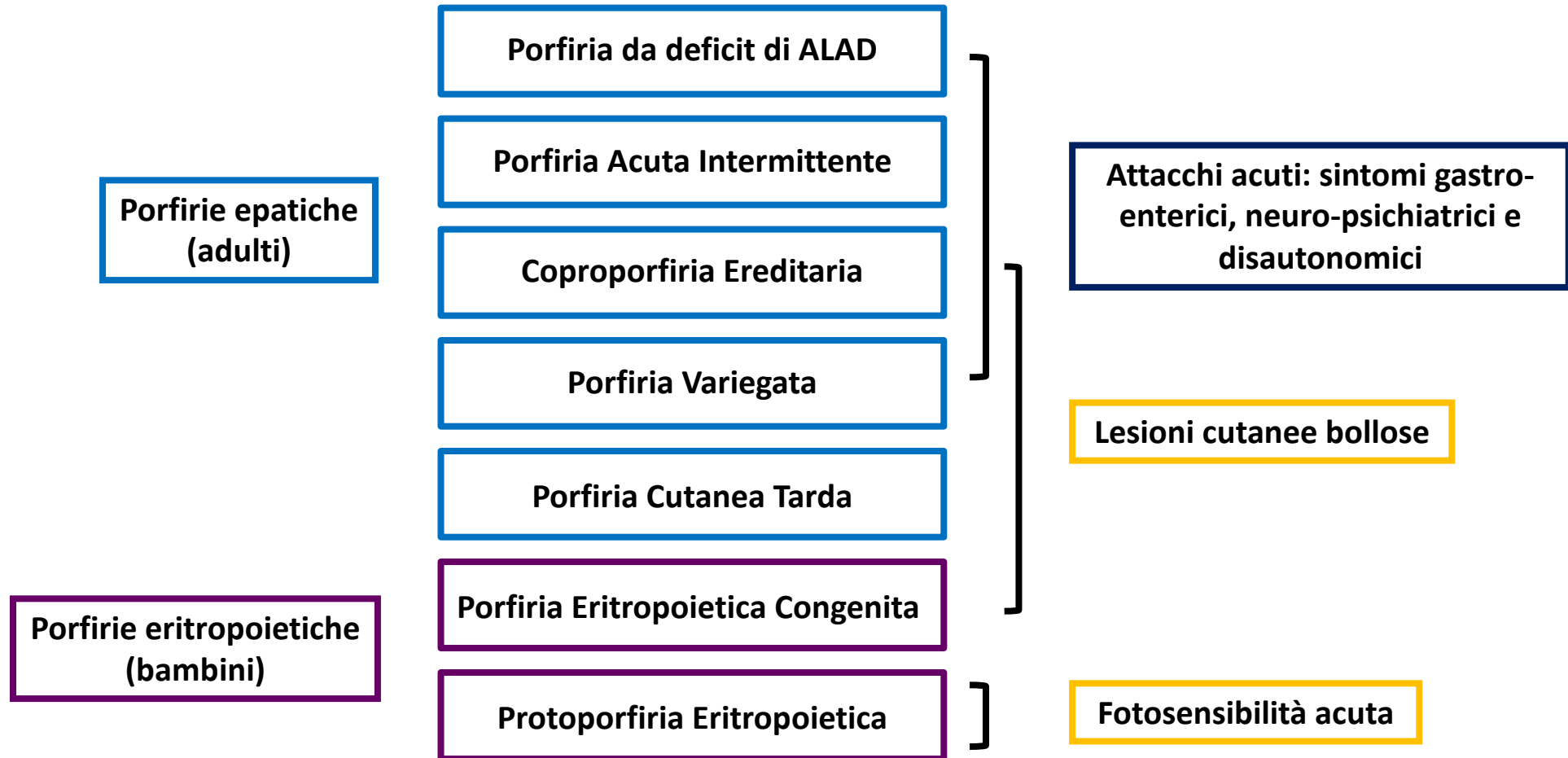
Kaappinen R, Lancet 2005

Le Porfirie croniche

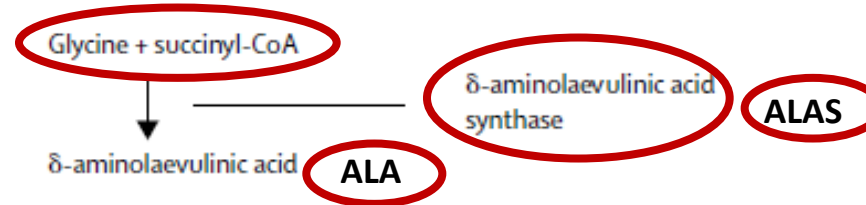


Kaappinen R, Lancet 2005

Sintomi e segni



Regolazione della biosintesi dell'eme



Due isoforme di ALAS

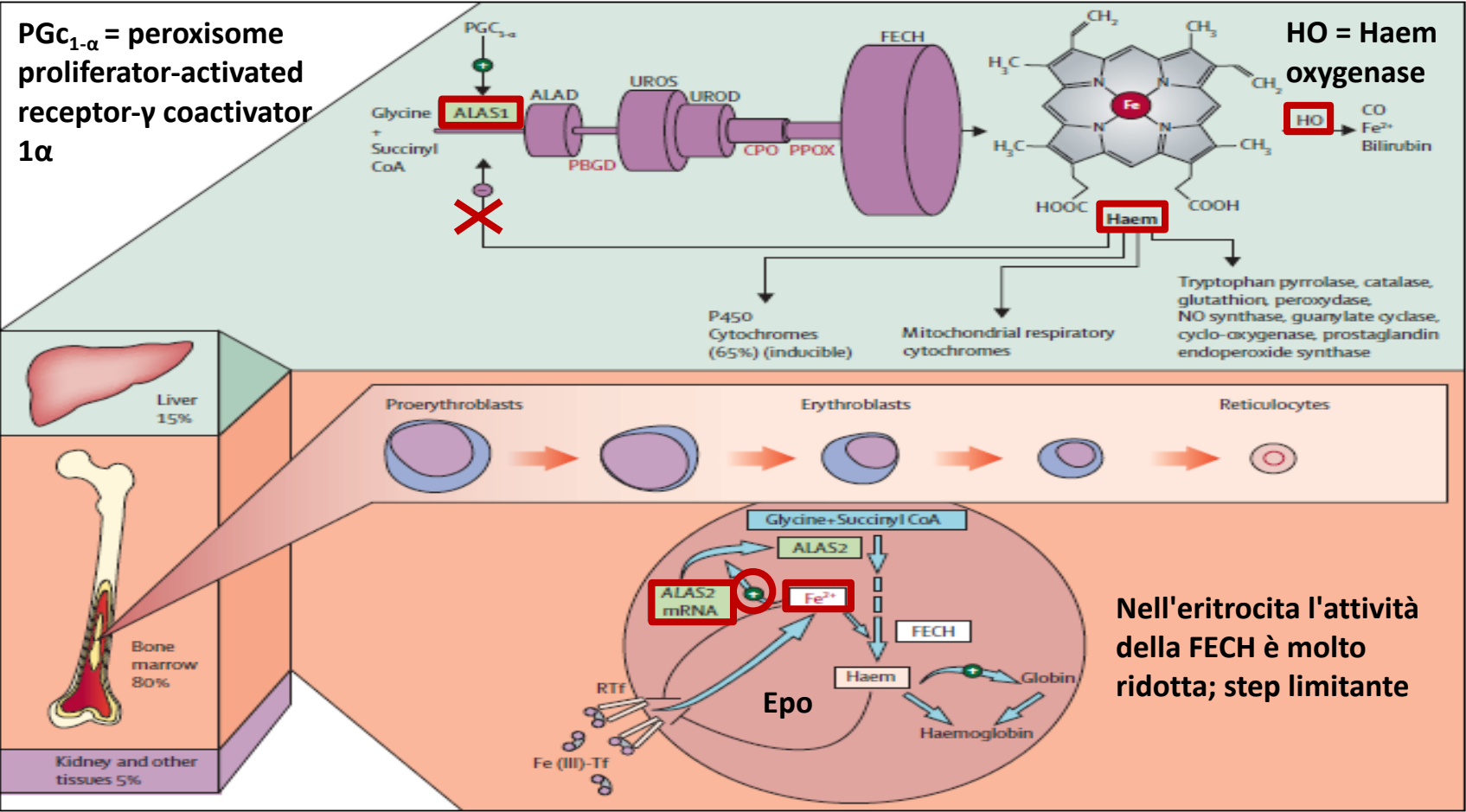
ALAS-1

- **espressione** ubiquitaria, prevalentemente **epatica**
- gene *ALA-S1* sul **cromosoma 3**
- omeostasi dell'eme nei tessuti non-eritroidi
- **feedback negativo** da parte dell'**eme** intracellulare

ALAS-2

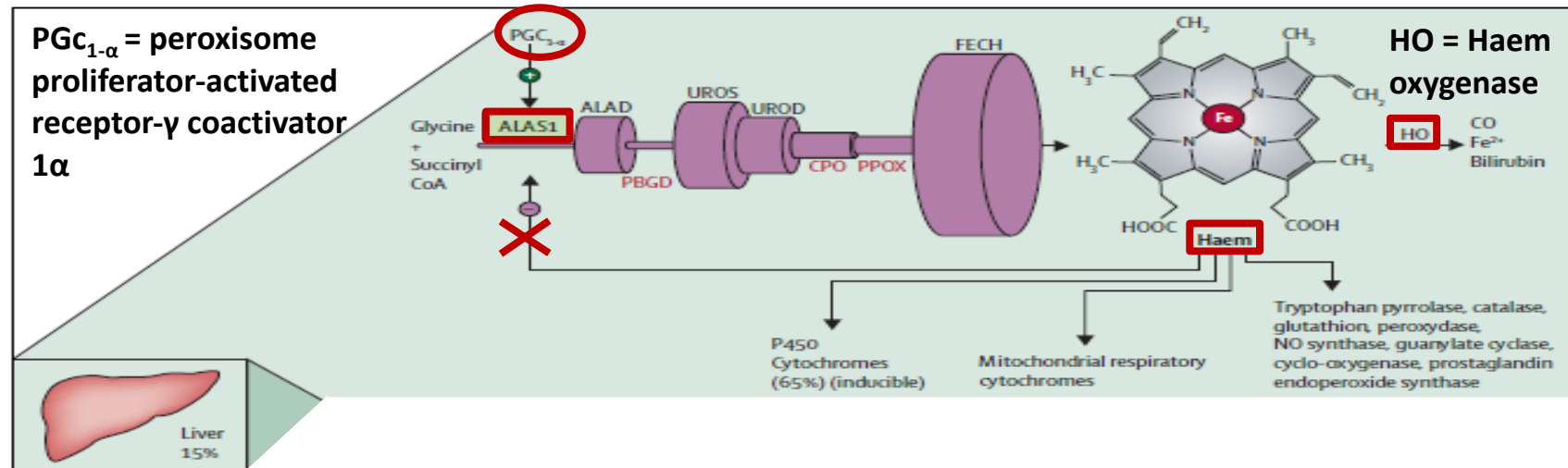
- **espressione eritroide**, GATA1 ed EPO-dipendente
- gene *ALA-S2* sul **cromosoma X**
- sintetizzata solo durante la biosintesi dell'eme
- **sintesi controllata** da parte del **ferro** intracellulare: Fe^{++} sequestra IRPs che non potendo legarsi al **5'IRE dell'ALAS-2 mRNA**, ne permette la traduzione

ALA-sintasi



Puy H, Lancet 2010

Induttori della sintesi di ALA-sintasi



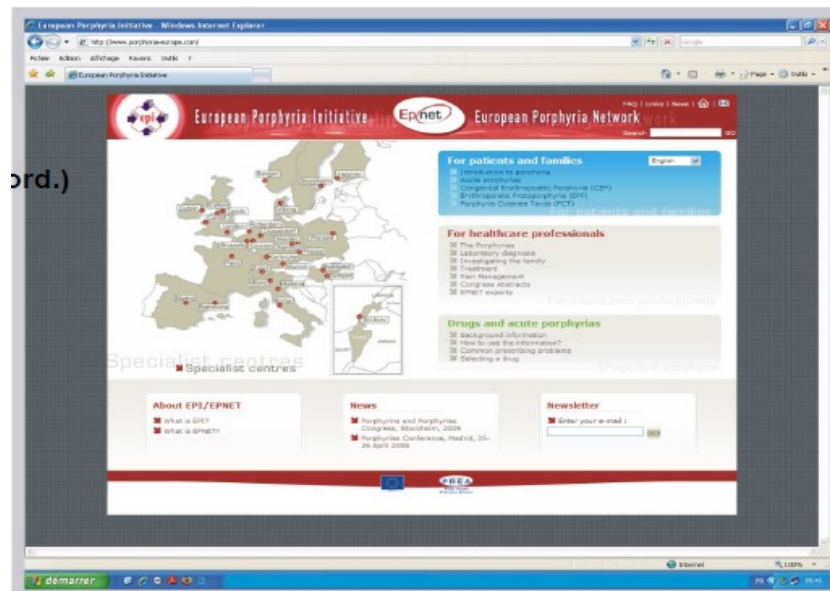
- PGC_{1-α}: cofattore coinvolto nella gluconeogenesi: **mediatore della risposta di ALAS-1 allo stimolo del digiuno**
- **Infiammazione ed infezione → HO, eme ossigenasi 1, proteina di fase acuta, che catabolizza eme → ↑ ALAS-1**
- Xenosensori (DRE, **Drug Response Elements** – PXR, CAR e CXR) rispondono allo **stimolo farmacologico** ed **inducono la sintesi di ALAS-1**
- Gli **acidi biliari**, inducono la sintesi di ALAS-1 via FXR

Puy H, Lancet 2010; Handschin C, Cell 2005; Fraser DJ, J Biol Chem 2002; Podvinec M, Proc Natl Acad Sci USA 2004; Jung D, Liver Int 2007

European Porphyria Network - EPNET

European Network of Center of Expertise for Porphyria”

Scopo: migliorare le conoscenze circa la cura dei pazienti affetti da Porfirie e promuovere la ricerca



www.porphyrria-europe.com

Drug classifications	Advice for prescription
Not porphyrinogenic (NP)	Used as a first hand choice No precautions needed
Probably not porphyrinogenic (PNP)	Used as a first hand choice No precautions needed
Possibly porphyrinogenic (PSP)	Only used when no safer alternative is available. Precautions motivated in vulnerable patients.
Probably porphyrinogenic (PRP)	Prescribed only on strong or urgent indications. Precautions motivated in all patients.
Porphyrinogenic (P)	Prescribed only on urgent indications. Precautions taken in all patients.
Not yet classified (NC)	Not yet safety classified and should therefore not be used. Prescribed only on strong indication when no safer alternative is available. Seek advice from a porphyria specialist .

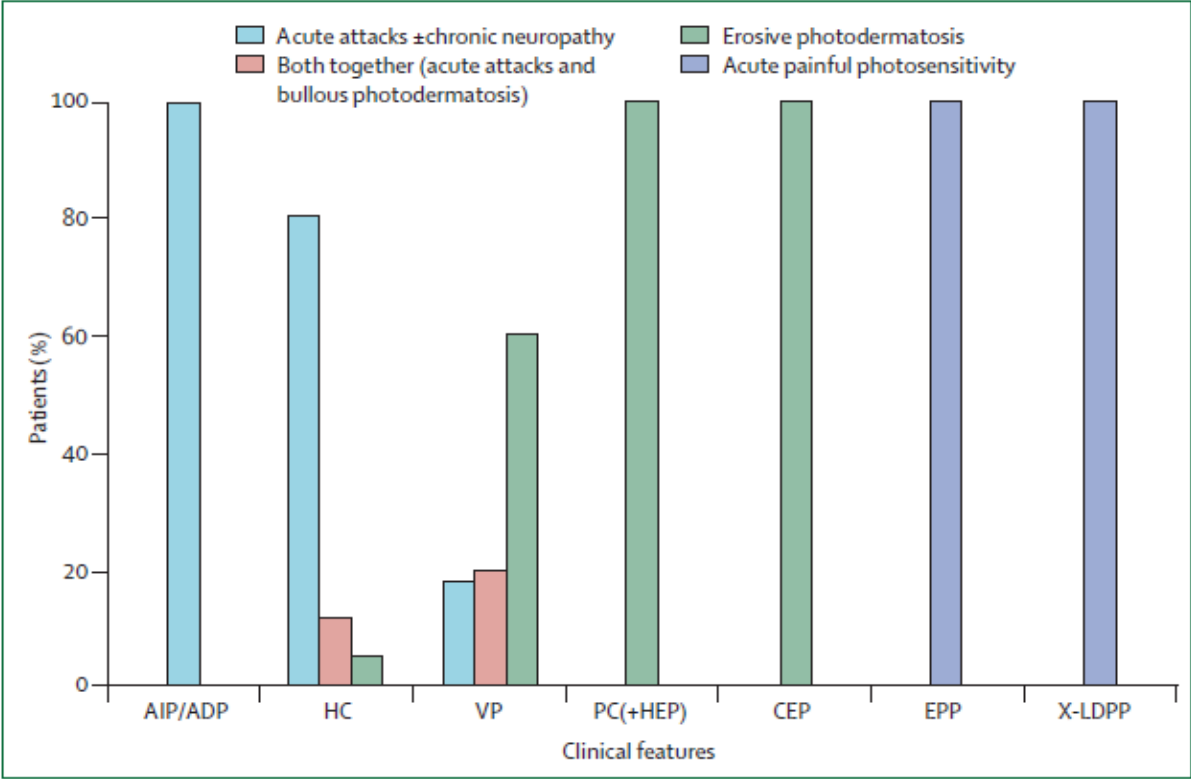
www.drugs-porphyrria.org

Clinica e Diagnosi di I e II livello: biochimica ed enzimi

Type of porphyria	Symptoms	Key diagnostic test
Acute hepatic		
AIP, VP, HCP, ADP	Acute pain attacks and/or other neurovisceral symptoms, blistering lesions on sun-exposed skin (VP, HCP)	Urine PBG ^a and ALA ^b PBGD and UROD
Cutaneous		
Blistering (PCT, CEP, VP, HCP)	Blistering lesions on sun-exposed skin	Plasma and urine porphyrins ^a
Nonblistering (EPP, XLP)	Painful light sensitivity that is typically nonblistering	Erythrocyte protoporphyrin ^c

Dickey AK, Annu Rev Med 2024

Nonostante la definizione, **molti pazienti affetti da Porfiria Acuta mostrano complicanze croniche**, quali incrementato rischio di ipertensione arteriosa, nefropatia ed epatopatia, fino all'epatocarcinoma



Puy H, Lancet 2010

Nessuna relazione genotipo - fenotipo

Diagnosi di III livello: analisi genetica

	Enzyme defect	Inheritance	Gene and mutations	Site of overproduction of haem precursors	Main clinical symptoms
Aminolaevulinate dehydratase deficiency porphyria	Aminolaevulinate dehydratase	Autosomal recessive	Seven mutations in the ALAD gene (7 kb) in chromosome 9q34	Liver	Acute attacks or chronic neuropathy
Acute intermittent porphyria	Porphobilinogen deaminase	Autosomal dominant	227 mutations in the PBGD gene (10 kb) in chromosome 11q23.3	Liver	Acute attacks
Congenital erythropoietic porphyria	Uroporphyrinogen III synthase	Autosomal recessive	35 mutations in the UROS gene (34 kb) in chromosome 10q25.2-q26.3	Erythroid cells	Severe photosensitivity and haemolysis
Porphyria cutanea tarda	Uroporphyrinogen decarboxylase	Autosomal dominant or acquired	60 mutations in the UROD gene (3 kb) in chromosome 1p34	Liver	Skin fragility and chronic liver disease
Hereditary coproporphyria	Coproporphyrinogen oxidase	Autosomal dominant	36 mutations in the CPOX gene (14 kb) in chromosome 3q12	Liver	Acute attacks and skin fragility
Variegate porphyria	Protoporphyrinogen oxidase	Autosomal dominant	121 mutations in the PPOX gene (5.5 kb) in chromosome 1q22	Liver	Acute attacks and skin fragility
Erythropoietic protoporphyria	Ferrochelatase	Autosomal dominant	74 mutations in the FECH gene (45kb) in chromosome 18q21.3	Erythroid cells	Photosensitivity and liver damage
Penetranza incompleta (mutazione + polimorfismo)					
Erythropoietic protoporphyria	ALAS-2	X-linked		Erythroid cells	Photosensitivity and liver damage

Puy H, Lancet 2010; Brancaleoni V, Clin Genet. 2015

Diagnosi

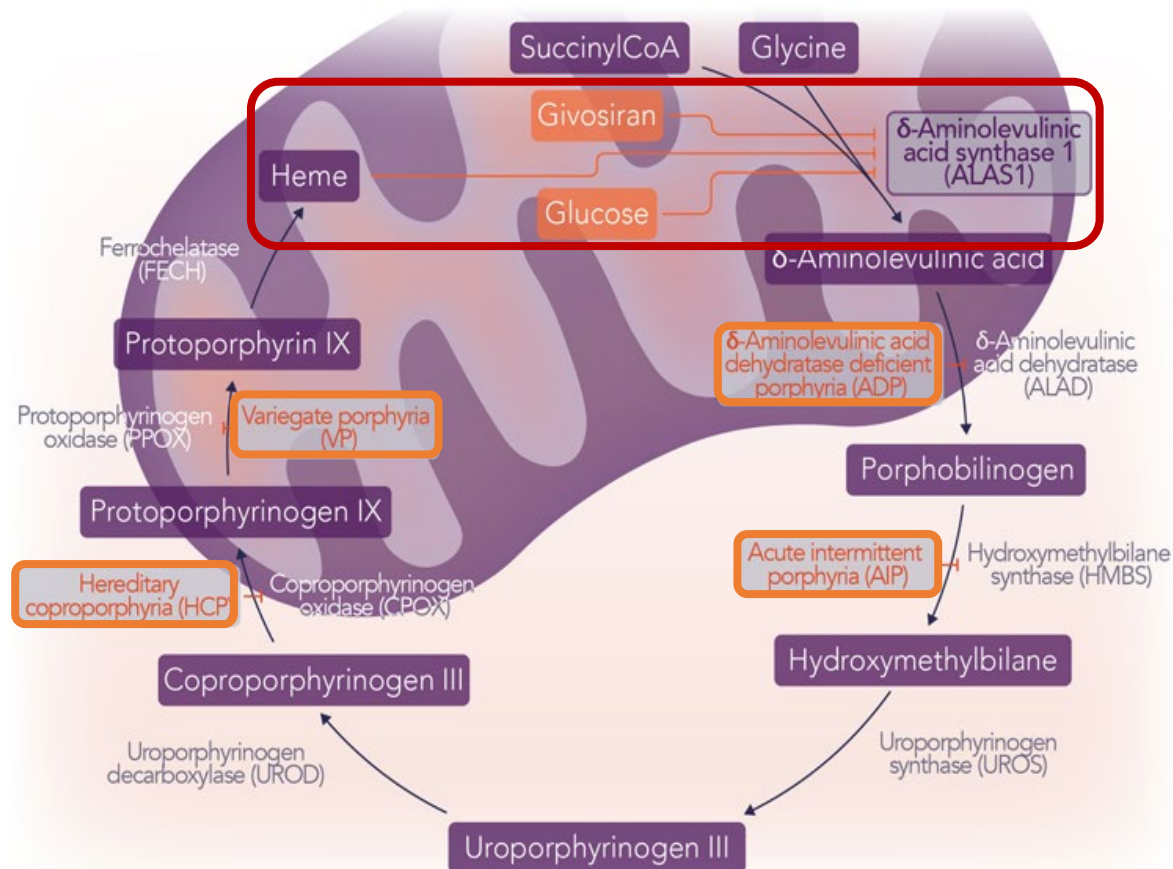
Laboratorio

- Picco di fluorescenza plasmatico: 618 nm positivo
 - **ALA: 44** mcmol/mmol creatinina (<5)
 - **PBG: 138** mcmol/mmol creatinina (<1.5)
 - Porfirine urinarie totali: 2864 mcg/L (<150) (uro 56%; copro 27%)
 - **PBG Deaminasi: 54.80** pmol/h/gHb (72.8-179.6)
 - Gene HMBS: **c.[913-1 G>C];[=]**
-
- Picco di fluorescenza plasmatico: 620 nm positivo
 - **ALA: 23.1** mcmol/mmol creatinina (<5)
 - **PBG: 44.4** mcmol/mmol creatinina (<1.5)
 - Porfirine urinarie totali: 488 mcg/L (v.n. <150) (uro 49%; copro 47%)
 - **PBG Deaminasi: 57.3** pmol/h/gHb (72.8-179.6)
 - Gene HMBS: **c.[499_1086 del];[=]**



Porfiria Acuta Intermittente

Fisiopatologia dell'attacco acuto: terapie



Dickey AK, Hematology 2024

ALAS1: primo enzima epatico regolatore e limitante la sintesi dell'eme

L'induzione dell'attività o la de-inibizione di ALAS1 sono responsabili dell'accumulo di intermedi neurotossici ALA e PBG e degli attacchi acuti neuroviscerali

Emina: la somministrazione endovenosa di eme esercita un'azione di feedback negativo su ALAS1

Glucosio: incrementando i livelli di insulina che ha un effetto inibitorio su ALAS1 attraverso la riduzione della trascrizione e l'inibizione dell'attività di PGC1 α , coattivatore che induce la trascrizione di ALAS1

Givosiran: RNA interference (RNAi) a doppio filamento che agisce selettivamente sull'RNA messaggero (mRNA) dell'ALAS1 epatica; inibisce la sintesi e riduce i livelli dell'enzima ALAS1

Terapie

Therapy/management strategy	Indication	Specifics	Regulatory information
Trigger avoidance	Any symptomatic AHP patient	Review safe/unsafe porphyria drug lists and other potential triggers. ^a	Not applicable
Electrolyte repletion	Electrolyte abnormalities during acute attacks	Hyponatremia is especially common during attacks.	Not applicable
IV fluids	Poor oral intake and tachycardia during acute attacks	Boluses and maintenance fluids may be necessary.	Not applicable
Pain medications	Pain not controlled with other therapies	Opioids are often needed for acute attacks.	Not applicable
Glucose (IV or oral)	Acute attacks when hemin is not immediately available	IV dextrose may be a good choice for maintenance fluids.	Not applicable
GnRH analogs	Potentially for recurrent acute attacks associated with the menstrual cycle, if not responsive to givosiran and hemin	The efficacy, indications, appropriate duration, long-term side effects, and methods of side effect prevention have not been well-established in AHP.	Not approved for AHP management, may be used off-label
Hemin (Panhematin in United States, Normosang in Europe)	Treatment of acute attacks	3–4 mg/kg IV daily for 4 days for acute attacks. Panhematin should be dissolved in albumin to prevent phlebitis. Sometimes used off-label for prophylaxis.	FDA label: treatment of recurrent attacks in women temporally associated with the menstrual cycle if carbohydrate therapy is inadequate Europe: treatment of acute attacks of hepatic porphyria
Givosiran (Givlaari)	Prevention of recurrent attacks	2.5 mg/kg/mo. Usefulness for treatment of sporadic attacks, chronic symptoms, or acute attacks is unclear.	FDA label: treatment of adults with AHP EMA label: treatment of patients 12 and older with AHP NDA 6 June 2019 FDA approval 20 November 2019

Trapianto di Fegato

Dickey AK, Hematology 2024

Givosiran: studi clinici

	Phase 1/2	Phase 3 double-blind period	OLE, 36 months
Dates	6 May 2015–6 September 2017	16 November 2017–31 January 2019	Through 3 May 2021
Patient number	17 AIP patients with recurrent attacks (Parts A and B), 23 AIP patients without recurrent attacks (Part C)	94 AHP patients with recurrent attacks	93 AHP patients enrolled 14 discontinued 79 completed
Gender	78% female, parts A/B; 88% female, part C	89% female	89% female
Age (years)	Median 47 (range, 30–64), parts A/B; 36 (21–59), part C on givosiran	39.0±11.4 (mean, SD) for AIP patients	Median, 37.5 (range, 19–65)
AHP types	All AIP	89 AIP, 1 HCP, 2 VP, 2 no identified mutation	89 AIP, 4 other AHP
Previous hemin prophylaxis	46% of patients on givosiran in part C	40%	40%
Attack rate decrease (%)	79% reduction in median attack rate for recurrent attack patients	74% and 90% reduction in the mean and median AAR, respectively	92% reduction in median AAR for placebo crossover group. Median AAR 0.4 across both placebo crossover and continuous givosiran groups.
Urinary PBG decrease (%)	Maximum reduction 96%, dose dependent	91% decrease in median urinary PBG	Sustained improvement
Urinary ALA decrease (%)	Maximum reduction 91%, dose dependent	86% decrease in median urinary ALA	Sustained improvement
Quality of life	Not reported	Improved	Sustained improvement
Liver adverse events	No clinically significant changes in laboratory measures	ALT level of more than 3 × ULN in 15% of givosiran group and 2% of placebo, to 9.9 × ULN in one patient leading to discontinuation. ALT later normalized in all patients.	11% of patients had elevated ALT levels >3 × ULN, generally ~3–6 months with resolution over time.
Kidney adverse events	No clinically significant changes in laboratory measures	Abnormal renal function in 15% of givosiran group and 7% of placebo	<25% of patients had renal adverse events, with small initial decreases in renal function stabilizing over time.
Other adverse events	Nasopharyngitis, abdominal pain, diarrhea, and injection site reaction, but similar incidence among treatment groups. One patient on givosiran died of hemorrhagic pancreatitis.	Adverse events reported more commonly than placebo included nausea, injection site reactions, chronic kidney disease, rash, increased ALT, and fatigue.	The most frequent adverse events were injection site reactions and nausea. Sixteen percent of patients experienced elevated homocysteine levels. Four patients discontinued therapy due to treatment-related adverse events that included injection site reaction, elevated homocysteine level, pancreatitis, drug hypersensitivity, and abnormal liver biochemistries.

Dickey AK, Hematology 2024

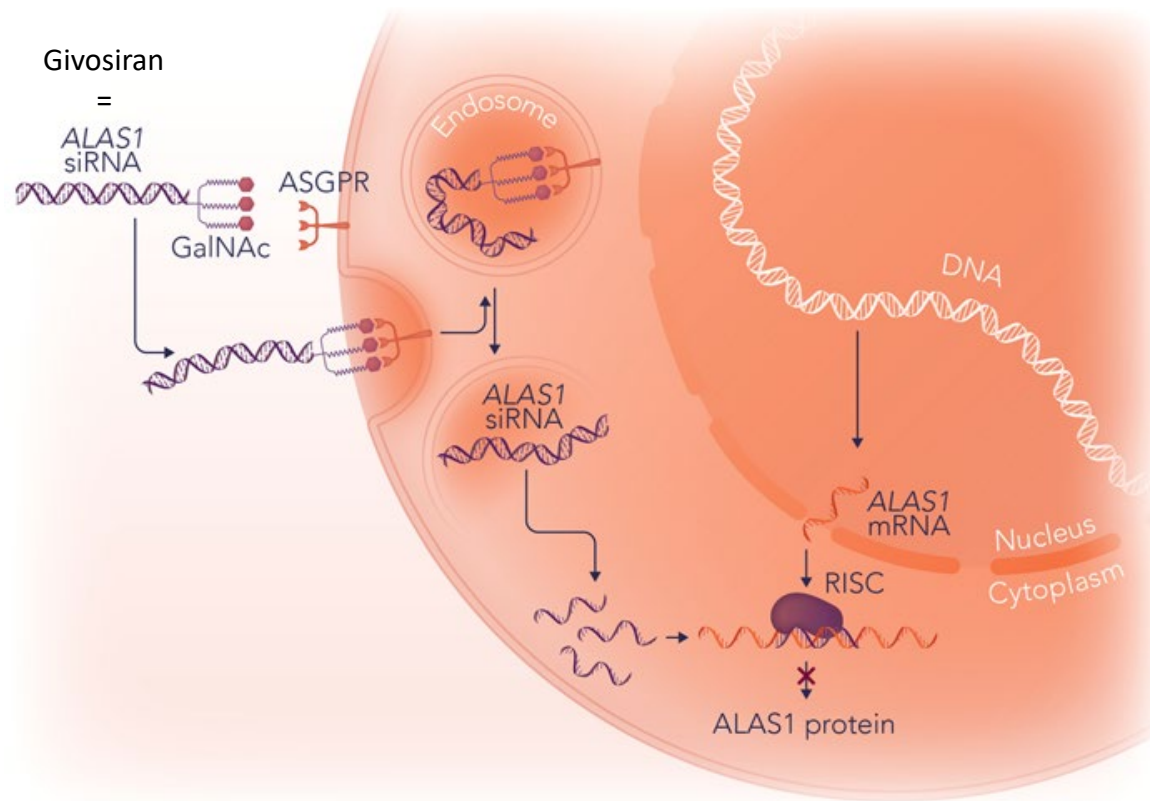
Effetti farmacodinamici ed efficacia clinica

Fase 3 ENVISON trial multicentrico, randomizzato doppio cieco, placebo-controllo: Givosiran 2.5 mg/kg/mese

- 14 giorni dopo la prima dose: riduzioni mediane rispetto al basale di 83.7% ALA e 75.1% PBG urinari
- 3 mesi dopo: riduzioni mediane rispetto al basale del 93.8% ALA e 94.5% PBG
- Risultati sostenuti in corso di somministrazioni mensili

Open Label Extension: 36 mesi
Real-World Givosiran Experience

Givosiran: meccanismo d'azione



Givosiran, RNA interference (iRNA) a doppio filamento, è coniugato con **N-acetilgalattosamina (GalNac)** che media il tropismo epatocitario.

Le **asialoglicoproteine (ASGPR)**, recettori transmembrana sugli epatociti, hanno elevata affinità e specificità per N-acetilgalattosamine (GalNac). Dopo il legame con ASGPR, Givosiran è internalizzato negli endosomiali, dove il ligando GalNac è rapidamente degradato

Givosiran ALAS1-siRNA è rilasciato nel citosol dove è scisso in frammenti a doppio filamento più corti di circa 20 paia di basi, poi separati in RNA a filamento singolo, un filamento (sense) ed uno guida (antisense). Il filamento sense viene degradato, mentre il **filamento guida si lega all'ALAS1-mRNA cellulare** e viene incorporato nel complesso di silenziamento indotto dall'RNA (RISC). Il RISC scinde quindi il nuovo RNA a doppio filamento, determinando una diminuzione della quantità dell'enzima ALAS1

Dickey AK, Annu Rev Med 2024

Givosiran: modalità di somministrazione

- Givosiran 189 mg/mL soluzione iniettabile
- Ogni mL di soluzione contiene Givosiran sodio equivalente a 189 mg di Givosiran
- Soluzione iniettabile

Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della porfiria epatica acuta in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni
- La dose raccomandata di Givosiran è di 2.5 mg/kg ogni 28 giorni, somministrata per iniezione sottocutanea
- La dose (in mg) e il volume (in mL) devono essere calcolati come segue:
 - peso corporeo (kg) x dose (2.5 mg/kg) = **quantità totale** (mg) da somministrare
 - quantità totale (mg) divisa per la concentrazione del flacone (189 mg/mL) = **volume totale** di medicinale (mL) da iniettare

Storia di Luigi

Luigi, 56 anni

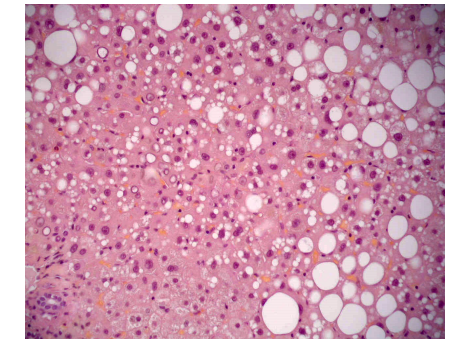
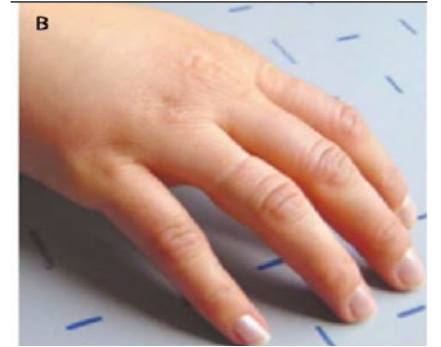
- Buon bevitore
 - Anamnesi apparente muta
 - Recente comparsa di astenia ingravescente
 - Comparsa di foto-sensibilità ed ipertricosi
 - **Lesioni cutanee vescicolo-bollose**
-
- **Obiettività: lesioni cutanee sulle superfici fotoesposte**
 - Epatomegalia
 - **Lab:** Hb 13.5 g/dl; AST 52; ALT 76; GGT 65; ALP 182; Ab anti-HCV +; ferritina 850



Storia di Leonardo

Leonardo, 60 anni

- Accesso in PS per addominoalgia ed ittero; tre precedenti episodi
- In anamnesi: fotosensibilità dall'infanzia con edema ed eritema, a risoluzione spontanea, segni definiti "orticaria solare"
- Analoghi segni nei familiari
- Alterazione remittente di stasi e necrosi epatica *sine materia*
- **Ecografia addominale:** microcolelitiasi; lieve epatomegalia
- **Lab:** moderata alterazione degli indici di stasi e necrosi epatica
- **Consigliata colecistectomia videolaparoscopica**
- **Colecistectomia**
- **Fegato:** macroscopicamente epatomegalia, ipercromia tissutale, margini irregolari
- **Esame istologico** (colorazione ematossilina-eosina): **steatosi micro- e macrovescicolare → diagnosi: NASH** (non alcoholic steatohepatitis)
- Non ulteriori approfondimenti
- **Due settimane post-intervento: insufficienza epatica acuta**
- **Trapianto di fegato**



Diagnosi

Laboratorio

- **Picco di fluorescenza plasmatico: 620 nm positivo**
- Fluorociti: 0.2%
- ALA 1.4 mcmol/mmol creatinina (<5)
- PBG 0.6 mcmol/mmol creatinina (<1.5)
- **Protoporfirine Eritrocitarie: 2 mcg/g Hb (<3)**
- **Porfirine urinarie totali: 5347 mcg/L (<150)**
(uro 64%; epta28%; copro 2%)
- **Porfirine fecali totali 50 mcg/g dw (<150)** (epta 47%; iso-copro 7%)
- **Gene UROD: c.[815T>C];[=]**

Porfiria Cutanea Tarda

Laboratorio

- **Picco di fluorescenza plasmatico: 635 nm positivo**
- Fluorociti: 0.2%
- ALA 1.8 mcmol/mmol creatinina (<5)
- PBG 1.6 mcmol/mmol creatinina (<1.5)
- Porfirine urinarie totali: 23 mcg/L (<150)
- **Protoporfirine Eritrocitarie: 256 mcg/g Hb (<3)**
- **Porfirine fecali totali 199 (<150)** (proto 30%)
- **Gene FECH: c.[598+1G>T;599-3C>T];[=]**
- **Allele a bassa espressione FECH:**
 - c. 1-252[A>G];[A=]
 - c.68-23[C>T];[C=]
 - c.315-48[T>C]; [T=]

- Anamnesi accurata
- Valutazione accurata delle lesioni cutanee
- Misurazione delle porfirine urinarie totali
- Picco plasmatico a diverse lunghezze d'onda
- Analisi molecolare

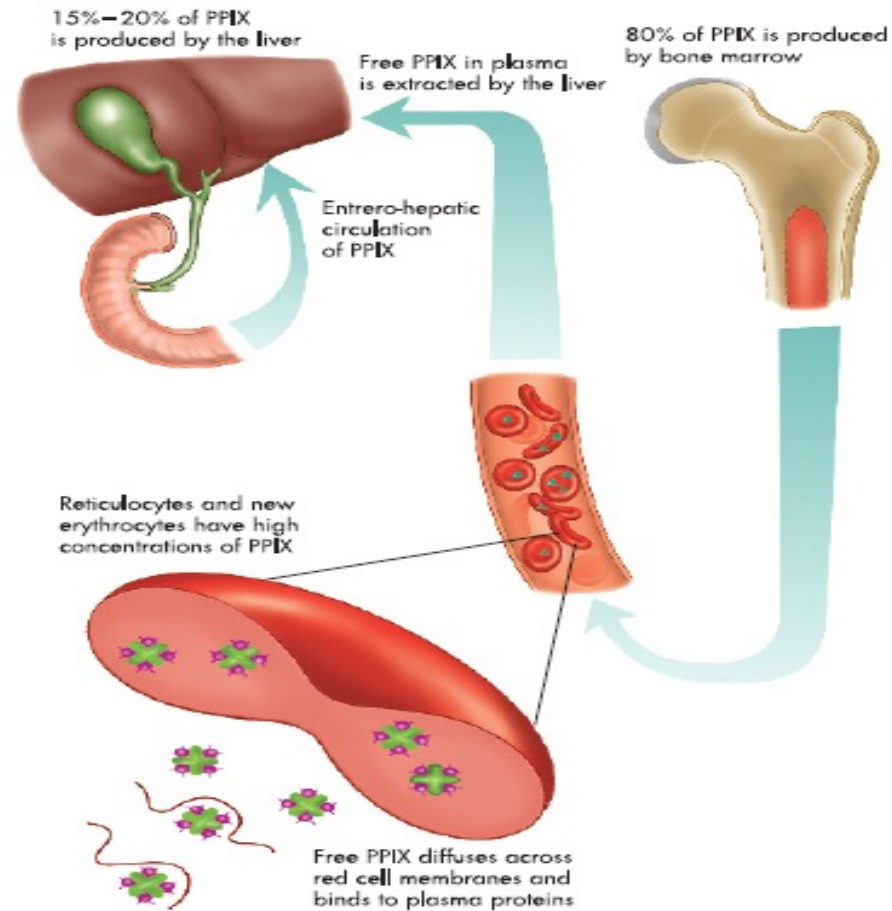
Protoporfiria Eritropoietica

Fisiopatologia delle lesioni cutanee

- Le **porfirine circolanti** assorbono la luce (**400-410 nm**) entrando in uno “**stato iperenergetico**” →
 - **specie reattive dell’ossigeno** con danno proteico, lipidico e del DNA
 - **perossidazione dei lipidi di membrana** provoca rilascio di mediatori dell’inflammazone da mastociti e neutrofili
 - **danno cronico del limite dermo-epidermico** → **fragilità cutanea (vescicole e bolle)** → croste e cicatrici permanenti
- In **PCT**: fattori di rischio che contribuiscono all’inattivazione e/o inibizione enzimatica (**UROD**) sono costituiti da **alcol, estrogeni; HCV, HIV ed HFE**, quest’ultimo responsabile di meccanismo ossidativo ferro-dipendente (disregolazione di HAMP)
- In **EPP** l’accumulo di protoporfirine prevalentemente negli eritrociti ed anche nei tessuti (**cute, fegato, midollo osseo**) e nei fluidi biologici (**plasma, bile e feci**) porta a dolorosa fotosensibilità e a potenziali complicanze epatiche; le protoporfirine sono lipofile e non sono escrete con le urine

Fisiopatologia del danno epatico

Plasmaferesi
Eritrocitoafesi
Trasfusioni
Colestiramina
Trapianto di fegato



Clinica

- **Protoporfiria Eritropoietica (EPP):** estrema foto-sensibilità, piroli, eritema ed edema cutaneo; ispessimento cutaneo; inoltre alterazione dell'ematopoiesi con **anemia microcitica e trombocitopenia** (30-50% dei casi), lieve emolisi. Nel 30% dei pazienti presenza di **danno epatico cronico**, con colelitiasi e cirrosi; nel 2% **insufficienza epatica colestatica fulminante**
- **Porfiria Cutanea Tarda (PCT):** ipertricosi nelle zone foto-esposte, non dipendente dallo stimolo androgenico; milia ed iperpigmentazione, con zone di alopecia, aree sclerodermiche che possono interessare vasti ambiti cutanei
- **Porfiria Eritropoietica Congenita (CEP), Malattia di Gunther:** grave foto-sensibilità con lesioni bollose cutanee mutilanti, ad esordio precoce e solo in rari casi *late onset*; eritrodonzia, ipertrocisi, osteopenia; inoltre **emolisi cronica, splenomegalia ed ipersplenismo**; in BM: "porfiroblasti"

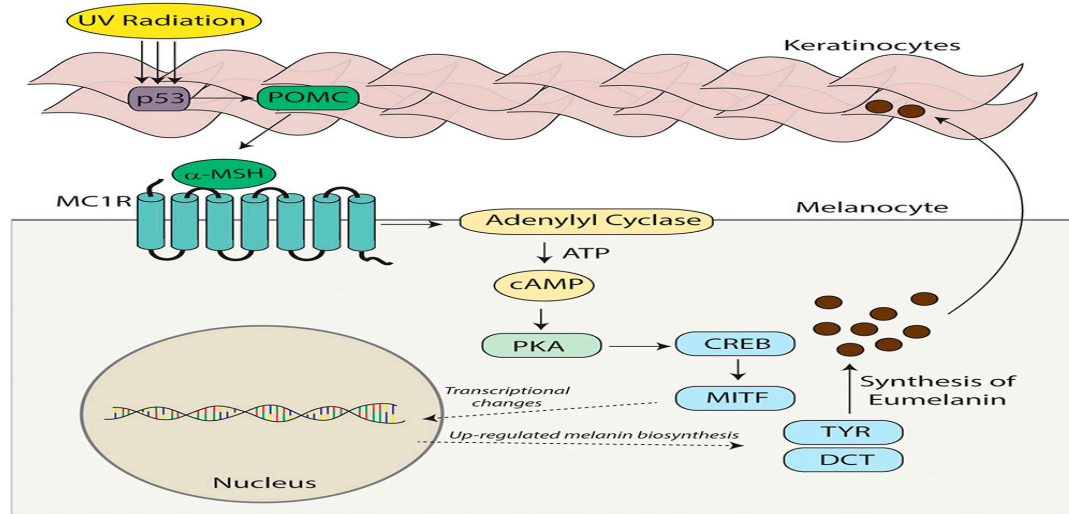


annualreviews.org. Guest (guest) IP: 93.44.206.190 On: Mon, 04 Aug 2025 17:45:33

The diagram illustrates the heme biosynthetic pathway within a cell. It shows the conversion of Succinyl-CoA and Glycine to ALA by the enzyme ALAS. ALA is then converted to Porphobilinogen by ALAD, and then to Hydroxymethylbilane by HMBS. Hydroxymethylbilane is converted to Uroporphyrinogen III by UROS, and then to Coproporphyrinogen III by UROD. Coproporphyrinogen III is converted to Protoporphyrinogen IX by CPOX, which is then converted to Protoporphyrin IX by PPOX. Protoporphyrin IX is converted to Heme by the enzyme FECH, which also involves the transporter ABCB10 and the enzyme MFRN1. The transporter FLVCR1b is shown moving Heme out of the cell. The transporter ABCB6 is shown moving Coproporphyrinogen III out of the cell. The transporter SLC25A38 is shown moving ALA into the mitochondria. The diagram highlights several key enzymes and transporters involved in the process, including ALAS, ALAD, HMBS, UROS, UROD, ABCB10, MFRN1, FECH, PPOX, CPOX, ABCB6, FLVCR1b, and SLC25A38. The pathway is shown in a cell with a nucleus and mitochondria. The heme molecule is shown as a central orange structure. The diagram is a simplified representation of the complex biochemical pathway.

Dickey AK, Hematology 2024; Bustad HJ, Mol Ther 2020; Córdoba KM, Sci Transl Med 2022; Serrano-Mendioroz I, Hum Mol Genet. 2018; Serrano-Mendioroz I, Hum Gene Ther 2018; Jiang L, Nat Med 2018

Terapie sperimentali

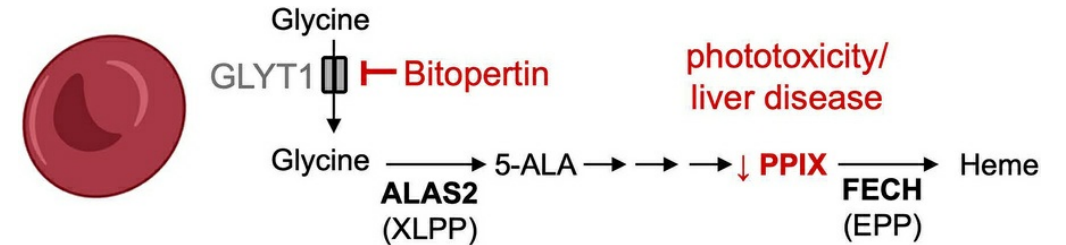


Dersimelagon: agonista orale selettivo del recettore della melanocortina-1 che incrementa la sintesi di eumelanina e della pigmentazione cutanea con effetto anti-infiammatorio, determinando una maggiore tolleranza alla luce del sole

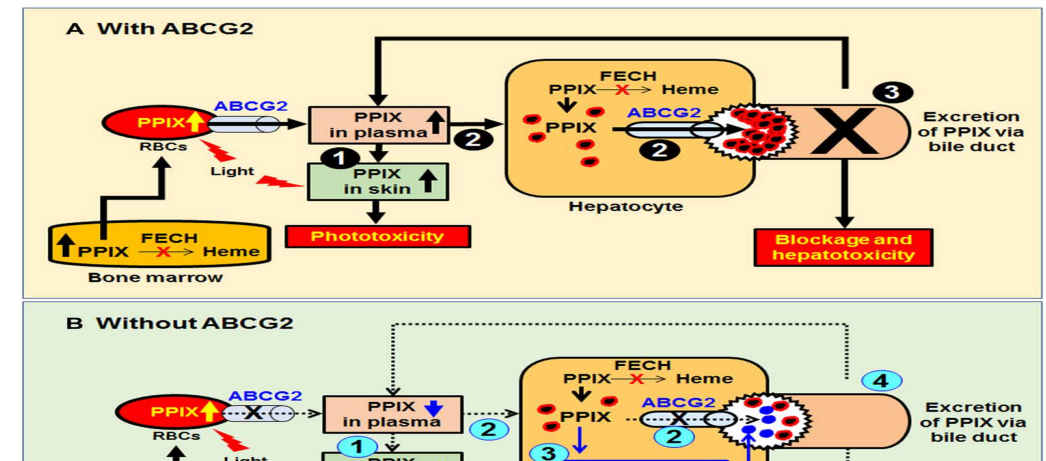
Afamelanotide: analogo dell'ormone umano stimolante di α -melanocyte (α -MSH) che lega il recettore della melanocortina-1 (MC1R) su dermatociti e melanociti

Madigan KE, Pharmaceuticals 2024

Inibitore orale selettivo del trasportatore della glicina



Ducamp S, J Clin Invest 2025



Find the latest version:

<https://jci.me/181875/pdf>



Wang P, Sci Adv 2019

Conclusioni

- Le porfirie costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie rare, non facilmente diagnosticabili
- Necessarie attenta anamnesi e diagnosi differenziale corretta, in caso di addominoalgia e sintomi neurologici *sine materia*, in particolare nelle giovani donne
- **Non somministrare farmaci se non necessari in urgenza** e valutare attentamente l'indicazione alla chirurgia
- Importante la **diagnosi precoce** al fine di evitare interventi inappropriati e migliorare la qualità di vita del paziente
- **Complicanze** che possono risultare **fatali**
- Fondamentale la prevenzione
- **Essenziale lo sviluppo di nuove terapie**