



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

Tesi di Laurea

***“Le porfirie come patologie del metabolismo dell'eme:
correlazioni biochimico-cliniche, approcci terapeutici innovativi e
gestione dei fattori scatenanti in farmacia”***

Relatore:

Prof.ssa Silvia Garavaglia

Candidato:

Jetti Lavinia

Matricola: 20037717

anno accademico 2025-2026

sessione estiva

*A mio nonno,
radice profonda del mio percorso
e custode silenzioso del mio domani
a te che mi hai teso la mano per iniziare,
dedico con tutto il cuore il traguardo di questo viaggio.*

INDICE

INTRODUZIONE.....	6
CAPITOLO 1. EME.....	7
1.1 Struttura e funzione dell'eme.....	7
1.2 Biosintesi dell'eme.....	9
1.3 Enzimi coinvolti nella Biosintesi dell'EME e patologie correlate	11
1.3.1 d-amminolevulinato sintasi	11
1.3.2 d-amminolevulinato deidratasi.....	11
1.3.3 Porphobilinogeno deaminasi	12
1.3.4 Uroporphirinogeno decarbossilasi (UROD).....	12
1.3.5 Ferrochelatasi	12
1.4 Regolazione della sintesi dell'eme.....	13
1.5 Catabolismo dell'Eme.....	14
CAPITOLO 2. EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.1 Diffusione delle porfirie	17
2.2 Epidemiologia in Europa.....	18
2.3 Epidemiologia in Italia.....	19
CAPITOLO 3. CLASSIFICAZIONE DELLE PORFIRIE.....	21
3.1 Definizione e caratteristiche generali	21
3.2 Classificazione metabolica.....	22
3.2.1 Porfirie epatiche	22
3.2.2 Porfirie eritropoietiche	23
3.3 Classificazione Clinica	23
3.3.1 Forme acute neuroviscerali pure	23
3.3.2 Forme cutanee croniche pure	25
3.3.3 Forme miste.....	26
3.4 Principali tipi di porfiria	27
3.4.1 Porfiria acuta intermittente.....	27
3.4.2 Porfiria variegata.....	28
3.4.3 Coproporfiria ereditaria.....	29
3.4.4 Porfiria cutanea tarda	31
3.4.5 Protoporfiria eritropoietica.....	32
3.4.6 Porfiria eritropoietica congenita.....	33
CAPITOLO 4. FISIOPATOLOGIA.....	35
4.1 Alterazioni enzimatiche	35
4.2 Accumulo di precursori tossici.....	36
4.3 Meccanismi del danno neurologico	38
4.4 Meccanismi del danno cutaneo	40
4.5 Fattori scatenanti la porfiria	42

CAPITOLO 5. MANIFESTAZIONI CLINICHE	45
5.1 Manifestazioni neurologiche	45
5.1.1 Neuropatie.....	45
5.1.2 Convulsioni	47
5.1.3 Paralisi.....	48
5.2 Manifestazioni Gastrointestinali.....	49
5.2.1 Dolore addominale	49
5.2.2 Nausea	50
5.2.3 Vomito	51
5.2.4 Stipsi.....	51
5.3 Manifestazioni psichiatriche	52
5.3.1 Ansia	52
5.3.2 Depressione.....	53
5.3.3 Psicosi	54
5.3.4 Allucinazioni	54
5.4 Manifestazioni cutanee	55
5.4.1 Fotosensibilità	55
5.4.2 Vesciche	56
5.4.3 Eritema	56
5.4.4 Cicatrici.....	56
5.5 Complicanze	57
5.5.1 Insufficienza respiratoria.....	57
5.5.2 Cirrosi.....	57
5.5.3 Carcinoma epatico.....	57
5.5.4 Insufficienza epatica	58
CAPITOLO 6. DIAGNOSI.....	59
6.1 Diagnosi Clinica.....	59
6.2 Esami di Laboratorio.....	60
6.2.1 Acido d-aminolevulinico urinario	60
6.2.2 Porfobilinogeno.....	61
6.2.3 Porfirine urinarie	61
6.2.4 Porfirine fecali.....	62
6.2.5 Porfirine plasmatiche	62
6.3 Diagnostica Genetica.....	63
6.3.1 Ricerca mutazioni	63
6.3.2 Screening familiare	63
6.4 Diagnosi differenziale	64
6.4.1 Appendicite	64
6.4.2 Disturbi psichiatrici.....	64
6.4.3 Lupus.....	65
6.4.4 Malattie dermatologiche	65
CAPITOLO 7. TERAPIA E GESTIONE DEL PAZIENTE.....	66
7.1 Trattamento delle crisi acute	66
7.2 Terapia delle forme cutanee.....	67

7.3	Prevenzione degli attacchi	69
7.4	Nuove terapie.....	70
7.5	Qualità della vita del paziente.....	71
<i>CAPITOLO 8. RUOLO DEL FARMACISTA</i>		<i>73</i>
8.1	Farmaci controindicati	73
8.2	Counseling al paziente	74
8.3	Farmacovigilanza	75
8.4	Supporto alla terapia	75
8.5	Ruolo territoriale del farmacista	76
<i>CONCLUSIONI.....</i>		<i>78</i>

INTRODUZIONE

Le porfirie costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie metaboliche rare, a trasmissione prevalentemente ereditaria, caratterizzate dal deficit specifico di uno degli otto enzimi deputati alla biosintesi dell'eme. Questa via biochimica, che si sviluppa in modo coordinato tra il compartimento mitocondriale e quello citoplasmatico, risulta bloccata a causa della ridotta attività dell'enzima coinvolto, determinando un massivo accumulo e una conseguente ipersecrezione di precursori metabolici intermedi. A seconda della specifica tappa enzimatica inficiata, si assiste al depositarsi di molecole tossiche quali l'acido 5-aminolevulinico e il porfobilinogeno, oppure di porfirinogeni e porfirine intermedie, i quali rappresentano i diretti responsabili dei diversi quadri clinici riscontrabili nei pazienti.

L'estrema variabilità dei sintomi e la tendenza delle manifestazioni acute e cutanee a mimare patologie neurologiche, psichiatriche o dermatologiche più comuni rendono le porfirie un esempio emblematico di complessità diagnostica. Il frequente ritardo nel riconoscimento della malattia espone i pazienti al rischio concreto di subire gravi crisi neuroviscerali, spesso scatenate dall'assunzione involontaria di farmaci porfirinogenici, da periodi di digiuno o da stress psicofisici. Risulta pertanto di fondamentale importanza promuovere una diagnosi precoce, l'unica strategia in grado di consentire un intervento terapeutico tempestivo, l'adozione di rigorosi protocolli di prevenzione e un netto miglioramento della prognosi e della qualità della vita dei soggetti affetti.

Il presente lavoro di tesi si pone l'obiettivo di analizzare nel dettaglio la via biosintetica e regolatoria dell'eme, esaminando la classificazione metabolica e clinica delle differenti forme di porfiria e i relativi meccanismi fisiopatologici alla base del danno d'organo. Saranno inoltre approfonditi i più moderni approcci diagnostici di laboratorio e genetici, unitamente alle innovative opzioni terapeutiche emergenti nel panorama scientifico attuale. Infine, l'elaborato intende focalizzarsi sulla Figura del farmacista, mettendone in luce il ruolo strategico sia nel counseling territoriale e nella prevenzione dei fattori scatenanti, sia nella vigilanza attiva per una gestione clinica integrata e sicura del paziente.

CAPITOLO 1. EME

1.1 Struttura e funzione dell'eme

Il gruppo eme rappresenta una molecola di fondamentale importanza nel panorama biochimico e fisiologico degli organismi aerobi, costituendo il gruppo prostetico essenziale di una vasta classe di proteine note come emoproteine. Dal punto di vista strutturale, l'eme è classificato come una metalloporfirina, la cui architettura molecolare si fonda su un anello macrociclico eterociclico, la protoporfirina IX. Tale macrociclo è composto da quattro anelli pirrolici legati tra loro in modo planare attraverso ponti metinici. Al centro di questa rigorosa struttura planare si posiziona un atomo di ferro, che si trova prevalentemente nello stato di ossidazione ferroso. L'atomo di ferro è coordinato stabilmente dai quattro atomi di azoto derivanti dagli anelli pirrolici della porfirina, che occupano i quattro siti di legame situati nel piano equatoriale del complesso (Figura 1)

. La stabilità del legame di coordinazione e la reattività chimica del ferro sono strettamente influenzate dalla natura degli atomi di azoto pirrolici, che agiscono come donatori di elettroni stabili.¹

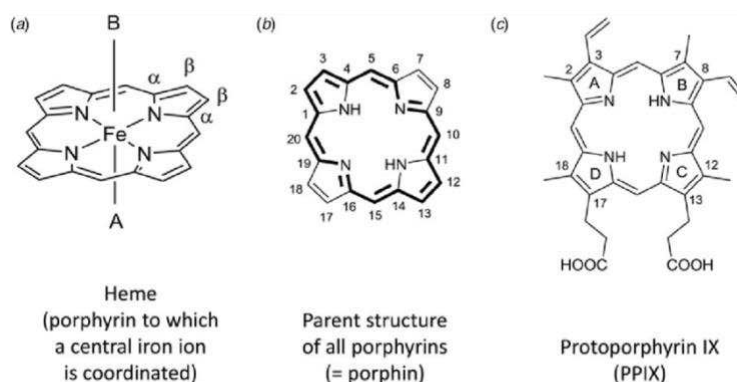


Figura 1: Struttura chimica del gruppo eme, del porfino e della protoporfirina IX.¹¹⁹

Oltre ai quattro legami di coordinazione planari, l'atomo di ferro possiede la capacità di instaurare altri due legami coordinativi in direzione assiale, perpendicolari rispetto al piano dell'anello porfirinico, definiti rispettivamente come la quinta e la sesta posizione di coordinazione. All'interno delle emoproteine, la quinta posizione di coordinazione è generalmente occupata dall'atomo di azoto imidazolico di un residuo di istidina, noto come istidina prossimale, appartenente alla catena polipeptidica della proteina ospite. La sesta posizione di coordinazione rimane invece disponibile per il legame reversibile con molecole esogene ed è proprio questa specifica configurazione spaziale e chimica che determina le proprietà funzionali dell'eme. La modulazione fine dello stato di ossidazione

del ferro e l'accessibilità della sesta posizione coordinativa consentono all'eme di partecipare a una molteplicità di processi vitali, che spaziano dalla catalisi enzimatica al trasporto di gas respiratori. Infatti, l'eme costituisce il fulcro funzionale dell'emoglobina, una proteina tetramerica deputata al trasporto dell'ossigeno molecolare dai distretti alveolari polmonari ai tessuti periferici. Nell'emoglobina, la sesta posizione di coordinazione del ferro ferroso si lega in modo specificamente reversibile alla molecola di ossigeno. Questo legame è stabilizzato da una seconda istidina, definita istidina distale, che non si coordina direttamente al ferro, ma crea un ingombro sterico e stabilizza l'ossigeno legato tramite un legame a idrogeno e garantendo in uno stato di ossidazione compatibile con il trasporto in ambiente acquoso senza il rischio di formazione di superossidi. L'interazione tra l'ossigeno e l'eme induce una transizione conformazionale cruciale nella struttura dell'intera emoglobina. Il legame dell'ossigeno riduce il raggio atomico del ferro ferroso, permettendogli di spostarsi perfettamente all'interno del piano dell'anello porfirinico; questo movimento trascina con sé l'istidina prossimale e modifica la conformazione della subunità proteica, propagando il segnale alle subunità adiacenti. Questo fenomeno, noto come cooperatività positiva o allosteria, aumenta l'affinità per l'ossigeno delle restanti subunità del tetramero, ottimizzando l'efficienza di carico nei polmoni e il successivo rilascio nei tessuti in risposta ai gradienti di pressione parziale di ossigeno.²

Oltre alla funzione di trasporto sistemico mediata dall'emoglobina, e al correlato stoccaggio intracellulare dell'ossigeno operato dalla mioglobina nel tessuto muscolare, l'eme svolge un ruolo insostituibile nel metabolismo ossidativo e nella bioenergetica cellulare attraverso la sua integrazione nei citocromi, proteine integrali o periferiche di membrana coinvolte nella catena di trasporto degli elettroni a livello della membrana mitocondriale interna. A differenza di quanto avviene nell'emoglobina, dove il ferro deve rimanere rigorosamente nello stato ridotto per legare l'ossigeno, nei citocromi l'eme opera attraverso cicli continui e reversibili di ossidazione e riduzione, alternando lo stato ferroso allo stato ferrico. Questa transizione elettronica permette il trasferimento sequenziale di elettroni ad alta energia derivanti dalle reazioni cataboliche fino all'accettore finale, l'ossigeno molecolare, reazione catalizzata dal complesso del citocromo c ossidasi. Questo flusso elettronico è accoppiato alla generazione di un gradiente protonico transmembrana, fondamentale per la sintesi di adenosina trifosfato tramite la fosforilazione ossidativa.

Infine, l'importanza dell'eme nel metabolismo cellulare si estende ben oltre la bioenergetica mitocondriale, comprendendo processi di biotrasformazione e di detossificazione xenobiotica di cruciale rilevanza farmacologica e tossicologica. L'eme è infatti il costituente essenziale del sito attivo degli enzimi appartenenti alla superfamiglia del citocromo P450, localizzati prevalentemente a livello del reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti. Questi enzimi utilizzano il potere riducente e la reattività del ferro dell'eme per attivare l'ossigeno molecolare e catalizzare reazioni di

monoossigenazione su una vasta gamma di substrati endogeni, quali steroidi e acidi grassi, e composti esogeni, inclusi farmaci e tossine ambientali. La capacità dell'eme di stabilizzare intermedi radicalici ad alta energia e di trasferire atomi di ossigeno rende questa molecola un catalizzatore versatile e insostituibile, la cui corretta omeostasi e biosintesi sono rigorosamente regolate per garantire la sopravvivenza e la funzionalità metabolica cellulare.³

1.2 Biosintesi dell'eme

La biosintesi dell'eme rappresenta una delle vie metaboliche più affascinanti e finemente coordinate della cellula, caratterizzata da una complessa compartimentazione subcellulare che richiede un continuo e preciso scambio di intermedi tra la matrice mitocondriale e il citoplasma. Questo processo, che si svolge in quasi tutti i tessuti dei mammiferi ma trova la sua massima espressione nelle cellule eritroidi del midollo osseo e negli epatociti, si articola attraverso una sequenza di otto reazioni enzimatiche rigorosamente regolate, in cui i precursori più semplici vengono progressivamente assemblati fino a formare la complessa struttura della metalloporfirina.⁴ Come illustrato in Figura 2 la via biochimica che conduce alla formazione dell'eme ha inizio all'interno del mitocondrio, dove la cellula sfrutta due molecole derivanti da vie metaboliche fondamentali: la glicina, un amminoacido non essenziale, e il succinil-CoA, un intermedio chiave del ciclo di Krebs.

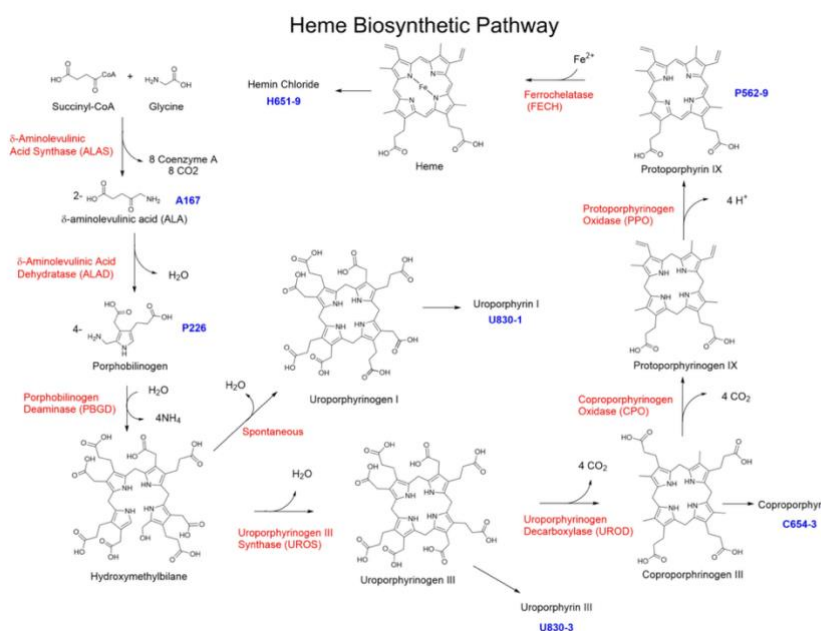


Figura 2 Schema dettagliato della via biosintetica dell'eme con indicazione dei passaggi enzimatici e intermedi chimici.¹²⁰

La prima tappa, che costituisce anche il principale sito di controllo e la reazione limitante dell'intera via biosintetica soprattutto a livello epatico, è catalizzata dall'enzima delta-aminolevulinato sintasi,

che richiede il piridossal fosfato come cofattore essenziale. Questo enzima promuove la condensazione della glicina con il succinil-CoA, seguita da una decarbossilazione, per generare il delta-aminolevulinato. Una volta sintetizzato, il delta-aminolevulinato abbandona la matrice mitocondriale attraverso specifici trasportatori di membrana per riversarsi nel citoplasma, dove prosegue la fase successiva del processo. Nel compartimento citoplasmatico, l'architettura della molecola inizia ad assumere una forma ciclica. La seconda reazione vede l'intervento dell'enzima delta-aminolevulinato deidratasi, noto anche come porfobilinogeno sintasi, il quale catalizza la condensazione asimmetrica di due molecole di delta-aminolevulinato, con l'eliminazione di due molecole di acqua, portando alla formazione del porfobilinogeno, il primo intermedio monopirrolico della via. Successivamente, quattro molecole di porfobilinogeno vengono condensate in modo lineare dall'enzima idrossimetilbilano sintasi, chiamato anche porfobilinogeno deaminasi, con la liberazione di quattro molecole di ammoniaca, dando origine a un tetrapirrolo lineare instabile denominato idrossimetilbilano. Questo intermedio lineare viene immediatamente preso in carico dall'enzima uroporfirinogeno III sintasi, il quale non solo chiude l'anello rendendolo macrociclico, ma inverte anche l'orientamento dell'ultimo anello pirrolico, producendo l'uroporfirinogeno III, l'isomero asimmetrico fondamentale per la successiva sintesi dell'eme, evitando una ciclizzazione non conforme alla sintesi dell'eme. La permanenza nel citoplasma si conclude con le modifiche laterali dell'anello macrociclico. L'uroporfirinogeno III va incontro a una progressiva decarbossilazione dei suoi quattro residui di acido acetico, che vengono trasformati in gruppi metilici ad opera dell'enzima uroporfirinogeno decarbossilante, generando così il coproporfirinogeno III.⁵ A questo punto, il coproporfirinogeno III deve rientrare nel mitocondrio per completare le fasi finali della maturazione. All'interno dello spazio intermembrana e sulla membrana mitocondriale interna, l'enzima coproporfirinogeno ossidasi catalizza la decarbossilazione ossidativa di due dei quattro gruppi propionici in gruppi vinilici, trasformando la molecola in protoporfirinogeno IX. Questo intermedio viene successivamente ossidato dall'enzima protoporfirinogeno ossidasi, che rimuove sei atomi di idrogeno per generare la protoporfirina IX, ripristinando il sistema di doppi legami coniugati che conferisce alla molecola la sua caratteristica planarità e il suo colore. L'atto conclusivo di questa complessa successione di eventi si consuma sul versante interno della membrana mitocondriale interna, dove la protoporfirina IX riceve finalmente l'atomo di ferro. Questa reazione di inserzione è coordinata dall'enzima ferrochelatasi, noto anche come eme sintasi. La ferrochelatasi catalizza l'incorporazione del ferro ferroso nel cuore dell'anello porfirinico, completando la transizione dalla struttura organica al complesso di coordinazione finale. Una volta sintetizzato, l'eme è pronto per essere esportato dal mitocondrio e associarsi alle rispettive apoproteine nel citoplasma, completando

la genesi delle emoproteine e garantendo la corretta funzionalità dei sistemi di trasporto dei gas e delle catene enzimatiche cellulari.⁶

1.3 Enzimi coinvolti nella Biosintesi dell'EME e patologie correlate

La comprensione della biosintesi dell'eme non può prescindere da un'analisi accurata dei principali catalizzatori enzimatici che ne governano le tappe fondamentali. Ognuno di questi enzimi mostra una specificità assoluta per il proprio substrato e una precisa sensibilità ai meccanismi di regolazione cellulare. Di conseguenza, un difetto genetico o un'inibizione funzionale a carico di uno qualsiasi di essi determina l'insorgenza di specifiche patologie metaboliche note come porfirie, caratterizzate dall'accumulo tossico degli intermedi a monte del blocco enzimatico.

1.3.1 δ -amminolevulinato sintasi

La delta-amminolevulinato sintasi (ALAS) rappresenta l'enzima limitante e il principale sito di controllo della biosintesi dell'eme, specialmente nel tessuto epatico, dove risponde a meccanismi di feedback negativo operati dall'eme libero stesso. La sua funzione principale è catalizzare la condensazione e la successiva decarbossilazione dei precursori iniziali per avviare l'intera via metabolica. I substrati principali per questa reazione sono l'amminoacido glicina e il succinil-CoA, un intermedio derivante dal ciclo di Krebs. Sebbene i deficit di questo enzima non conducano a una porfiria classica a causa della mancata produzione di porfirine a valle, mutazioni nel gene ALAS2, specifico per la linea eritroide, sono associate all'anemia sideroblastica legata al cromosoma X, una condizione in cui il ferro si accumula nei mitocondri dei precursori dei globuli rossi senza poter essere inserito nell'eme.⁷

1.3.2 δ -amminolevulinato deidratasi

La delta-amminolevulinato deidratasi (ALA deidratasi), attiva nel compartimento citoplasmatico, svolge il compito fondamentale di iniziare la costruzione dell'anello pirrolico. La sua funzione consiste nel coordinare la condensazione asimmetrica e la deidratazione di due molecole del precursore lineare precedentemente sintetizzato. Il substrato specifico di questo enzima è il delta-amminolevulinato. Un deficit congenito o un'importante inibizione funzionale di questo catalizzatore, che risulta particolarmente sensibile anche all'avvelenamento da piombo, determina l'insorgenza della porfiria da carenza di ALA deidratasi, nota anche come porfiria di Doss, una patologia autosomica recessiva estremamente rara che si manifesta principalmente con gravi sintomi neurologici e gastrointestinali.⁸

1.3.3 Porfobilinogeno deaminasi

La porfobilinogeno deaminasi (PBG deaminasi), nota anche come idrossimetilbilano sintasi, è l'enzima responsabile della polimerizzazione dei monomeri pirrolici all'interno del citoplasma. La sua funzione biologica è unire in sequenza quattro molecole del precursore monoproteico per formare una catena lineare instabile che fungerà da impalcatura per il macrociclo. Il substrato utilizzato da questo enzima è il porfobilinogeno. La carenza parziale della PBG deaminasi è la causa eziologica della porfiria acuta intermittente, una delle forme più comuni di porfiria epatica acuta, caratterizzata da attacchi neurologici severi, dolori addominali intensi e manifestazioni psichiatriche, in assenza di lesioni cutanee fotosensibili.⁹

1.3.4 Uroporfirinogeno decarbossilasi (UROD)

L'uroporfirinogeno decarbossilasi interviene nelle fasi finali delle modificazioni citoplasmatiche della molecola, preparando l'intermedio al suo successivo rientro nel mitocondrio. La sua funzione principale è rimuovere sequenzialmente i quattro gruppi carbossilici dalle catene laterali di acido acetico del macrociclo, trasformandoli in gruppi metilici stabili. Il substrato di questa reazione è l'uroporfirinogeno III. Il deficit di questo enzima è responsabile della porfiria cutanea tarda, la forma di porfiria più frequente nella popolazione umana. Questa condizione, che può essere sia ereditaria sia acquisita a causa di fattori epatotossici come l'alcol o concentrazioni non fisiologiche di ferro, si manifesta clinicamente con un'elevata fotosensibilità cutanea, fragilità della pelle ed eruzioni bollose nelle aree esposte alla luce solare.¹⁰

1.3.5 Ferrochelatasi

La ferrochelatasi costituisce l'anello di congiunzione finale della via biosintetica, operando sul versante interno della membrana mitocondriale interna. La sua funzione strettamente catalitica consiste nell'inserimento coordinato dell'atomo di ferro metallico nel centro della struttura planare della porfirina ormai matura. Il substrato organico di questo enzima è la protoporfirina IX, mentre il substrato inorganico è lo ione ferroso. Un deficit parziale nell'attività della ferrochelatasi porta allo sviluppo della protoporfiria eritropoietica, una patologia che si manifesta prevalentemente durante l'infanzia con una dolorosa e immediata fotosensibilità cutanea, accompagnata da bruciore e fiammate eritematose subito dopo l'esposizione al sole, a causa dell'accumulo di protoporfirina nei globuli rossi e nel plasma.¹¹

1.4 Regolazione della sintesi dell'eme

La biosintesi dell'eme è un processo metabolico che subisce una regolazione allosterica e trascrizionale estremamente raffinata, necessaria per bilanciare la produzione di questo gruppo prostetico con le fluttuazioni delle richieste cellulari e per prevenire l'accumulo di intermedi porfirinici potenzialmente citotossici. I meccanismi di controllo riflettono le diverse esigenze funzionali dei tessuti principali in cui avviene la sintesi. Infatti, nel tessuto eritropoietico, la produzione è coordinata con la sintesi delle catene globiniche ed è legata alla disponibilità di ferro, mentre nel tessuto epatico la regolazione risponde in modo dinamico e immediato agli stimoli metabolici, farmacologici ed endocrini. Il principale meccanismo di controllo omeostatico a livello epatico si basa sul feedback negativo esercitato dall'eme stesso, che agisce come un vero e proprio modulatore della propria via biosintetica. L'eme libero, che costituisce un piccolo pool intracellulare con un alto valore regolatorio, agisce direttamente sull'enzima limitante della via, la delta-amminolevulinato sintasi 1 (ALAS1). Questo controllo retroattivo si realizza attraverso diversi livelli: l'eme reprime la trascrizione del gene ALAS1, accelera la degradazione del suo acido ribonucleico messaggero, e interferisce con il trasporto della proteina enzimatica dal citoplasma al mitocondrio. Al contrario, quando i livelli di eme libero diminuiscono, la repressione si riduce e l'attività di ALAS1 aumenta rapidamente, ripristinando le concentrazioni fisiologiche del complesso.¹² Il ruolo del fegato in questo scenario è strettamente interconnesso con la funzione detossificante dell'organo, funzione che dipende in larga misura dagli enzimi appartenenti alla superfamiglia del citocromo P450. Questi enzimi microsomiali richiedono una significativa quantità di eme per la costituzione del proprio sito attivo. Di conseguenza, l'induzione del citocromo P450 determina un rapido e significativo consumo del pool di eme libero epatico; la conseguente deplezione dell'eme intracellulare rimuove il blocco allosterico e trascrizionale su ALAS1, provocando una marcata regolazione positiva della via biosintetica per far fronte alla richiesta metabolica.¹³ Un ulteriore elemento di controllo della sintesi dell'eme a livello epatico è rappresentato dall'influenza del glucosio e dello stato nutrizionale complessivo dell'organismo. Il glucosio esercita un effetto repressivo sulla trascrizione del gene ALAS1, un fenomeno mediato dal coattivatore trascrizionale PGC-1alfa. In presenza di elevate concentrazioni di glucosio, e di conseguenti alti livelli di insulina, l'espressione di PGC-1alfa viene regolata verso il basso, determinando una drastica riduzione della sintesi di ALAS1. Questo meccanismo spiega l'effetto protettivo della somministrazione di soluzioni di glucosio durante le crisi acute di porfiria, poiché l'apporto di carboidrati contribuisce a bloccare la produzione esagerata di precursori tossici.¹⁴ Al contrario, condizioni quali il digiuno prolungato, l'assunzione di alcol, e la somministrazione di determinati farmaci induttori enzimatici agiscono in senso opposto, esacerbando la sintesi dei precursori. Il digiuno stimola la produzione di PGC-1alfa, attivando direttamente la

trascrizione di ALAS1. L'alcol e diverse sostanze xenobiotiche, tra cui i barbiturici e i sulfamidici, potenziano l'attività del citocromo P450, consumando l'eme epatico e stimolando di riflesso l'enzima limitante della via. Nei soggetti affetti da porfirie epatiche latenti, questo incremento drammatico dell'attività di ALAS1, non supportato da un'adeguata efficienza degli enzimi posizionati a valle del blocco metabolico, provoca un accumulo massiccio e tossico di delta-amminolevulinato e di porfobilinogeno, scatenando le manifestazioni cliniche acute della patologia.¹⁵

1.5 Catabolismo dell'Eme

Il processo di catabolismo dell'eme rappresenta la via metabolica responsabile dello smaltimento e del riciclo dei componenti di questa metalloporfirina al termine del ciclo vitale delle emoproteine, con particolare riferimento all'emoglobina contenuta nei globuli rossi senescenti. I linfociti e i macrofagi del sistema reticoloendoteliale, localizzati prevalentemente nella milza, nel fegato e nel midollo osseo, riconoscono gli eritrociti giunti alla fine dei loro circa centoventi giorni di vita e ne provvedono alla distruzione. All'interno di queste cellule fagocitiche, l'emoglobina viene scissa nelle sue componenti fondamentali: la porzione globinica viene idrolizzata nei singoli amminoacidi costituenti, che rientrano nel pool metabolico cellulare, mentre il gruppo eme viene avviato a una specifica sequenza di degradazione ossidativa (Figura 3).

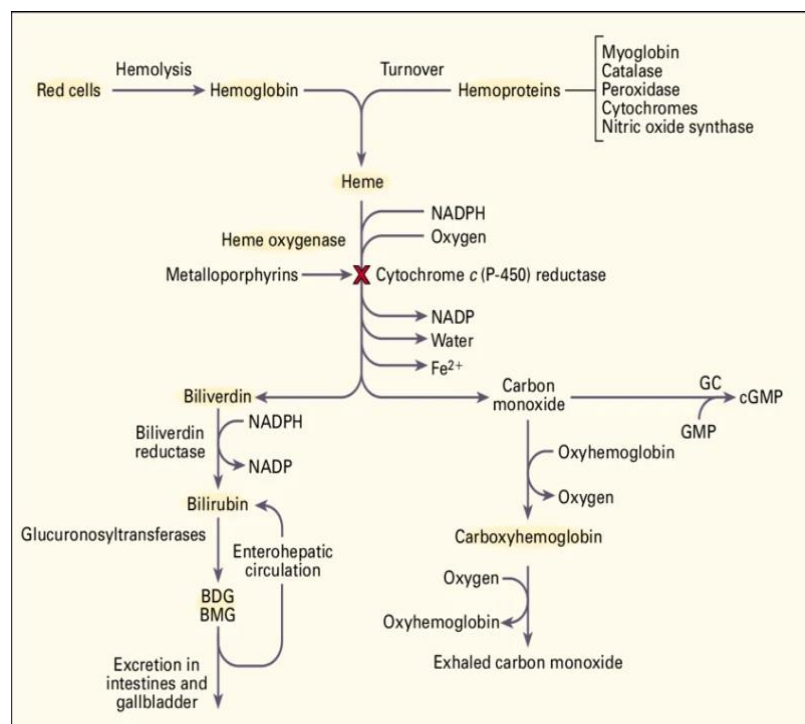


Figura 3: Rappresentazione schematica del catabolismo dell'eme in biliverdina e bilirubina e del meccanismo di inibizione competitiva dell'eme ossigenasi da parte delle metalloporfirine.¹²¹

La prima tappa del catabolismo dell'eme avviene all'interno delle cellule del sistema reticoloendoteliale ed è catalizzata dal complesso enzimatico dell'eme ossigenasi, un enzima microsomiale che richiede ossigeno molecolare e potere riducente fornito dal NADPH. Questo enzima promuove l'apertura dell'anello porfirinico attraverso la scissione specifica del ponte metinico alfa, determinando la contestuale liberazione di un atomo di carbonio sotto forma di monossido di carbonio e il rilascio dello ione ferroso. Il ferro così liberato viene immediatamente ossidato a ferro ferrico e catturato dalla ferritina per essere immagazzinato o trasportato dalla transferrina verso il midollo osseo, dove verrà riutilizzato per l'eritropoiesi. Il prodotto organico residuo dell'apertura dell'anello è un pigmento lineare di colore verde denominato biliverdina. La biliverdina non si accumula nei tessuti dei mammiferi, in quanto viene rapidamente presa in carico da un enzima citosolico ampiamente espresso, la biliverdina reduttasi. Questo catalizzatore utilizza anch'esso il NADPH come donatore di elettroni per ridurre il ponte metinico centrale della biliverdina, convertendola in bilirubina, un pigmento di colore giallo-arancione. A differenza della biliverdina, la bilirubina è una molecola estremamente idrofobica a causa della formazione di legami a idrogeno interni che mascherano i suoi gruppi polari. Questa insolubilità in ambiente acquoso le impedisce di viaggiare liberamente nel flusso ematico; pertanto, una volta rilasciata dai macrofagi nel plasma, la bilirubina si lega saldamente e reversibilmente all'albumina sierica, la quale funge da trasportatore specifico per convogliarla verso il fegato, configurando la frazione nota come bilirubina non coniugata o indiretta.¹⁶ Una volta raggiunto il fegato, il complesso bilirubina-albumina si dissocia a livello della membrana sinusoidale degli epatociti, dove il pigmento viene captato attraverso sistemi di diffusione facilitata mediati da trasportatori proteici specifici. All'interno del citoplasma epatocitario, la bilirubina viene legata a proteine solubili come la ligandina per evitarne il reflusso nel sangue e viene trasferita nel reticolo endoplasmatico liscio. In questa sede, l'enzima bilirubina-difosfato glucuronosiltransferasi catalizza il trasferimento di due molecole di acido glucuronico da donatori di UDP-glucuronato ai due residui di acido propionico della bilirubina. Questo processo di esterificazione, denominato coniugazione, trasforma la bilirubina idrofobica in diglucuronide di bilirubina, una molecola altamente idrosolubile nota come bilirubina coniugata o diretta. La fase conclusiva del processo è rappresentata dall'eliminazione della bilirubina coniugata dall'organismo. Gli epatociti secernono attivamente il diglucuronide di bilirubina contro gradiente di concentrazione nei canalicoli biliari attraverso un trasportatore di membrana ATP-dipendente. Attraverso le vie biliari, il pigmento raggiunge il duodeno e progredisce lungo il tratto intestinale. Nel colon, la flora batterica residente esprime enzimi beta-glucuronidasi che rimuovono l'acido glucuronico e riducono la molecola, trasformandola in una miscela di composti incolori noti come urobilinogeni. Una quota minoritaria di questi intermedi viene riassorbita dalla mucosa intestinale e reimmessa nella

circolazione portale; da qui, una parte viene escreta nuovamente dal fegato nella bile e una frazione minima raggiunge il circolo sistemico per essere eliminata dai reni sotto forma di urobilina, conferendo alle urine il tipico colore ambrato. La maggior parte degli urobilinogeni intestinali viene invece ulteriormente ossidata dai batteri fecali in stercobilina, il pigmento bruno responsabile della colorazione fisiologica delle feci, completando così l'espulsione definitiva dei prodotti di degradazione dell'eme.¹⁷

CAPITOLO 2. EPIDEMIOLOGIA

2.1 Diffusione delle porfirie

La trattazione epidemiologica delle porfirie si scontra storicamente con la complessità di stimare con precisione la prevalenza e l'incidenza globali, a causa di una penetranza incompleta e di una diffusa sottodiagnosi. Ciononostante, i dati correnti permettono di tracciare un quadro rigoroso della loro diffusione, che si caratterizza per una spiccata eterogeneità e per l'inclusione di queste condizioni all'interno della categoria delle malattie rare. Per la maggior parte delle varianti cliniche, la prevalenza nella popolazione generale si attesta ampiamente al di sotto della soglia europea di cinque casi su diecimila abitanti. La forma più comune in assoluto, la porfiria cutanea tarda, presenta una prevalenza stimata di circa un caso su diecimila individui. Le forme acute, pur mostrando una presenza di mutazioni genetiche latenti relativamente alta in alcune popolazioni, stimata in circa un soggetto su millesettecento, manifestano una penetranza clinica estremamente bassa, pari a circa l'uno o il due per cento. Questo divario tra genotipo e fenotipo determina una prevalenza di patologia sintomatica estremamente ridotta, quantificabile per la porfiria acuta intermittente in circa uno o due casi su centomila abitanti nella maggior parte delle regioni europee. La rarità di tali manifestazioni comporta spesso un ritardo diagnostico significativo, poiché i sintomi iniziali, frequentemente aspecifici o di natura neurologica e cutanea, vengono facilmente confusi con manifestazioni di condizioni più comuni. La distribuzione spaziale di queste patologie non è uniforme ed evidenzia marcate differenze geografiche che riflettono la complessa interazione tra background genetico e fattori ambientali scatenanti. Sebbene la porfiria cutanea tarda mantenga una diffusione ubiquitaria, la sua espressione clinica varia notevolmente in base alla prevalenza locale di fattori predisponenti e acquisiti, quali l'infezione da virus dell'epatite C, l'abuso di etanolo o il sovraccarico di ferro. Per quanto concerne la protoporfiria eritropoietica, si osserva una prevalenza significativamente maggiore nei paesi dell'Europa centrale e settentrionale rispetto ad altre aree geografiche. Le variazioni più consistenti si registrano tuttavia nelle forme acute, la cui incidenza annua in Europa è stimata complessivamente intorno a zero virgola dodici casi su centomila abitanti, ma con fluttuazioni regionali che modificano radicalmente l'impatto epidemiologico della malattia a livello locale, mostrando picchi di prevalenza nell'Europa nord-occidentale rispetto ai paesi dell'area mediterranea o ai continenti extra-europei.¹⁸ Il principale determinante di queste anomalie epidemiologiche localizzate è rappresentato dall'effetto fondatore, un meccanismo evolutivo che si verifica quando una nuova popolazione viene originata da un numero molto esiguo di individui, determinando l'amplificazione di una mutazione genetica originariamente rara. Il fenomeno dell'effetto fondatore trova la sua massima espressione in due contesti geografici ben documentati, dove l'isolamento demografico ha amplificato la presenza di specifiche mutazioni genetiche altrimenti rarissime.

L'esempio paradigmatico a livello globale è rappresentato dal Sudafrica, in particolare all'interno della comunità dei discendenti dei coloni olandesi che si insediarono nella regione a partire dal diciassettesimo secolo. In questa specifica sottopopolazione, la porfiria variegata raggiunge l'eccezionale prevalenza di circa tre casi ogni mille abitanti. Questo picco epidemiologico è riconducibile a una singola coppia di immigrati olandesi che, nel milleseicentottantotto, introdusse nel pool genetico locale la mutazione R59W nel gene della protoporfirinogeno ossidasi; l'espansione numerica della comunità, unita a secoli di matrimoni endogamici, ha causato la progressiva diffusione del difetto enzimatico nelle generazioni successive. Un fenomeno analogo si riscontra in Europa, precisamente nella regione settentrionale svedese di Norrbotten, dove la prevalenza della porfiria acuta intermittente è di un caso su millecinquecento abitanti, un valore circa quaranta volte superiore rispetto alla media del resto del continente. In questo isolato contesto geografico, la concentrazione della patologia è legata alla propagazione della mutazione W283X nel gene della porfobilinogeno deaminasi. Tale alterazione, originatasi secoli fa in un ristretto nucleo di individui, è rimasta circoscritta all'interno della popolazione locale a causa delle barriere geografiche, offrendo oggi un modello di studio fondamentale per comprendere l'espressione clinica della patologia in condizioni di elevata omogeneità genetica.¹⁹

2.2 Epidemiologia in Europa

La trattazione epidemiologica delle porfirie a livello europeo evidenzia un panorama clinico complesso e fortemente variegato, caratterizzato da una spiccata eterogeneità nella frequenza delle diverse varianti patologiche e da precise specificità demografiche all'interno delle popolazioni colpite. I dati aggregati, derivanti dalle reti di sorveglianza internazionali e dai registri storici europei, indicano in modo concorde che la porfiria cutanea tarda rappresenta la forma di gran lunga più diffusa nel continente, con tassi di prevalenza stimati intorno ad un caso su diecimila abitanti, mostrando una presenza ubiquitaria ma con variazioni nella manifestazione clinica legate alla diffusione locale di fattori tossici o infettivi concomitanti. Nel sottoinsieme delle porfirie epatiche acute, la variante di gran lunga più diagnosticata risulta essere la porfiria acuta intermittente, la cui incidenza di nuove manifestazioni sintomatiche si attesta mediamente a zero virgola dodici casi su centomila abitanti all'anno nella maggior parte dei paesi dell'Unione Europea. Al contrario, le altre manifestazioni acute, quali la porfiria variegata e la coproporfiria ereditaria, si configurano come patologie di eccezionale rarità e presentano valori di prevalenza nettamente inferiori, riscontrabili quasi esclusivamente in limitati cluster geografici ad alta densità familiare. Per quanto concerne invece le forme croniche eritropoietiche, la protoporfiria eritropoietica si colloca al secondo posto per frequenza complessiva tra le varianti non cutanee pure, con una prevalenza calcolata tra uno su settantacinquemila e uno su

centomila individui, lasciando alla porfiria eritropoietica congenita il carattere di patologia ultra-rara, documentata solo in una manciata di casi nell'intera letteratura medica europea. La distribuzione di queste frequenze non colpisce le popolazioni in modo uniforme, ma delinea nette differenze legate sia al background genetico ed etnico sia a specifici fattori biologici, come il sesso dei pazienti. Le popolazioni dell'Europa centro-settentrionale e di origine anglosassone o scandinava mostrano storicamente i tassi di prevalenza più elevati per la porfiria acuta intermittente, un dato che riflette la presenza di mutazioni stabili e ancestrali radicate nel pool genetico di quelle specifiche aree geografiche. Sotto il profilo demografico di genere, si osserva una dicotomia assai marcata a seconda del fenotipo clinico analizzato. Le forme acute manifestano una netta predominanza clinica nel sesso femminile, con un rapporto di circa quattro a uno rispetto a quello maschile per quanto concerne gli attacchi neuroviscerali severi; tale asimmetria viene comunemente attribuita al ruolo cruciale degli ormoni steroidei endogeni, in particolare del progesterone, che agisce come un potente induttore trascrizionale dell'enzima delta-aminolevulinato sintasi uno nel tessuto epatico, scatenando la cascata metabolica tossica. Al contrario, la porfiria cutanea tarda ha storicamente mostrato una predilezione per il sesso maschile, sebbene negli ultimi decenni l'allineamento degli stili di vita, l'incremento delle terapie estroprogestiniche e la modificazione delle abitudini tabagiche e alcoliche abbiano condotto ad un sostanziale bilanciamento statistico tra i due generi.²⁰

2.3 Epidemiologia in Italia

Spostando il focus analitico sul contesto italiano, l'architettura epidemiologica nazionale e il monitoraggio clinico di queste condizioni si articolano attorno alle attività del Registro Italiano Porfirie, uno strumento istituzionale essenziale per la raccolta centralizzata dei dati anagrafici, molecolari e clinici dei pazienti sul territorio. Operando in costante sinergia con la rete nazionale per le malattie rare, questo organismo permette di superare la storica frammentazione dei centri di cura regionali e fornisce stime epidemiologiche precise, confermando che anche nella popolazione italiana la porfiria cutanea tarda e la porfiria acuta intermittente costituiscono le varianti di maggiore riscontro clinico nelle rispettive categorie. Un ruolo scientifico di primo piano in questo processo di mappatura è svolto dai dati raccolti ed elaborati dal Gruppo Italiano Porfirie, una rete collaborativa multicentrica che unisce i principali clinici e biochimici esperti nello studio della via biosintetica dell'eme. Le indagini epidemiologiche condotte da questa rete scientifica indicano che la prevalenza complessiva delle forme acute in Italia è pienamente in linea con le medie documentate nei paesi del bacino del Mediterraneo, distanziandosi in modo netto dai picchi registrati nelle regioni del Nord Europa. L'analisi molecolare dei pazienti italiani mostra inoltre un'elevata eterogeneità nel pannello delle mutazioni a carico del gene della porfobilinogeno deaminasi, escludendo la presenza di effetti

fondatore dominanti e suggerendo come la diffusione della patologia nella penisola sia il risultato di molteplici eventi mutazionali indipendenti verificatisi nel corso della storia demografica della popolazione. Inoltre, i registri italiani evidenziano una correlazione epidemiologica particolarmente stretta tra l'insorgenza della porfiria cutanea tarda e la co-infezione da virus dell'epatite C, un fattore di rischio che in Italia ha presentato storicamente tassi di prevalenza superiori rispetto alle coorti nordeuropee, condizionando l'espressione clinica anticipata e una maggiore gravità del danno epatico e cutaneo nei soggetti affetti.²¹ Nonostante l'affinamento dei criteri diagnostici e l'efficacia dei sistemi di segnalazione dei registri nazionali, il fenomeno del sommerso diagnostico e della latenza temporale nella formulazione della diagnosi corretta rappresenta tuttora la principale criticità epidemiologica riscontrabile in Italia. Si stima che una quota rilevante di pazienti affetti da forme acute rimanga non diagnosticata per anni dall'esordio della sintomatologia, a causa della natura ampiamente aspecifica del dolore addominale acuto, che si presenta spesso associato a manifestazioni neurologiche periferiche o a disturbi dello spettro psichiatrico; questa costellazione di sintomi induce frequentemente in errore il medico di medicina generale o il personale di pronto soccorso, indirizzando il paziente verso iter diagnostici incongrui, interventi chirurgici non necessari o ricoveri impropri in reparti psichiatrici. Questa persistente carenza epidemiologica si riflette in modo ancor più severo sui portatori sani o latenti appartenenti ai nuclei familiari dei pazienti già identificati, poiché l'assenza di uno screening genetico preventivo e standardizzato impedisce l'attuazione di misure profilattiche adeguate. I soggetti non censiti rimangono pertanto esposti al rischio concreto di sviluppare crisi neuroviscerali fulminanti a seguito dell'assunzione accidentale di molecole farmacologiche fortemente porfirinogeniche, di periodi di digiuno prolungato o di stress metabolici acuti, rendendo evidente la necessità di potenziare i canali di informazione medica e di ottimizzare l'integrazione dei dati epidemiologici territoriali per una tempestiva identificazione dei soggetti a rischio.

CAPITOLO 3. CLASSIFICAZIONE DELLE PORFIRIE

3.1 Definizione e caratteristiche generali

Le porfirie costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie metaboliche determinate dal deficit specifico di uno degli otto enzimi deputati alla via biosintetica dell'eme, il gruppo prostetico fondamentale per proteine cruciali quali l'emoglobina, la mioglobina e i citocromi del sistema microsomiale epatico. Sotto il profilo eziologico, queste patologie si configurano prevalentemente come malattie ereditarie, trasmesse con modalità autosomica dominante o recessiva a seconda del gene coinvolto e della specifica mutazione. Ciononostante, l'espressione del difetto enzimatico non è esclusivamente vincolata all'assetto genetico germinale. Esistono infatti forme acquisite, il cui esempio cardinale è rappresentato dalla porfiria cutanea tarda nella sua variante sporadica, in cui l'inattivazione dell'enzima uroporfirinogeno decarbossilasi non è causata da una mutazione strutturale del DNA, bensì da un'inibizione mediata da fattori tossici ambientali e concomitanti patologici, quali il sovraccarico epatocitario di ferro, l'infezione da virus dell'epatite C, l'abuso cronico di etanolo o l'esposizione a idrocarburi alogenati. Questa duplice natura, genetica e acquisita, sottolinea come la via metabolica dell'eme sia un sistema finemente regolato e suscettibile sia a insulti intrinseci sia a interferenze farmacologiche e ambientali.²³ Dal punto di vista fisiopatologico, la sintomatologia clinica delle porfirie non deriva tanto dalla carenza del prodotto finale, l'eme, quanto piuttosto dall'accumulo massivo e dalla conseguente tossicità dei metaboliti intermedi che si posizionano a monte del blocco enzimatico. La natura chimica e il grado di idrosolubilità di tali precursori determinano il tropismo tissutale e il quadro clinico risultante, consentendo di distinguere due principali meccanismi patogenetici. I precursori precoci della via biosintetica, l'acido delta-aminolevulinato e il porfobilinogeno, sono molecole non cicliche dotate di spiccata neurotossicità. Il loro accumulo nel plasma e nei tessuti, conseguente all'induzione dell'enzima limitante δ -aminolevulinato sintasi 1 nel fegato, è il diretto responsabile del danno neurologico periferico, autonomico e centrale che caratterizza gli attacchi acuti, manifestandosi con dolore addominale parossistico, alterazioni psichiatriche e instabilità emodinamica.²⁴ Al contrario, i metaboliti intermedi successivi, ovvero i porfirinogeni, tendono ad auto-ossidarsi spontaneamente nelle corrispondenti porfirine, molecole cicliche dotate di strutture ad anello altamente coniugate. Quando queste sostanze si accumulano nei tessuti periferici, in particolare a livello cutaneo, agiscono come potenti agenti fotosensibilizzanti. L'esposizione ai raggi ultravioletti a livello della banda di Soret, intorno ai quattrocento nanometri, eccita gli elettroni dell'anello porfirinico; il successivo ritorno allo stato fondamentale trasferisce l'energia assorbita all'ossigeno molecolare, generando specie reattive dell'ossigeno. I radicali liberi così prodotti causano la perossidazione lipidica delle membrane

cellulari e lisosomiali, determinando la citolisi dei cheratinociti e la conseguente comparsa di fragilità cutanea, reazioni infiammatorie dolorose, bolle e lesioni ulcerative nelle aree foto-esposte. La comprensione della tossicità differenziale di questi metaboliti costituisce pertanto il prerequisito fondamentale per interpretare le classificazioni metaboliche e cliniche della patologia.²⁵

3.2 Classificazione metabolica

La classificazione metabolica delle porfirie si basa sull'individuazione del sito anatomico primario in cui si verifica l'espressione prevalente del deficit enzimatico e il conseguente accumulo dei precursori tossici. Sebbene l'anomalia genetica sia intrinsecamente presente nel DNA di tutte le cellule nucleate dell'organismo, l'impatto biochimico della mutazione si concentra selettivamente nei due tessuti maggiormente deputati alla sintesi globale dell'eme: il fegato e il midollo osseo eritropoietico. Questi due distretti d'organo presentano sistemi di regolazione metabolica profondamente distinti, determinando una netta separazione nella patogenesi delle manifestazioni cliniche e nella risposta ai fattori esogeni o farmacologici.²⁶

3.2.1 Porfirie epatiche

Nelle porfirie epatiche, il blocco biosintetico e la conseguente produzione patologica dei metaboliti intermedi localizzano principalmente a livello degli epatociti. La fisiopatologia di queste forme è strettamente legata ai meccanismi di regolazione omeostatica del fegato, un organo in cui la richiesta di eme è estremamente dinamica e ampiamente influenzata dall'attività del sistema del citocromo P450, deputato alla detossificazione dei farmaci e dei composti xenobiotici. L'enzima limitante in questo distretto è l'isoforma ubiquitaria δ -aminolevulinato sintasi 1, la cui espressione è finemente regolata attraverso un meccanismo di feedback negativo mediato dal pool di eme libero intracellulare. Quando la concentrazione di eme epatico si riduce, o quando si verifica un'induzione del citocromo P450 che ne consuma le riserve, il blocco del feedback negativo provoca una massiva up-regulation trascrizionale della δ -aminolevulinato sintasi 1. Questo fenomeno determina una produzione incontrollata di precursori precoci che il deficit enzimatico a valle non è in grado di smaltire, saturando il metabolismo epatico e riversando nel circolo sistemico elevate quantità di molecole neurotossiche. Sotto il profilo eziologico, le varianti epatiche comprendono sia forme acute pure sia forme a manifestazione mista o esclusivamente cutanea, dimostrando come l'organo epatico possa fungere da motore metabolico per quadri clinici estremamente eterogenei.²⁷

3.2.2 Porfirie eritropoietiche

Nelle porfirie eritropoietiche, il difetto metabolico si esprime prevalentemente all'interno delle cellule della linea eritroide nel midollo osseo, ovvero negli eritroblasti e nei reticolociti, durante il processo di differenziazione e sintesi dell'emoglobina. A differenza del distretto epatico, la via biosintetica dell'eme nel tessuto eritropoietico è governata da un'isoforma specifica dell'enzima limitante, la δ -aminolevulinato sintasi 2, la quale risponde a logiche di regolazione completamente differenti. Questo enzima non è coordinato dai livelli di eme attraverso un feedback negativo, bensì è regolato a livello traduzionale dalla disponibilità di ferro citoplasmatico e da stimoli differenziativi d'organo, coordinando la produzione di porfirine in modo da assecondare esclusivamente la sintesi massiva di emoglobina richiesta per la maturazione dei globuli rossi. L'insufficienza di uno degli enzimi della via biosintetica in questa sede determina l'accumulo e la parziale ritenzione di porfirine all'interno degli eritrociti in via di maturazione. Con il procedere della differenziazione cellulare e la successiva immissione dei globuli rossi nel torrente circolatorio, tali metaboliti ciclici vengono rilasciati nel plasma, accumulandosi elettivamente nel tessuto cutaneo e nell'endotelio vascolare. Il quadro eritropoietico si caratterizza pertanto per una produzione costante e continua di metaboliti fototossici, slegata dalle fluttuazioni metaboliche o dalle induzioni farmacologiche che tipicamente scatenano le varianti epatiche, e frequentemente associata a complicanze sistemiche quali l'anemia emolitica o il sovraccarico di ferro splenico e midollare.²⁸

3.3 Classificazione Clinica

La classificazione clinica delle porfirie prescinde parzialmente dal sito anatomico di origine del difetto metabolico per concentrarsi sulla modalità di esordio, sulla tipologia dei sintomi dominanti, sulla cinetica di accumulo dei metaboliti e sul decorso temporale della patologia. Questa suddivisione, di fondamentale importanza nella pratica medica e farmacologica, permette di orientare l'approccio terapeutico d'urgenza e la gestione a lungo termine del paziente sulla base del profilo tossicologico e delle proprietà chimico-fisiche dei precursori accumulati. Il quadro clinico permette di identificare tre precise manifestazioni fenotipiche, strettamente correlate alla struttura molecolare degli intermedi biosintetici e alla loro interazione specifica con i sistemi biologici dell'organismo.²⁹

3.3.1 Forme acute neuroviscerali pure

Le forme acute neuroviscerali si caratterizzano per l'insorgenza di crisi parossistiche potenzialmente fatali, in cui la sintomatologia colpisce in modo diffuso e simultaneo il sistema nervoso centrale, il sistema periferico e il sistema autonomo. Sotto il profilo fisiopatologico, queste

manifestazioni sono scatenate dall'accumulo massivo e repentino dei precursori lineari precoci, in particolare l'acido δ -aminolevulinato e il porfobilinogeno. Tali molecole esercitano un effetto neurotossico diretto attraverso molteplici meccanismi molecolari, tra cui la disfunzione sinaptica dovuta alla somiglianza strutturale tra l'acido δ -aminolevulinato e l'acido γ -aminobutirrico (GABA), lo stress ossidativo neuronale mediato dalla produzione di radicali liberi e l'inibizione dell'attività della pompa sodio-potassio ATPasi a livello delle membrane assonali.³⁰ (Figura 4)

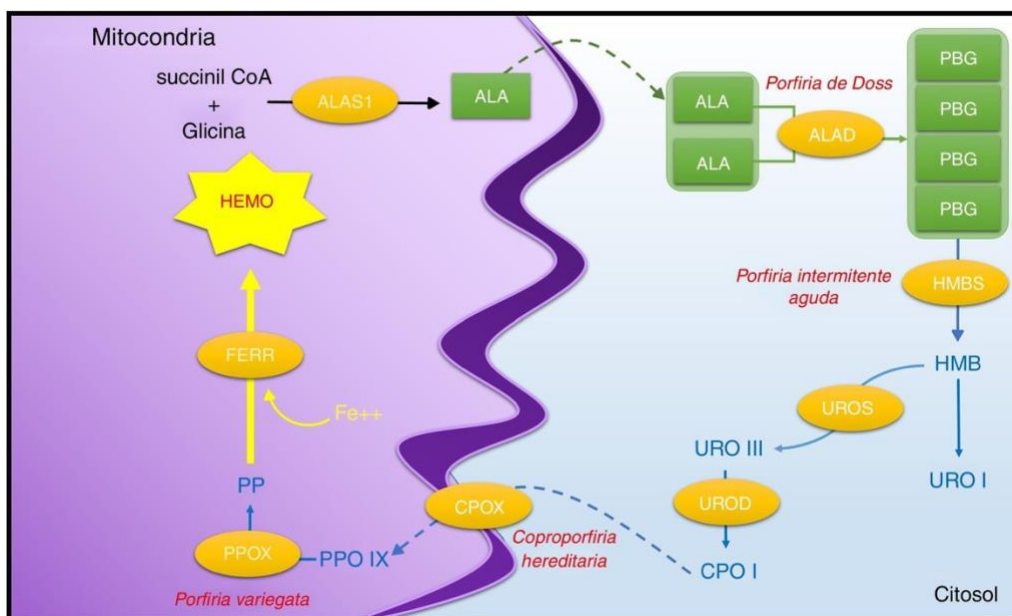


Figura 4: Schema della via biosintetica dell'eme e localizzazione dei blocchi enzimatici associati alle differenti tipologie di porfirie¹²¹

L'attacco acuto si presenta tipicamente con un prodromo aspecifico caratterizzato da alterazioni del tono dell'umore, ansia, irritabilità estrema e alterazioni del sonno. Questo quadro iniziale evolve rapidamente, nell'arco di poche ore, in un dolore addominale severo, diffuso, di tipo prevalentemente colico e fortemente refrattario ai comuni analgesici periferici. La totale assenza di segni di reazione peritoneale alla palpazione e la negatività degli esami radiologici conFigurano un classico quadro di addome acuto di origine medica e non chirurgica, la cui mancata identificazione può indurre a interventi di laparotomia incongrui ed estremamente pericolosi per il paziente.³¹ L'interessamento sistemico del sistema nervoso autonomo determina lo sviluppo di una spiccata instabilità emodinamica e motoria, manifestandosi con tachicardia sinusale persistente, spesso superiore a cento battiti al minuto, ipertensione arteriosa labile e severa, sudorazione profusa, nausea, vomito incoercibile e una stipsi ostinata dovuta all'ileo paralitico riflesso. Nei casi in cui la crisi non venga tempestivamente interrotta mediante blocco metabolico, l'estensione del danno neurologico alle fibre motorie periferiche può causare una neuropatia assonale asimmetrica a progressione ascendente, che esordisce tipicamente con ipostenia muscolare prossimale agli arti superiori per poi estendersi e

culminare nella paralisi flaccida dei muscoli intercostali e del diaframma, richiedendo il supporto della ventilazione meccanica assistita. A livello centrale, l'effetto neurotossico diretto, unito a una grave iponatriemia da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico dovuta al danno ipotalamico, può scatenare crisi convulsive generalizzate di difficile gestione farmacologica, stati confusionali, allucinazioni e deliri, fino all'evoluzione verso il coma e l'arresto cardiaco.³²

3.3.2 Forme cutanee croniche pure

Le forme cutanee croniche presentano un decorso clinico indolente ma progressivo e invalidante, in cui la sintomatologia è interamente confinata al distretto cutaneo e indotta dall'interazione tra le radiazioni solari e le porfirine accumulate nel derma e nei vasi sanguigni superficiali. In queste varianti patologiche, l'assenza di accumulo dei precursori precoci esclude completamente il rischio di manifestazioni neuroviscerali, concentrando il danno istologico a livello cutaneo e sottocutaneo. Il segno clinico cardine è la fotosensibilità, la quale può estrinsecarsi secondo due modalità fenotipiche distinte e patognomoniche a seconda della specifica porfiria considerata.

(Figura 5)

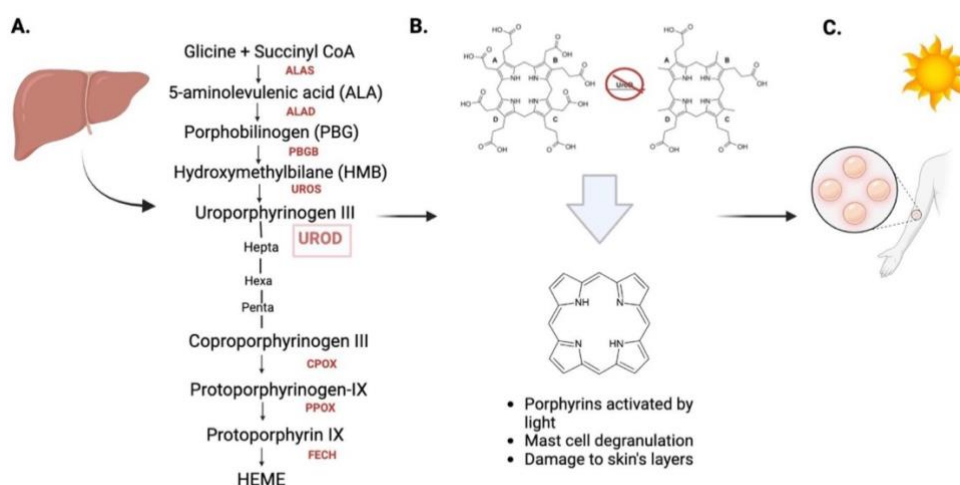


Figura 5: Schema della patogenesi della porfiria cutanea tarda.³³

La prima modalità, di tipo bolloso e distrofico, è tipica della porfiria cutanea tarda e delle forme eritropoietiche croniche. In questo caso, l'esposizione alla luce solare determina una marcata fragilità dermo-epidermica nelle aree cronicamente foto-esposte, quali il dorso delle mani, i polsi, il volto, il padiglione auricolare e gli avambracci. Minimi traumi meccanici della vita quotidiana provocano il distacco degli strati cutanei superficiali con la formazione di bolle sierose o siero-ematiche tese, erosioni epidermiche superficiali e successive croste meliceriche. Il processo di guarigione di queste lesioni è estremamente lento e lascia esiti cicatriziali distrofici duraturi, accompagnati dalla comparsa

di cisti cheratiniche milari o grani di miglio, ipertricosi malare e temporale, e profonde alterazioni della pigmentazione che variano dall'iperpigmentazione attinica all'ipopigmentazione cicatriziale, fino a quadri di sclerodermia secondaria. (Figura 5) ³³ La seconda modalità, di tipo non bolloso ed esantematico, è specifica della protoporfiria eritropoietica. In questa condizione, la fotosensibilità si manifesta in forma acuta e immediata, spesso entro pochi minuti dall'esposizione solare diretta, senza la successiva evoluzione verso la lesione bollosa cronica. I pazienti avvertono una sensazione soggettiva di dolore urente, puntorio e di bruciore intollerabile, associata a un eritema cutaneo intenso e a un edema d'organo localizzato. La ripetizione cronica di questi insulti fotodinamici determina nel tempo un ispessimento della cute nelle aree colpite, con la comparsa di sottili cicatrici lineari periorali che donano un aspetto invecchiato precoce e un aspetto ceroso del dorso delle mani, configurando un quadro clinico fortemente impattante sulla qualità della vita sociale e lavorativa del soggetto. ³⁴

3.3.3 Forme miste

Le forme miste, note in ambito clinico anche come porfirie epatiche acute con manifestazioni cutanee, rappresentano una categoria di confine e di notevole complessità diagnostica, in cui i pazienti presentano la suscettibilità biologica a sviluppare l'intero spettro sintomatologico della patologia, potendo manifestare sia le crisi neuroviscerali acute sia le lesioni cutanee croniche da fotosensibilità. Dal punto di vista biochimico e metabolico, questa sovrapposizione fenotipica si verifica nelle patologie in cui il blocco enzimatico è localizzato nelle fasi terminali della via biosintetica dell'eme, precisamente a livello mitocondriale epatocitario. Questa posizione del blocco determina la contemporanea elevazione e secrezione sia dei precursori precoci idrosolubili quali acido δ -aminolevulinato e il porfobilinogeno, sia delle porfirine cicliche lipofile a valle nel pathway. (Figura 6)

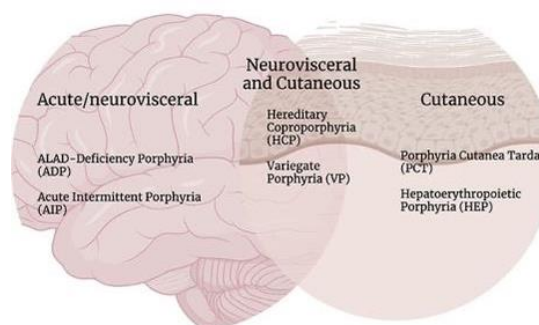


Figura 6: Classificazione clinica e fenotipica delle porfirie in base alle manifestazioni neuroviscerali e cutanee. ¹²³

I soggetti affetti possono presentare per anni una storia clinica dominata esclusivamente da fragilità cutanea, erosioni e lesioni bollose sovrapponibili in tutto e per tutto a quelle della porfiria cutanea

tarda, insorgenti a seguito dell'esposizione solare estiva. Tuttavia, la persistenza del difetto metabolico a livello epatico mantiene l'organismo in uno stato di vulnerabilità latente. A seguito dell'esposizione a fattori scatenanti ed esogeni, quali l'assunzione di farmaci induttori del citocromo P450, fluttuazioni degli ormoni steroidei sessuali, infezioni intercorrenti o regimi dietetici ipocalorici restrittivi, il blocco del feedback negativo sull'enzima δ -aminolevulinato sintasi 1 provoca l'improvviso innesco di un attacco acuto neuroviscerale, identico per gravità e progressione neurologica a quello osservato nelle forme acute pure. La coesistenza di questi due quadri clinici impone una particolare cautela nella gestione farmacologica e terapeutica a lungo termine. Molti dei trattamenti standard utilizzati per mitigare o prevenire le manifestazioni cutanee non devono in alcun modo interferire con l'omeostasi metabolica epatica o indurre stress ossidativo cellulare, al fine di evitare l'induzione involontaria di una crisi neurologica d'urgenza. La pianificazione terapeutica delle forme miste richiede pertanto un monitoraggio costante e integrato dei biomarcatori urinari, plasmatici e fecali, volto a bilanciare la protezione fotodinamica periferica con il mantenimento della stabilità repressiva enzimatica a livello epatico.³⁵

3.4 Principali tipi di porfiria

3.4.1 Porfiria acuta intermittente

La porfiria acuta intermittente rappresenta il modello nosologico di riferimento per le forme epatiche a sintomatologia esclusivamente neurologica. Dal punto di vista biochimico, la lesione fondamentale risiede nel deficit dell'enzima porfobilinogeno deaminasi, noto anche nella nomenclatura internazionale come idrossimetilbilano sintasi. Questo enzima è deputato alla transizione citoplasmatica che permette la condensazione lineare di quattro molecole di porfobilinogeno in una struttura intermedia denominata idrossimetilbilano. Sotto il profilo eziologico, la patologia si trasmette con modalità autosomica dominante, ma si caratterizza per una penetranza eccezionalmente bassa, stimata tra il dieci e il venti per cento. Tale fenomeno implica che la stragrande maggioranza dei soggetti portatori della mutazione genetica rimanga in una condizione di latenza clinica per tutta la vita, senza mai manifestare segni o sintomi di malattia.³⁶ La manifestazione clinica, quando si verifica, non è quasi mai continua, ma si manifesta sotto forma di crisi parossistiche acute intervallate da periodi di totale benessere. Il motore fisiopatologico dell'attacco è la marcata induzione trascrizionale dell'enzima limitante epatico δ -aminolevulinato sintasi 1, causata da una riduzione del pool di eme libero intracellulare o dall'azione di fattori scatenanti esogeni.³⁷ Tra questi ultimi si annoverano numerosi farmaci induttori del sistema del citocromo P45, regimi dietetici ipocalorici o di digiuno prolungato, infezioni sistemiche, stress psicofisici e le fluttuazioni cicliche degli ormoni steroidei, in particolare del progesterone durante la fase luteinica del ciclo mestruale.

L'up-regulation di questo enzima, combinata con il blocco a valle della porfobilinogeno deaminasi, determina un accumulo massivo e repentino di acido δ -aminolevulinato e del porfobilinogeno nel parenchima epatico e nel torrente circolatorio. La sintomatologia dell'attacco acuto riflette la spiccata neurotossicità di questi precursori precoci. Il sintomo d'esordio e cardine è il dolore addominale, che si presenta in oltre il novanta per cento dei casi come profondo, diffuso, di tipo colico e di intensità intollerabile, spesso associato a nausea, vomito incoercibile e a una stipsi ostinata dovuta all'ileo paralitico riflesso. La totale assenza di segni di reazione peritoneale alla palpazione addominale conFigura un quadro di addome acuto di pertinenza medica, la cui mancata diagnosi differenziale può purtroppo condurre a laparotomie esplorative incongrue, manovre che aggravano drammaticamente lo stato metabolico del paziente.³⁸ All'interessamento del sistema nervoso autonomo si associano costantemente una tachicardia sinusale persistente, ipertensione arteriosa labile, diaforesi profusa e tremori. Nei casi in cui la crisi non venga tempestivamente interrotta mediante la somministrazione di glucosio ipertonico o di eme umano per via endovenosa, volto a reprimere per feedback negativo l'espressione genica dell'enzima limitante, il danno si estende al sistema nervoso periferico e centrale.³⁹ Si sviluppa così una neuropatia motoria assonale a progressione ascendente, che esordisce tipicamente con ipostenia della muscolatura prossimale degli arti superiori per poi progredire verso la paralisi flaccida quadriparesica e il coinvolgimento dei muscoli intercostali e del diaframma, conFigurando un quadro di insufficienza respiratoria acuta che richiede il supporto della ventilazione meccanica assistita. A livello centrale, l'effetto neurotossico diretto dei metaboliti, esacerbato da una grave iponatriemia da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, può scatenare crisi convulsive generalizzate, disturbi psichiatrici acuti come deliri, ansia estrema e allucinazioni, fino all'evoluzione sfavorevole verso il coma e l'arresto cardiaco.⁴⁰

3.4.2 Porfiria variegata

La porfiria variegata deve il suo nome alla singolare eterogeneità del suo quadro fenotipico, configurandosi come l'esempio paradigmatico delle porfirie epatiche a sintomatologia mista. L'anomalia genetica alla base della malattia determina un deficit funzionale dell'enzima mitocondriale protoporfirinogeno ossidasi, il quale ha il compito di catalizzare la sesta reazione della via biosintetica, ovvero l'ossidazione del protoporfirinogeno IX a protoporfirina IX mediante la rimozione di sei atomi di idrogeno. La trasmissione ereditaria segue una modalità autosomica dominante a penetranza variabile. Dal punto di vista epidemiologico, questa variante presenta una rilevanza storica e scientifica straordinaria in Sudafrica, dove si osserva una prevalenza eccezionale all'interno della popolazione di origine olandese a causa di un marcato effetto fondatore risalente alla fine del diciassettesimo secolo.⁴¹ La collocazione del blocco enzimatico nelle fasi terminali e

mitocondriali della via metabolica determina una complessa alterazione biochimica. Negli epatociti si verifica un duplice accumulo: da un lato, l'ostacolo metabolico provoca il ristagno delle porfirine cicliche e lipofile a monte, come il protoporfirinogeno e il coproporfirinogeno, che tendono ad auto-ossidarsi spontaneamente nelle rispettive porfirine; dall'altro, la conseguente carenza del prodotto finale provoca l'attivazione per feedback della δ -aminolevulinato sintasi 1, determinando, in presenza di fattori scatenanti, l'iperproduzione dei precursori precoci idrosolubili acido δ -aminolevulinato e il porfobilinogeno. Per tale ragione, i soggetti affetti possiedono la suscettibilità biologica a sviluppare sia le manifestazioni dermatologiche croniche da fotosensibilizzazione sia le crisi neuroviscerali acute descritte nella porfiria acuta intermittente.⁴² Il decorso clinico della porfiria variegata può variare considerevolmente da individuo a individuo. Molti pazienti presentano per decenni una storia clinica dominata esclusivamente da una marcata fragilità cutanea localizzata nelle aree cronicamente esposte alla luce solare, come il dorso delle mani, i polsi e il volto. In questi distretti, minimi traumi meccanici della vita quotidiana determinano il sollevamento dell'epidermide con la formazione di bolle e flittene a contenuto sieroso, erosioni superficiali e successive croste che guariscono molto lentamente, lasciando esiti cicatriziali distrofici, cisti milari e alterazioni della pigmentazione. Tuttavia, questa stabilità dermatologica non esclude il rischio che il paziente, qualora esposto a farmaci porfirinogenici, stress o variazioni ormonali, possa improvvisamente manifestare un attacco neurologico acuto di estrema gravità, caratterizzato da dolore addominale, instabilità autonoma e neuropatia periferica.⁴³ La gestione clinica e la diagnosi differenziale della porfiria variegata richiedono un profilo biochimico estremamente accurato per evitare di confonderla con la porfiria cutanea tarda o con la coproporfiria ereditaria. Durante la fase acuta, i livelli urinari di acido δ -aminolevulinato e del porfobilinogeno risultano marcatamente elevati, per poi normalizzarsi o ridursi significativamente nelle fasi di remissione. Lo strumento diagnostico più sensibile e specifico è rappresentato dallo studio della fluorescenza plasmatica. L'analisi spettrofluorimetrica del plasma a pH fisiologico rivela infatti un picco di emissione caratteristico a 620-696 nm, dovuto alla presenza di porfirine covalentemente legate alle proteine plasmatiche. Inoltre, l'esame delle feci evidenzia un incremento costante e patognomonicamente di protoporfirina IX e coproporfirina III, che persistono anche nei periodi di latenza clinica.⁴⁴

3.4.3 Coproporfiria ereditaria

La coproporfiria ereditaria si colloca anch'essa all'interno del gruppo delle porfirie epatiche acute a manifestazione mista, condividendo con la porfiria variegata la duplice potenzialità lesiva, sia neurologica e sia cutanea. Il difetto metabolico risiede nell'enzima coproporfirinogeno ossidasi, una proteina localizzata nello spazio intermembrana dei mitocondri che interviene nella quinta tappa della

via biosintetica dell'eme. Questo enzima catalizza la decarbossilazione ossidativa sequenziale dei due gruppi propionici presenti nelle posizioni due e quattro del coproporfirinogeno III, convertendolo nel precursore protoporfirinogeno IX. La trasmissione genetica avviene secondo un modello autosomica dominante, caratterizzato da una penetranza marcatamente ridotta e da una spiccata variabilità interindividuale, elementi che spiegano perché la maggior parte dei soggetti portatori rimanga del tutto asintomatica.⁴⁵ Sotto il profilo fisiopatologico e clinico, la coproporfiria ereditaria si manifesta tipicamente attraverso attacchi neuroviscerali acuti che sono clinicamente indistinguibili da quelli riscontrati nella porfiria acuta intermittente. Le crisi sono innescate dai medesimi fattori scatenanti, quali l'esposizione a xeno-biotici induttori dei citocromi epatici, l'ipoglicemia da digiuno e gli squilibri ormonali. Il dolore addominale parossistico, la tachicardia, l'ipertensione arteriosa e le alterazioni psichiatriche costituiscono il nucleo della presa alla sintomatologia prettamente neurologica si sommano manifestazioni cutanee da fotosensibilità, dovute all'auto-ossidazione del coproporfirinogeno in coproporfirina, una molecola ciclica che, una volta riversata nel circolo sistemico, si deposita nel derma e agisce come agente fotodinamico.⁴⁶ Le manifestazioni dermatologiche, laddove presenti, ricalcano la modalità bollosa e distrofica osservata nella porfiria cutanea tarda, con fragilità cutanea indotta dai raggi solari, erosioni e cicatrizzazioni lente. Nel complesso, il decorso clinico della coproporfiria ereditaria tende a essere descritto come più mite rispetto a quello della porfiria acuta intermittente, con attacchi generalmente meno frequenti e di minore intensità, sebbene il rischio di complicanze neurologiche severe rimanga concreto. La diagnosi biochimica si fonda sull'evidenza di un incremento massivo dell'escrezione di coproporfirina III sia nelle urine e sia nelle feci, con un rapporto tra l'isomero III e l'isomero I che risulta invertito rispetto alla norma. Un cenno di particolare rilevanza genetica e clinica deve essere riservato a una variante omozigote estremamente rara della patologia, nota come harderoporfiria. Questa condizione si verifica nei rari casi in cui un individuo eredita due alleli mutati del gene della coproporfirinogeno ossidasi, portando a una drastica e quasi totale riduzione dell'attività enzimatica. A differenza della forma eterozigote classica, l'harderoporfiria esordisce precocemente nell'età neonatale o nella prima infanzia, configurando un quadro clinico drammatico caratterizzato da anemia emolitica cronica severa, ittero neonatale grave che richiede fototerapia immediata, che allo stesso tempo può paradossalmente scatenare reazioni cutanee severe, ed una fotosensibilità cutanea precocissima ed intensamente invalidante.⁴⁷

3.4.4 Porfiria cutanea tarda

La porfiria cutanea tarda detiene il primato di forma di porfiria più frequente e diffusa a livello mondiale. Dal punto di vista metabolico, essa si classifica come una porfiria epatica cutanea cronica pura, un termine che sottolinea come, nonostante il blocco biosintetico avvenga primariamente all'interno del parenchima epatico, la manifestazione dei sintomi sia interamente ed esclusivamente confinata al distretto dermatologico, escludendo qualsiasi rischio di coinvolgimento neurologico o di attacchi acuti. La lesione biochimica risiede nel deficit di attività dell'enzima uroporfirinogeno decarbossilasi, una proteina citoplasmatica che catalizza la rimozione sequenziale dei quattro gruppi carbossilici dalle catene laterali di acido acetico dell'uroporfirinogeno III, trasformandolo in coproporfirinogeno III.⁴⁸ Sotto il profilo eziopatogenetico, la porfiria cutanea tarda si distingue nettamente dalle altre forme per la sua peculiare duplice natura, che permette di suddividerla in due varianti principali. La forma sporadica o acquisita, definita di Tipo I, rappresenta circa l'ottanta per cento dei casi clinici; in questa variante, il gene che codifica per l'uroporfirinogeno decarbossilasi è strutturalmente normale e l'anomalia enzimatica è limitata esclusivamente agli epatociti, causata da un'inattivazione post-traduzionale dell'enzima stesso. La forma familiare o ereditaria, definita di Tipo II, che costituisce il restante venti per cento, è trasmessa con modalità autosomica dominante a penetranza ridotta e si caratterizza per una riduzione del cinquanta per cento dell'attività enzimatica in tutti i tessuti dell'organismo, sebbene richieda comunque l'intervento di fattori concomitanti per manifestarsi clinicamente.⁴⁹ Il meccanismo di inibizione enzimatica nella forma sporadica costituisce un raffinato esempio di interazione tra biochimica cellulare e tossicologia ambientale. L'enzima uroporfirinogeno decarbossilasi viene inibito dall'uroporfometano, un composto generato dall'ossidazione parziale dei porfirinogeni. Questo processo è strettamente dipendente dalla presenza di elevati livelli di stress ossidativo intracellulare ed epatocitario, promosso da specifici fattori scatenanti quali il sovraccarico di ferro epatico, spesso associato a eterozigosi per l'emocromatosi, l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV), l'abuso cronico di alcool, l'assunzione di farmaci estrogeni e l'esposizione a idrocarburi aromatici alogenati. Il ferro, in particolare, agisce come catalizzatore fondamentale nella reazione di Fenton, amplificando la produzione di radicali liberi che inattivano l'enzima.⁵⁰ Il quadro clinico è dominato da una severa fotosensibilità cutanea di tipo bolloso e distrofico che colpisce le aree esposte alla luce solare, come il dorso delle mani, i polsi, gli avambracci e il volto. La cute di questi pazienti mostra una fragilità estrema: traumi meccanici anche minimi determinano lo scollamento dermo-epidermico con la formazione di bolle tese a contenuto inizialmente limpido, che poi vira al siero-ematico. La rottura di queste lesioni lascia erosioni dolorose che evolvono in croste meliceriche superficiali. Il processo di guarigione è estremamente lento e lascia esiti cicatriziali atrofici duraturi, accompagnati dalla comparsa di piccoli grani di miglio

o cisti cheratiniche, ipertricosi malare e temporale particolarmente evidente, iperpigmentazione e, nei casi cronici avanzati, aree di ispessimento cutaneo sclerodermiforme.⁵¹ Dal punto di vista diagnostico, il blocco dell'uroporfirinogeno decarbossilasi determina un accumulo massivo di porfirine altamente idrosolubili, in particolare uroporfirine ed eptacarbossiporfirine, che vengono escrete in grande quantità per via renale. Questo fenomeno conferisce alle urine dei pazienti una caratteristica e patognomonica colorazione scura, classicamente descritta come "a vino di Porto" o "colore tè". L'analisi spettrofluorimetrica del plasma rivela un picco di fluorescenza caratteristico a 620 nm, un dato biochimico fondamentale per confermare la diagnosi e monitorare l'efficacia delle terapie, che si fondano principalmente sulla rimozione dei fattori scatenanti, sull'effettuazione di salassi terapeutici, flebotomie, volti a depletare le riserve di ferro epatico, o sull'impiego di bassi dosaggi di cloroquina o idrossicloroquina per favorire la solubilizzazione e l'escrezione delle porfirine intraepatiche.⁵²

3.4.5 Protoporfiria eritropoietica

La protoporfiria eritropoietica rappresenta la variante di porfiria più comune in ambito pediatrico, oltre a costituire il modello di riferimento per le forme eritropoietiche croniche. Dal punto di vista metabolico, la patologia è causata da un deficit dell'enzima ferrochelatasi, noto anche come eme sintasi. Questa proteina, integrata nella membrana mitocondriale interna, è responsabile della catalisi dell'ottava e ultima tappa della via biosintetica, che consiste nell'inserimento di uno ione ferroso bivalente all'interno dell'anello macrociclico della protoporfirina IX per completare la sintesi della molecola di eme. Sotto il profilo genetico, il quadro ereditario mostra una notevole complessità. La modalità di trasmissione prevalente è definita autosomica recessiva pseudodominante. Questo meccanismo implica che, affinché il fenotipo clinico si manifesti, il paziente debba ereditare una mutazione severa su un allele del gene della ferrochelatasi e, contemporaneamente, un polimorfismo genetico a bassa espressione, denominato allele IVS3-48T>C, sull'allele controlaterale. Questa specifica combinazione riduce l'attività enzimatica complessiva al di sotto della soglia critica necessaria a scatenare la patologia. Sono tuttavia descritte in letteratura anche varianti più rare, trasmesse con modalità autosomica dominante o legate al cromosoma X.⁵³ La fisiopatologia della protoporfiria eritropoietica si differenzia in modo radicale da quella delle porfirie epatiche. Il deficit di ferrochelatasi determina un accumulo massivo di protoporfirina IX libera all'interno degli eritroblasti e dei reticolociti del midollo osseo durante il processo di differenziazione eritroide. A differenza delle uroporfirine accumulate nella porfiria cutanea tarda, la protoporfirina IX è una molecola fortemente lipofila, totalmente insolubile in ambiente acquoso. Con la maturazione cellulare, essa viene rilasciata dagli eritrociti nel torrente circolatorio, dove si lega parzialmente alle

membrane dei globuli rossi e all'albumina plasmatica, per poi distribuirsi capillarmente nei tessuti periferici, accumulandosi elettivamente a livello dell'endotelio vascolare cutaneo e del derma superficiale.⁵⁴ La sintomatologia cutanea segue una modalità non bollosa ed esantematica acuta, che rappresenta un segno clinico patognomonico della malattia. Immediatamente dopo l'esposizione alla luce solare diretta o anche attraverso i vetri delle finestre, poiché la radiazione eccitatrice della banda di Soret intorno ai 400 nm non viene schermata dal vetro comune, il paziente avverte una sensazione soggettiva e precoce di bruciore intollerabile, dolore urente e puntorio, descritto come "aghi di fuoco" sulla pelle. Entro poche ore, l'area foto-esposta sviluppa un eritema intenso e un edema cutaneo marcato, senza che si verifichi la comparsa di bolle o vescicole. La ripetizione cronica di questi insulti fotodinamici determina nel tempo alterazioni cutanee caratteristiche, quali l'ispessimento ceroso della pelle sul dorso delle mani e la formazione di sottili cicatrici lineari periorali che conferiscono un aspetto di invecchiamento precoce del volto.⁵⁵ La lipofilia della protoporfirina IX sottende a severe complicanze sistemiche a livello epatobiliare che condizionano la prognosi a lungo termine della malattia. Infatti, non potendo essere escreta per via renale, la protoporfirina viene captata dal fegato ed escreta esclusivamente nella bile. Questo massiccio e continuo passaggio epatobiliare determina una spiccata tendenza alla formazione di calcoli biliari di porfina o colelitiasi, che possono manifestarsi già in giovane età. Inoltre, in una percentuale stimata tra l'uno e il cinque per cento dei pazienti, l'accumulo progressivo e massivo di cristalli di protoporfirina all'interno degli epatociti e nei canalicoli biliari determina un effetto citotossico diretto e un'ostruzione meccanica, che può evolvere rapidamente verso una complicanza temibile nota come colestasi protoporfirinica e insufficienza epatica fulminante, una condizione che richiede il trapianto d'organo d'urgenza. Dal punto di vista diagnostico, le urine risultano biochimicamente inalterate, mentre la conferma diagnostica si ottiene mediante la dimostrazione di elevati livelli di protoporfirina IX libera negli eritrociti e nelle feci.⁵⁶

3.4.6 Porfiria eritropoietica congenita

La porfiria eritropoietica congenita, storicamente nota come malattia di Günther, rappresenta una delle varianti più rare, severe e clinicamente drammatiche dell'intero panorama delle malattie metaboliche. Dal punto di vista biochimico, la patologia è determinata da un deficit marcato dell'enzima uroporfirinogeno III sintasi, la quarta proteina della via biosintetica dell'eme. In condizioni fisiologiche, questo enzima interviene immediatamente dopo la porfobilinogeno deaminasi per guidare la corretta ciclizzazione e inversione strutturale dell'idrossimetilbilano nell'isomero uroporfirinogeno III. In assenza di un'adeguata attività enzimatica, il substrato idrossimetilbilano va incontro a un processo spontaneo, non enzimatico e patologico di ciclizzazione

che conduce alla formazione esclusiva e massiva di isomeri di tipo I, ovvero uroporfirinogeno I e coproporfirinogeno I.⁵⁷ Sotto il profilo genetico, la malattia di Günther si trasmette con modalità autosomica recessiva pura, richiedendo la presenza di mutazioni omozigoti del gene codificante per manifestarsi. Gli isomeri di tipo I accumulati sono molecole prive di qualsiasi utilità biologica, in quanto non possono essere biologicamente convertiti in protoporfirina IX e, di conseguenza, in eme. Tuttavia, essi mantengono intatte le proprietà chimico-fisiologiche macrocicliche delle porfrine e, una volta auto-ossidati in uroporfirina I e coproporfirina I, agiscono come agenti fotosensibilizzanti di eccezionale potenza. L'accumulo si concentra primariamente nel midollo osseo eritropoietico, dove la sintesi dell'eme è massivamente attiva per la produzione di emoglobina, determinando una grave tossicità cellulare.⁵⁸ Il quadro clinico esordisce precocemente, spesso già nei primi giorni di vita neonatale o durante l'infanzia, e presenta un carattere progressivo, distruttivo e invalidante. La fotosensibilità cutanea è di tipo bolloso ed è talmente estrema che l'esposizione anche minima alla luce solare provoca lo sviluppo immediato di ampie bolle tese, ulcerazioni profonde e necrosi dermo-epidermica. Le continue infezioni secondarie di queste lesioni e i successivi processi di cicatrizzazione retrattile determinano severe mutilazioni anatomiche delle aree foto-esposte, con la perdita progressiva delle estremità digitali, acro-osteolisi, la distruzione e la deformazione delle cartilagini auricolari e del setto nasale, e lo sviluppo di ectropion cicatriziale con conseguenti complicanze oculari severe che possono condurre alla cecità. Si osserva inoltre un'ipertricosi lanuginosa generalizzata molto marcata, che colpisce il volto e gli arti, interpretata come un tentativo fisiologico di protezione dermo-meccanica dalla luce.⁵⁹ Un segno clinico patognomonico e di straordinario impatto visivo è l'eritrodontia; infatti le porfrine di tipo I si depositano massivamente nei tessuti ricchi di fosfato di calcio come lo smalto dentale e le ossa, conferendo ai denti stabili e decidui una colorazione bruno-rossastra intensa, la quale mostra una brillante fluorescenza rossa quando esposta ai raggi ultravioletti di una lampada di Wood. Sotto il profilo sistemico, il massiccio accumulo di porfrine all'interno della linea eritroide midollare determina una profonda alterazione della membrana eritrocitaria, esitando in una severa e cronica anemia emolitica intravascolare e splenica. La conseguente splenomegalia massiva aggrava il quadro clinico attraverso un meccanismo di ipersplenismo che accelera la distruzione di piastrine e leucociti. I pazienti dipendono frequentemente da un regime trasfusionale cronico, una terapia di supporto indispensabile per sopprimere l'eritropoiesi endogena patologica ma che, a lungo termine, espone l'organismo a un grave quadro di sovraccarico di ferro secondario ed emocromatosi sistemica multiorgano.⁶⁰

CAPITOLO 4. FISIOPATOLOGIA

4.1 Alterazioni enzimatiche

Le alterazioni della funzionalità enzimatica rappresentano uno dei meccanismi patogenetici fondamentali attraverso cui si manifestano numerose condizioni morbose, sia a carattere ereditario sia acquisito, configurandosi come elementi cardine nello studio della biochimica e della farmacologia molecolare nella patologia. All'interno di una cellula in cui l'equilibrio biochimico è finemente regolato, l'efficienza e la regolazione di una specifica via metabolica dipendono strettamente dalla coordinazione cinetica dei singoli catalizzatori proteici coinvolti. La perdita dell'omeostasi enzimatica si traduce inevitabilmente in una profonda perturbazione del flusso metabolico cellulare, le cui conseguenze sono strettamente determinate dalla rilevanza biologica di quel pathway compromesso e dalla natura molecolare dei prodotti accumulati o dei substrati mancanti.⁶¹ La riduzione dell'attività enzimatica riconosce molteplici e complesse eziologie, che spaziano dalle mutazioni genetiche strutturali alle modificazioni indotte da fattori ambientali, farmacologici o tossicologici. Nel contesto delle patologie congenite del metabolismo, le mutazioni a carico delle sequenze nucleotidiche dei geni codificanti per un determinato enzima possono determinare una sintesi proteica quantitativamente insufficiente, dovuta a difetti di trascrizione o a degradazione precoce, oppure la produzione di una variante enzimatica strutturalmente alterata nel proprio sito catalitico o allosterico. Tali modificazioni conformazionali si riflettono frequentemente in una ridotta affinità dell'enzima per il suo substrato specifico, quantificabile attraverso un significativo incremento della costante di Michaelis-Menten, o in una drastica compromissione della capacità di turnover del complesso enzima-substrato, che si manifesta con una riduzione della velocità massima di reazione. Oltre ai difetti di natura prettamente genetica, la decrementata funzionalità catalitica può derivare dall'azione d'inibitori esogeni o endogeni, da alterazioni localizzate del pH e della temperatura tissutale, oppure dalla carenza di cofattori essenziali e coenzimi, quali vitamine idrosolubili e ioni metallici bivalenti. Indipendentemente dal meccanismo primario, il decremento dell'efficienza di un enzima critico genera un blocco metabolico che compromette la capacità della cellula di generare i prodotti terminali della reazione, i quali risultano spesso essenziali per la sopravvivenza cellulare, per la bioenergetica mitocondriale o per lo svolgimento di specifiche funzioni fisiologiche d'organo, innescando così manifestazioni cliniche sistemiche correlate a un deficit energetico o funzionale.⁶² La diretta conseguenza cinetica e termodinamica di tale blocco metabolico è l'accumulo progressivo dei metaboliti intermedi a monte del sito di inibizione o del difetto enzimatico. In condizioni fisiologiche di steady-state, i metaboliti intermedi vengono

rapidamente intercettati e convertiti nelle tappe successive del cammino reazionale, mantenendo concentrazioni stazionarie intracellulari estremamente basse e rigorosamente controllate. Quando la velocità di utilizzo e di biotrasformazione di un intermedio diviene significativamente inferiore alla sua velocità di sintesi originaria, si verifica un fenomeno di congestione biochimica che rompe l'equilibrio omeostatico. L'incremento patologico e non regolato di tali intermedi molecolari può esercitare un effetto citotossico diretto e multisistemico. A livello cellulare, concentrazioni sovralfisiologiche di questi composti possono alterare drammaticamente l'osmolarità citoplasmatica, inducendo rigonfiamento cellulare, oppure promuovere la formazione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, scatenando severi fenomeni di stress ossidativo e perossidazione lipidica. Dal punto di vista ultrastrutturale, l'accumulo cronico tende a compromettere l'integrità e la permeabilità delle membrane organellari, in particolar modo a livello lisosomiale, dove il sovraccarico di substrati non degradati tipico delle tesaurismosi induce la rottura dell'organello e il conseguente rilascio di idrolasi acide nel citosol, o a livello mitocondriale, dove altera il potenziale di membrana e blocca la catena di trasporto degli elettroni. Inoltre, l'elevata pressione cinetica esercitata dal substrato accumulato può deviare il flusso biochimico verso vie metaboliche secondarie o collaterali, le quali in condizioni normali risultano scarsamente attive o del tutto latenti. Questa deviazione metabolica forzata porta alla sintesi aberrante di cataboliti alternativi e molecole insolite, i quali presentano frequentemente spiccate proprietà tossiche, capaci di interferire con altri sistemi enzimatici o con i recettori di membrana, contribuendo in modo determinante ad aggravare e rendere eterogeneo il quadro fisiopatologico complessivo dell'organismo.⁶³

4.2 Accumulo di precursori tossici

Nell'ambito delle alterazioni del cammino biosintetico dell'eme, la riduzione dell'attività di uno degli enzimi della via metabolica determina un blocco flussale i cui effetti patologici sono prevalentemente riconducibili alla tossicità intrinseca dei metaboliti intermedi accumulati a monte del difetto. La disfunzione enzimatica non soltanto compromette la produzione finale di eme, ma scatena un meccanismo di retroazione positiva sul primo enzima della via, l'acido δ -aminolevulinico sintasi 1, che non essendo più inibito dal prodotto terminale incrementa la sintesi dei primi precursori della via, esacerbando la congestione biochimica. I principali intermedi responsabili delle manifestazioni cliniche acute e croniche, tipiche delle porfirie, sono l'acido δ -aminolevulinico (5-ALA), il porfobilinogeno (PBG) e i successivi macrocicli porfirinici.⁶⁴ L'acido δ -aminolevulinico e il porfobilinogeno sono precursori lineari e idrosolubili che si accumulano massivamente nel citosol e nei liquidi biologici in seguito al deficit di enzimi successivi nella cascata, come la PBG deaminasi

o l'acido delta-aminolevulinico deidratasi. Dal punto di vista fisiopatologico, l'accumulo dell'acido δ -aminolevulinico è considerato il principale responsabile della neurotossicità che caratterizza i deficit acuti, a causa della sua spiccata analogia strutturale con l'acido γ -aminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. L'acido delta-aminolevulinico deidratasi agisce come un agonista parziale o antagonista sui recettori a livello delle sinapsi neuronali, interferendo con la normale neurotrasmissione e inducendo fenomeni di eccitotossicità, alterazioni del potenziale di membrana e disfunzione autonoma. Inoltre, l'acido delta-aminolevulinico deidratasi subisce processi di auto-ossidazione intracellulare metallo-catalizzata, generando anioni superossido, perossido d'idrogeno e radicali idrossilici, i quali promuovono il danno ossidativo alle strutture proteiche sinaptiche, la perossidazione dei lipidi di membrana dei neuroni e l'esaurimento delle riserve endogene di glutathione ridotto. Il porfobilinogeno, sebbene storicamente considerato meno tossico rispetto all'acido delta-aminolevulinico deidratasi, contribuisce in sinergia alle alterazioni bioenergetiche cellulari e al danno neuronale periferico e centrale, manifestandosi clinicamente con le caratteristiche crisi neuro viscerali acute, dolori addominali intensi, neuropatia motoria e disturbi psichiatrici.⁶⁵ A valle della sintesi del porfobilinogeno, il blocco delle tappe successive della via biosintetica determina l'accumulo di intermedi a struttura macrociclica chiusa, noti come porfirinogeni, i quali vengono instabilmente secreti dalla cellula e vanno incontro ad una rapida e spontanea ossidazione non enzimatica a porfirine come l'uroporfirina, la coproporfirina e la protoporfirina IX. A differenza dei precursori lineari, le porfirine sono molecole fortemente idrofobiche e dotate di spiccate proprietà fototossiche a causa della loro estesa struttura elettronica coniugata a elettroni. Quando questi macrocicli si accumulano nei tessuti periferici, in particolare nel derma e nei capillari cutanei, l'esposizione alle radiazioni luminose dello spettro visibile, specificamente intorno alla banda di Soret, circa 400 nm, ne provoca l'eccitazione elettronica a uno stato di singoletto a vita breve e successivamente a uno stato di tripletto a vita più lunga. Il trasferimento di energia da queste porfirine eccitate all'ossigeno molecolare fondamentale genera ossigeno singoletto, una specie reattiva dell'ossigeno estremamente citotossica. L'ossigeno singoletto e i radicali liberi secondari bersagliano immediatamente le membrane dei lisosomi cutanei, causandone la destabilizzazione e il conseguente rilascio massivo di enzimi idrolitici nel citoplasma. Questo evento innesca una severa cascata infiammatoria locale, caratterizzata da degranolazione dei mastociti, attivazione del sistema del complemento e infiltrazione neutrofila, che clinicamente si traduce in fragilità cutanea, formazione di bolle, ulcerazioni, eritema doloroso e successiva cicatrizzazione mutilante nelle aree foto esposte.⁶⁶

4.3 Meccanismi del danno neurologico

La compromissione del sistema nervoso rappresenta l'elemento clinico e fisiopatologico più critico e invalidante derivante dalle alterazioni della via biosintetica dell'eme, in particolare durante le manifestazioni acute della malattia, configurandosi come una complessa interazione tra la citotossicità diretta indotta dai precursori metabolici accumulati e il deficit funzionale dell'eme nei tessuti neuronali.⁶⁷ (Figura 7)

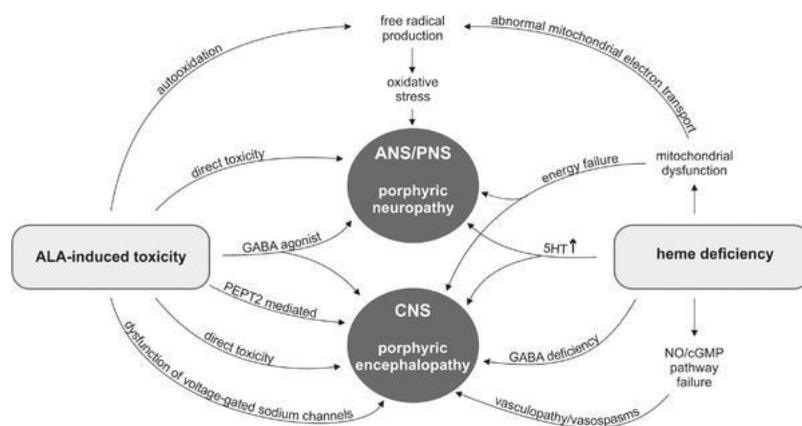


Figura 7: Panoramica dei principali meccanismi fisiopatologici implicati nella neurotossicità delle porfirie acute, con particolare focus sulla tossicità indotta da ALA e sulla carenza di eme.¹²⁴

Il sistema nervoso, a causa della sua elevata dipendenza dal metabolismo ossidativo e della sua peculiare organizzazione recettoriale, si dimostra estremamente suscettibile a queste perturbazioni biochimiche, che si riflettono in una diffusa compromissione delle componenti centrale, periferica e autonoma. Il fulcro della neurotossicità centrale e periferica risiede primariamente nell'azione lesiva diretta dell'acido δ -aminolevulinico, la cui concentrazione plasmatica e liquorale aumenta in modo esponenziale a causa del blocco enzimatico e della concomitante induzione trascrizionale dell'enzima limitante **5-aminolevulinato sintasi 1**. L'omologia strutturale tra l'acido δ -aminolevulinico e l'acido γ -aminobutirrico (GABA) consente a questo precursore di legarsi in modo competitivo e con elevata affinità ai recettori posti sulle membrane post-sinaptiche dei neuroni, determinando un'azione di agonismo parziale o di antagonismo che destabilizza il fine equilibrio tra i sistemi neurotrasmettitoriali inibitori ed eccitatori. La conseguente alterazione dei flussi ionici transmembrana compromette la stabilità elettrica neuronale, favorendo l'insorgenza di fenomeni di eccitotossicità mediati dal rilascio incontrollato di aminoacidi eccitatori come il glutammato. Parallelamente all'interferenza recettoriale, l'acido δ -aminolevulinico intracellulare partecipa

attivamente a reazioni di auto-ossidazione catalizzate da metalli di transizione come il ferro ferroso, portando alla generazione massiva di anioni superossido e radicali idrossilici che superano le esigue difese antiossidanti della cellula neuronale. Lo stress ossidativo che ne consegue bersaglia i lipidi strutturali delle membrane sinaptiche, alterandone la fluidità, e induce la frammentazione del DNA mitocondriale, un danno ulteriormente aggravato dalla contestuale carenza di eme, che impedisce la corretta sintesi dei citocromi respiratori e della catena di trasporto degli elettroni, determinando un severo deficit nella produzione di ATP e conducendo il neurone verso vie di segnalazione apoptotiche.⁶⁸ L'iperattività del sistema nervoso autonomo costituisce una delle manifestazioni più precoci e costanti di questo insulto neurologico, sostenuta da un duplice meccanismo che prevede sia il danno assonale diretto a carico delle fibre nervose simpatiche e parasimpatiche, sia l'interferenza biochimica dell'acido δ -aminolevulinico nella neurotrasmissione gangliare. La selettiva vulnerabilità delle vie autonome determina un marcato squilibrio con una prevalenza della stimolazione simpatica, legata ad un aumento del rilascio e ad una ridotta ricaptazione delle catecolamine periferiche. A livello clinico e fisiopatologico, questa disautonomia si manifesta con una severa alterazione della motilità gastrointestinale, dove la perdita dell'innervazione mienterica intrinseca causa spasmi segmentari alternati a paralisi della muscolatura liscia, responsabili del dolore addominale acuto e dell'ileo paralitico. A livello cardiovascolare, l'iperattivazione simpatica e il contestuale danno ai barocettori si traducono in una persistente tachicardia sinusale e in picchi di ipertensione arteriosa sistemica, che aumentano significativamente il carico di lavoro cardiaco e il rischio di complicanze vascolari acute, mentre l'interferenza con i sistemi di regolazione centrali dell'ipotalamo può indurre una secrezione inappropriata di ormone antidiuretico, esacerbando il quadro clinico attraverso severe iponatremie da diluizione.⁶⁹ Il progressivo deterioramento delle strutture nervose periferiche si manifesta infine sotto forma di una polineuropatia prevalentemente motoria, a carattere assonale e simmetrico, che rappresenta la complicanza a lungo termine più temibile del quadro patologico. Il processo patologico primario non risiede nella demielinizzazione, bensì in una degenerazione assonale retrograda di tipo "dying-back", che colpisce inizialmente le porzioni distali delle fibre nervose per poi procedere in senso prossimale a causa della combinazione tra l'insulto ossidativo locale e l'incapacità del corpo cellulare del motoneurone di sostenere il trasporto assoplasmatico di organelli e proteine strutturali in regime di deficit energetico. La degenerazione colpisce selettivamente i grandi motoneuroni alfa, determinando una progressiva perdita delle unità motorie funzionanti che esordisce tipicamente a livello degli arti superiori per poi estendersi a quelli inferiori, manifestandosi con ipostenia profonda, flaccidità muscolare e progressiva areflessia. Nei casi più gravi, l'estensione prossimale della degenerazione assonale giunge a coinvolgere i nervi cranici e, in particolar modo, il nervo frenico e i nervi intercostali,

compromettendo l'innervazione del diaframma e della muscolatura respiratoria accessoria e conducendo a una progressiva insufficienza respiratoria acuta che richiede il supporto ventilatorio meccanico.⁷⁰

4.4 Meccanismi del danno cutaneo

Le manifestazioni cutanee associate alle alterazioni della via biosintetica dell'eme rappresentano un modello paradigmatico di fototossicità molecolare, in cui il danno tissutale è direttamente mediato dall'interazione tra radiazioni luminose esogene e intermedi metabolici endogeni. A differenza dei sintomi neurologici causati dai precursori lineari, la patogenesi delle lesioni dermiche risiede nell'accumulo sistemico di molecole a struttura macrociclica chiusa, ovvero le porfirine, derivanti dall'ossidazione spontanea dei porfirinogeni accumulatisi a monte del blocco enzimatico. La cute, in quanto organo di interfaccia con l'ambiente esterno, diventa il bersaglio d'elezione di una complessa cascata fotodinamica che converte l'energia luminosa in un insulto chimico distruttivo, compromettendo l'integrità cellulare e ultrastrutturale del derma e dell'epidermide. L'evento primario della fotosensibilità cutanea si consuma a livello dei capillari dermici e degli spazi intercellulari, dove le porfirine accumulate assorbono selettivamente l'energia radiante. La peculiare struttura chimica delle porfirine, caratterizzata da un anello macrociclico aromatico altamente coniugato con undici doppi legami alternati, conferisce a queste molecole una spiccata capacità di assorbimento della luce nello spettro del visibile e del vicino ultravioletto. Il picco massimo di assorbimento si colloca intorno ai 400 nm, una specifica regione spettrale nota come banda di Soret, sebbene siano presenti bande di assorbimento minori a lunghezze d'onda superiori, comprese tra i 500 e i 650 nm (Figura 8).

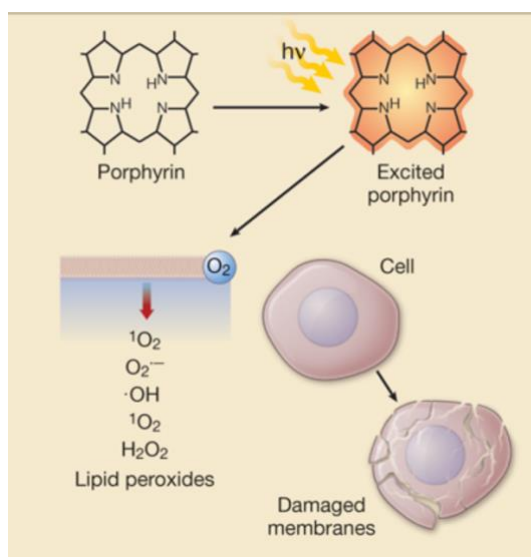


Figura 8: Meccanismo della fototossicità cutanea da porfirine.¹²⁵

Quando un fotone appartenente alla banda di Soret investe una molecola di porfirinogeno ossidata a porfirinica, gli elettroni del sistema coniugato transiscono verso un orbitale a maggiore energia, portando la molecola a uno stato eccitato di singoletto a vita breve. Da questo stato energetico instabile, la porfirina può subire un processo di inversione dello spin elettronico, definito conversione intersistema, che la conduce ad uno stato eccitato di tripletto, caratterizzato da una vita media significativamente più lunga e da un'elevata reattività chimica.⁷¹ È proprio dallo stato di tripletto che prende avvio la massiva generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), secondo un meccanismo fotodinamico classificato prevalentemente come reazione di Tipo II. In questo processo, la porfirina eccitata non reagisce direttamente con i substrati biologici, ma trasferisce la propria energia di eccitazione per collisione molecolare all'aria o all'ossigeno fondamentale disciolto nei tessuti, il quale si trova normalmente in uno stato fondamentale di tripletto. Questo trasferimento energetico converte l'ossigeno molecolare in ossigeno singoletto, un radicale non accoppiato altamente elettrofilo e dotato di una cinetica di reazione estremamente rapida. In misura minore, possono verificarsi anche reazioni di Tipo I, con trasferimento diretto di elettroni o idrogeno che porta alla formazione di anione superossido, perossido d'idrogeno e radicali idrossilici, a cui si somma il contributo pro-ossidante derivante dall'auto-ossidazione dell'acido -aminolevulinico plasmatico. La liberazione incontrollata di ossigeno singoletto e di altri radicali liberi scatena un danno ossidativo multisistemico che bersaglia in modo aspecifico le macromolecole cellulari circostanti. Il bersaglio primario di questo attacco chimico è rappresentato dai lipidi di membrana, ricchi di acidi grassi polinsaturi, i quali vanno incontro a una reazione a catena di perossidazione lipidica. La perdita dell'integrità strutturale delle membrane biologiche si manifesta in modo devastante a livello dei lisosomi dei cheratinociti e dei fibroblasti dermici. La perossidazione dei costituenti di membrana provoca la destabilizzazione lisosomiale, con la conseguente rottura dell'organello e il rilascio massivo di enzimi idrolitici e idrolasi acide direttamente nel citosol, avviando la digestione enzimatica della cellula stessa. Parallelamente, lo stress ossidativo induce un severo danno proteico, attraverso l'ossidazione degli aminoacidi aromatici e solforati, e promuove la frammentazione del DNA nucleare, bloccando i processi di replica e trascrizione cellulare.⁷² Il danno cellulare diretto e la necrosi dei cheratinociti e delle cellule endoteliali attivano una massiccia risposta infiammatoria locale e una severa alterazione vascolare. I frammenti cellulari e i ROS stimolano la degranolazione dei mastociti residenti nel derma, che rilasciano istamina, proteasi e mediatori chemiotattici. Questa ondata infiammatoria promuove l'attivazione della cascata del complemento e induce un'intensa infiltrazione neutrofila a livello della giunzione dermo-epidermica. I neutrofili reclutati liberano ulteriori enzimi litici e specie reattive, amplificando il danno tissutale. Dal punto di vista clinico e fisiopatologico, la distruzione

dell'endotelio dei capillari dermici e la fragilità della giunzione dermo-epidermica provocano la formazione di fessurazioni subepidermiche e la trasudazione di fluido, che si manifestano con la comparsa di bolle, vescicole ed erosioni cutanee nelle aree fotoesposte. La successiva guarigione di queste lesioni destruenti avviene attraverso processi di riparazione fibrotica non regolata, che conducono a esiti cicatriziali mutilanti, iperpigmentazione, ispessimento cutaneo cronico e fragilità cutanea persistente anche a seguito di traumi minimi.⁷³

4.5 Fattori scatenanti la porfiria

La transizione dalla condizione di portatore asintomatico alla manifestazione clinica acuta delle patologie della via biosintetica dell'eme è finemente regolata dall'interazione tra la predisposizione genetica e una serie di fattori esogeni ed endogeni. Il meccanismo fisiopatologico comune a tutti i fattori scatenanti risiede nella loro capacità di indurre una severa iperattivazione trascrizionale o un aumento dell'attività funzionale del primo enzima limitante della via mitocondriale, l'acido δ -aminolevulinico sintasi 1. In condizioni fisiologiche, questo enzima è sottoposto a un rigoroso controllo di retroazione negativa operato dal pool di eme libero intracellulare. Quando eventi ambientali, metabolici o farmacologici determinano un incremento della richiesta di eme o una sua accelerata degradazione, la concentrazione di questo coefficiente regolatorio si riduce drasticamente. La conseguente rimozione del feedback inibitorio sull'acido δ -aminolevulinico sintasi 1 ne scatena un'overespressione che, in presenza di un concomitante blocco enzimatico a valle, si traduce in un massivo e repentino accumulo dei metaboliti intermedi lineari tossici, l'acido δ -aminolevulinico e il porfobilinogeno, precipitando la crisi neuroviscerale acuta.⁷⁴ Tra i determinanti esogeni di maggiore rilevanza clinica spicca l'esposizione a specifiche classi di farmaci, universalmente noti come agenti porfirinogenici. Molte di queste molecole, tra cui si annoverano i barbiturici, gli anticonvulsivanti, i sulfonamidi e alcuni anestetici, agiscono come potenti induttori dei citocromi epatici appartenenti alla superfamiglia del citocromo P450 (CYP). La sintesi de novo di questi enzimi emoproteici richiede una massiccia quota di eme libero, che viene sottratta al pool regolatorio epatocitario. Il conseguente svuotamento del pool di eme rimuove la repressione trascrizionale su ALAS1, stimolando la produzione di precursori che l'enzima parzialmente deficitario a valle non è in grado di processare, scatenando così l'attacco acuto.

(Figura 9)⁷⁵. Un ruolo altrettanto cruciale è sostenuto dagli stati di digiuno prolungato e dalle restrizioni caloriche severe. A livello molecolare, la deprivazione di glucosio determina l'attivazione del coattivatore trascrizionale 1-alfa del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi nei tessuti epatici. PGC-1- α è un potente induttore della gluconeogenesi ma, contemporaneamente, agisce come attivatore diretto del promotore del gene codificante per l'acido δ -aminolevulinico sintasi 1. Pertanto,

i periodi di digiuno o le diete ipocaloriche sconsiderate agiscono sinergicamente nel promuovere l'espressione di questo enzima, spiegando l'elevata incidenza di crisi acute in contesti di stress metabolico o di ridotto introito di carboidrati.

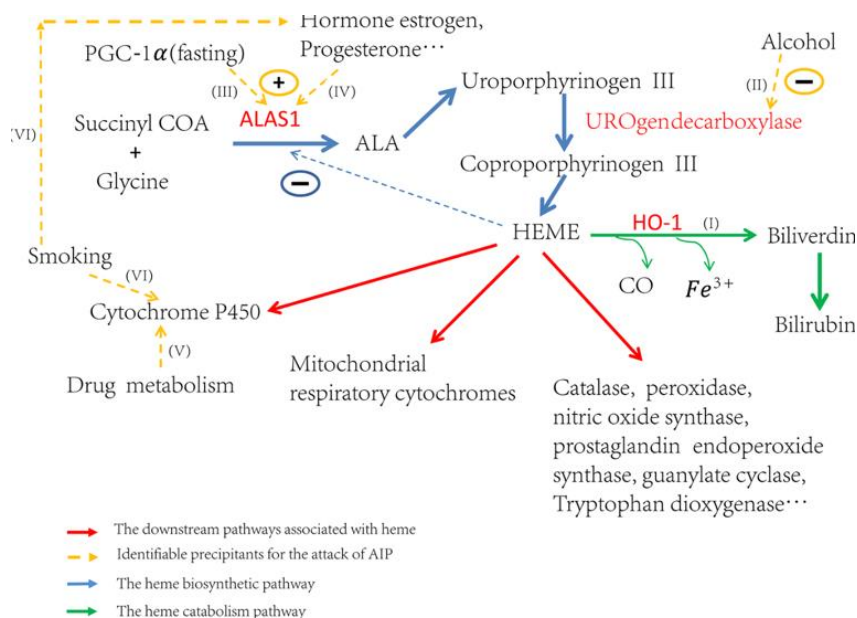


Figura 9: Schema metabolico della regolazione dell'eme e dei fattori scatenanti la porfiria acuta intermittente. ¹²⁶

In aggiunta, anche l'assunzione di alcol rappresenta un ulteriore e frequente fattore precipitante, caratterizzato da un meccanismo patogenetico multifattoriale. L'etanolo induce direttamente l'espressione di specifiche isoforme del citocromo P450, in particolare il CYP2E1, accelerando il consumo di eme epatica. Inoltre, il metabolismo ossidativo dell'alcol genera elevati livelli di stress ossidativo e produce acetaldeide, un composto in grado di inattivare direttamente per via chimica alcuni degli enzimi della via biosintetica dell'eme, esacerbando localmente il blocco metabolico.⁷⁶ Lo stress psicofisico, i traumi e gli interventi chirurgici contribuiscono all'insorgenza delle crisi attraverso la massiccia attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'aumento sistemico dei livelli di glucocorticoidi e la liberazione di catecolamine stimolano le vie di segnalazione intracellulari che convergono sull'attivazione trascrizionale di del gene codificante l'acido δ -aminolevulinico sintasi 1. Questo stato neuroendocrino altera profondamente l'omeostasi metabolica epatica, abbassando la soglia di tolleranza dell'organismo verso gli intermedi tossici. Le fluttuazioni degli ormoni steroidei endogeni, in modo specifico il progesterone e i suoi metaboliti, giustificano la marcata prevalenza delle manifestazioni acute nel sesso femminile durante il periodo di massima fertilità. Il progesterone agisce sia come induttore diretto upregolazione di acido δ -aminolevulinico sintasi 1, sia attraverso la stimolazione del sistema dei citocromi epatici deputati al suo stesso catabolismo. Questa ciclicità ormonale spiega la ricorrenza tipica degli attacchi porfirici durante la fase luteinica del ciclo

mestruale e la suscettibilità legata all'utilizzo di estroprogestinici esogeni o durante le prime fasi della gravidanza.⁷⁷ Infine, le infezioni acute e i processi infiammatori sistemici rappresentano potenti stimoli per la sintesi dei precursori tossici. La massiva liberazione di citochine pro-infiammatorie, quali l'interleuchina-1 (IL-1), l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-), attiva la risposta di fase acuta epatica. Questo processo si associa frequentemente a un incremento dell'espressione dell'eme ossigenasi 1 (HO-1), l'enzima deputato al catabolismo dell'eme. L'accelerata degradazione dell'eme indotta dall'infiammazione priva la cellula del suo principale repressore metabolico, lasciando la via libera a un'induzione incontrollata di **5-aminolevulinato sintasi 1** e alla conseguente escalation dei metaboliti patogenetici.⁷⁸

CAPITOLO 5. MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il quadro clinico che caratterizza la patologia in esame si contraddistingue per una spiccata complessità e per un coinvolgimento multisistemico, all'interno del quale le manifestazioni a carico del sistema nervoso rivestono un ruolo di primaria importanza. L'interessamento neurologico non rappresenta soltanto una complicanza tardiva, ma si configura frequentemente come uno degli elementi cardine per la diagnosi differenziale e per la valutazione prognostica complessiva del paziente. L'eziopatogenesi di tali manifestazioni è intimamente legata ai meccanismi fisiopatologici sistemici della malattia, i quali determinano un insulto continuo, sia di natura metabolica sia vascolare, alle strutture neuronali e gliali. La vulnerabilità del tessuto nervoso si esprime attraverso una vasta gamma di sintomi e segni clinici, che possono interessare in modo isolato o combinato il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso periferico e il sistema nervoso autonomo. Comprendere nel dettaglio l'evoluzione e le caratteristiche intrinseche di tali alterazioni è indispensabile per impostare un approccio terapeutico tempestivo e mirato, volto a prevenire la progressione verso deficit funzionali irreversibili.⁷⁹

5.1 Manifestazioni neurologiche

Le complicanze neurologiche colpiscono una percentuale significativa di pazienti e si manifestano con una notevole eterogeneità clinica, variando da deficit sensitivi sfumati a quadri drammatici di insufficienza motoria o di alterazione dello stato di coscienza. La neurotossicità e il danno strutturale sottostanti riconoscono un'origine multifattoriale, dove l'accumulo di metaboliti tossici, l'ipossia tessutale dovuta a microangiopatie e l'induzione di fenomeni infiammatori locali cooperano nel compromettere l'integrità cellulare. L'ampia variabilità interindividuale nella presentazione dei sintomi impone un'analisi rigorosa e dettagliata delle singole espressioni cliniche, le quali vengono classicamente suddivise in base al distretto anatomico e funzionale prevalentemente colpito.⁸⁰

5.1.1 Neuropatie

Le neuropatie periferiche si manifestano come la complicanza neurologica di più frequente riscontro e a insorgenza più precoce nel corso della patologia. Sotto il profilo anatomo-patologico, l'insulto lesivo si concentra elettivamente a livello delle strutture assonali e delle cellule di Schwann, determinando l'instaurarsi di processi di degenerazione assonale progressiva o di demielinizzazione segmentaria. La patogenesi di tale danno d'organo è intimamente connessa a un severo deficit energetico cellulare e a uno stato di stress ossidativo marcato, fenomeni che colpiscono in via

preferenziale e con maggiore severità i neuroni caratterizzati da prolungamenti assonali più lunghi, fornendo così la spiegazione molecolare e anatomica per la tipica progressione centripeta della sintomatologia clinica. Dal punto di vista clinico, la modalità di presentazione prevalente è rappresentata dalla polineuropatia simmetrica distale, il cui esordio si manifesta in modo subdolo e insidioso, localizzandosi inizialmente a livello delle regioni plantari e delle dita dei piedi. Da questa sede, i deficit tendono a risalire gradualmente lungo gli arti inferiori per andare a interessare, soltanto in una fase successiva, i distretti distali degli arti superiori, delineando la classica distribuzione spaziale simmetrica definita a calza e a guanto. Le manifestazioni sintomatologiche di natura sensitiva si dividono rigorosamente in espressioni positive e negative. I sintomi positivi traggono origine da uno stato di ipereccitabilità delle fibre nervose danneggiate o dei processi neuronali rigenerati in modo aberrante, inducendo nel paziente la percezione di parestesie persistenti, descritte come formicolii o sensazioni di intorpidimento indifferenziato, disestesie fastidiose evocate anche dal minimo contatto con gli indumenti e un dolore neuropatico cronico. Quest'ultimo si caratterizza per una natura tipicamente urente, lancinante o simile a una scarica elettrica, e subisce frequentemente un'esacerbamento durante le ore notturne, compromettendo in modo grave i ritmi circadiani e il ciclo sonno-veglia. Al contrario, i sintomi negativi derivano direttamente dalla perdita funzionale e dalla progressiva interruzione delle fibre nervose. Nello specifico, il coinvolgimento delle fibre di piccolo calibro, quali le fibre A-delta e le fibre C, determina una compromissione della sensibilità termica e dolorifica, esponendo il soggetto al rischio critico di sviluppare lesioni cutanee, traumatismi o ulcerazioni profonde in modo del tutto inosservato. L'interessamento concomitante o successivo delle fibre di grosso calibro, segnatamente le A-alpha e le A-beta, va invece a inficiare la sensibilità tattile epicritica, la sensibilità vibratoria o pallestesia e la componente propriocettiva o cinestesia, alterando significativamente la capacità di percepire la posizione del proprio corpo e degli arti nello spazio. Nelle fasi più avanzate e severe della patologia, il processo degenerativo estende il proprio raggio d'azione alle fibre motorie extrafusali, determinando la comparsa di un'ipostenia distale. Tale deficit motorio si manifesta inizialmente con una marcata difficoltà nella dorsiflessione del piede, che impone al paziente un'andatura di tipo steppante. In sede di esame obiettivo, il quadro è completato dal riscontro di ipotrofia a carico dei piccoli muscoli del piede e della loggia antero-laterale della gamba, a cui si associa una progressiva riduzione fino alla totale abolizione dei riflessi osteotendinei, con particolare riferimento al riflesso achilleo e a quello patellare. Un capitolo di fondamentale rilevanza scientifica e clinica è costituito dalla neuropatia autonoma o vegetativa, espressione diretta del danno strutturale a carico delle fibre nervose amieliniche deputate al controllo e alla regolazione delle funzioni viscerali involontarie. Le manifestazioni cliniche che ne derivano sono molteplici, sistemiche e fortemente invalidanti per il paziente. A livello dell'apparato cardiovascolare, si osserva

una marcata perdita della normale variabilità della frequenza cardiaca, indice di denervazione autonoma, associata all'insorgenza di ipotensione ortostatica. Quest'ultima è causata dalla mancata attivazione della vasocostrizione riflessa mediata dai barocettori durante il passaggio dalla posizione clinostatica a quella ortostatica, determinando la comparsa frequente di vertigini, lipotimie o sincopi. Nel distretto gastroenterico, le alterazioni della motilità d'organo si traducono in un quadro di gastroparesi, caratterizzato da un severo ritardo dello svuotamento gastrico che si manifesta con nausea, vomito post-prandiale e precoce senso di sazietà, a cui si affianca una marcata alterazione dell'alvo che oscilla tra una stipsi ostinata e una diarrea prevalentemente notturna. Infine, l'interessamento dell'apparato uro-genitale si estrinseca mediante lo sviluppo di una vescica neurogena, condizione contrassegnata da uno svuotamento incompleto del detrusore, ritenzione urinaria cronica e una conseguente aumentata suscettibilità alle infezioni ricorrenti delle vie urinarie, quadro che si completa con la comparsa di disfunzioni erettili nel sesso maschile e di secchezza vaginale in quello femminile.⁸¹

5.1.2 Convulsioni

Le convulsioni e le crisi epilettiche rappresentano l'espressione clinica di una grave e transitoria disfunzione cerebrale, determinata dalla scarica ipersincrona e parossistica di una popolazione di neuroni della corteccia cerebrale. All'interno del contesto clinico della patologia, la comparsa di fenomeni convulsivi indica un coinvolgimento acuto o severo del sistema nervoso centrale, configurandosi come un'emergenza medica che richiede un inquadramento diagnostico e terapeutico immediato. I meccanismi fisiopatologici responsabili dell'abbassamento della soglia convulsivogena sono molteplici e complessi. Da un lato, l'accumulo sistemico e cerebrale di composti neurotossici interferisce direttamente con l'omeostasi neurochimica, alterando il delicato equilibrio tra i sistemi neurotrasmettitoriali inibitori, principalmente mediati dall'acido γ -amminobutirrico (GABA), e quelli eccitatori, dipendenti dal glutammato. Dall'altro lato, le alterazioni della permeabilità della barriera emato-encefalica, lo sviluppo di edema cerebrale localizzato o diffuso e l'insorgenza di microinfarti corticali su base ischemica o trombotica cooperano nel creare veri e propri focolari di ipereccitabilità neuronale. A tali fattori si aggiungono gli squilibri idroelettrolitici acuti, quali l'iponatremia, l'ipernatremia o l'ipocalcemia, i quali modificano il potenziale di membrana a riposo dei neuroni, facilitando la genesi di potenziali d'azione ripetitivi e sincroni.⁸² La presentazione clinica delle manifestazioni critiche può variare considerevolmente in base alla localizzazione anatomica del focus epilettogeno originario e alla successiva modalità di propagazione della scarica elettrica all'interno del parenchima cerebrale. Le crisi a esordio focale traggono origine da un'area circoscritta di un singolo emisfero cerebrale e possono manifestarsi inizialmente come crisi focali

consapevoli, in cui il paziente avverte sintomi motori, quali clonie localizzate a un singolo arto o a un emisoma, oppure alterazioni sensitive, autonome o psichiche, senza che si verifichi una perdita di contatto con l'ambiente circostante. Qualora la scarica elettrica vada a interessare le strutture del sistema limbico o si diffonda bilateralmente, si configurano le crisi focali con compromissione della consapevolezza, clinicamente contrassegnate da uno stato di confusione transitoria, sguardo fisso e automatismi motori orofacciali o manuali. Al contrario, le crisi a esordio generalizzato coinvolgono simultaneamente entrambi gli emisferi cerebrali fin dalle fasi iniziali dell'evento. La forma fenotipica più drammatica e comune è rappresentata dalla crisi tonico-clonica, storicamente denominata grande male, la quale si articola in una fase tonica iniziale, della durata di pochi secondi, caratterizzata da perdita improvvisa di coscienza, caduta a terra, irrigidimento generalizzato della muscolatura scheletrica, apnea con possibile cianosi e morso laterale della lingua. A questa fa seguito la fase clonica, contrassegnata da scosse muscolari bilaterali, ritmiche e sincrone, spesso accompagnate da scialorrea e perdita di controllo degli sfinteri, per poi esitare in una fase post-critica o stuporosa, definita da coma flaccido, respiro stertoroso e una successiva lenta ripresa della coscienza che lascia il paziente in uno stato di profonda astenia, cefalea e mialgia diffusa.⁸³ Il riscontro di un qualsiasi episodio convulsivo impone l'esecuzione immediata di un elettroencefalogramma al fine di registrare l'attività elettrica cerebrale e identificare le specifiche anomalie parossistiche focali o generalizzate. Contestualmente, le indagini di neuroimaging strutturale, quali la tomografia computerizzata o, preferibilmente per la superiore risoluzione di contrasto, la risonanza magnetica nucleare dell'encefalo, risultano indispensabili per escludere lesioni strutturali acute o alterazioni pregresse del parenchima. La gestione terapeutica d'urgenza deve focalizzarsi sulla stabilizzazione dei parametri vitali e sull'arresto immediato della crisi tramite l'infusione endovenosa di benzodiazepine, farmaci di prima scelta per il loro rapido effetto modulatore positivo sui recettori GABA-A. A tale intervento segue l'introduzione mirata di farmaci antiepilettici a lungo termine e la contemporanea e rigorosa correzione dei fattori metabolici, elettrolitici o vascolari che hanno agito da elementi scatenanti.⁸⁴

5.1.3 Paralisi

Il deficit della funzione motoria volontaria, classificabile come totale, plegia, o parziale, paresi, rappresenta l'espressione di un danno neurologico strutturale a carico delle vie deputate alla pianificazione ed esecuzione del movimento. La semiologia clinica distingue fundamentalmente due quadri principali in base alla localizzazione anatomica della lesione. La sindrome del primo motoneurone, o centrale, deriva da un danno alla corteccia motoria o al fascicolo corticospinale, tipicamente causato da eventi cerebrovascolari o demielinizzanti; essa si manifesta con paralisi spastica, ipertonia elastica, iperreflessia profonda e la comparsa del segno patognomonico di

Babinski. Al contrario, la sindrome del secondo motoneurone, o periferica, consegue a lesioni dei nuclei motori del tronco encefalico, delle corna anteriori midollari o dei nervi periferici; il quadro clinico è caratterizzato da paralisi flaccida, ipotonia, areflessia, fascicolazioni e da una precoce atrofia muscolare da denervazione. L'orientamento topografico del deficit permette una precisa localizzazione lesionale. L'emiplegia riflette un danno emisferico cerebrale controlaterale, la paraplegia indica una compromissione midollare dorsale o lombare, mentre la tetraplegia, che coinvolge tutti e quattro gli arti, è secondaria a lesioni cervicali o a poliradicoloneuropatie acute. Di particolare gravità è il coinvolgimento dei nervi cranici. La compromissione dei nervi oculomotori provoca diplopia e ptosi, quella del nervo facciale determina la paralisi della muscolatura mimica con lagoftalmo, mentre la lesione dei nervi bulbari altera la funzionalità di faringe, laringe e lingua, causando disartria e una severa disfagia, quest'ultima associata al rischio critico di complicanze polmonari *ab ingestis*. La gestione terapeutica di tali condizioni impone un approccio multidisciplinare tempestivo. Alla terapia farmacologica eziologica e sintomatica, orientata al controllo della spasticità tramite miorilassanti o tossina botulinica, si deve necessariamente affiancare una riabilitazione neuromotoria precoce, fondamentale per prevenire rigidità articolari stabili e per promuovere i processi di plasticità neuronale funzionali al recupero.⁸⁵

5.2 Manifestazioni Gastrointestinali

L'apparato gastrointestinale rappresenta uno dei distretti maggiormente colpiti nel corso della patologia in esame, manifestando alterazioni funzionali e strutturali che incidono significativamente sulla morbilità complessiva del paziente. La fisiopatologia di tali manifestazioni riconosce un'origine multifattoriale, in cui il danno neurologico a carico del sistema nervoso enterico e la disfunzione del sistema nervoso autonomo si sommano a insulti di natura metabolica, vascolare o infiammatoria locale. L'integrità della motilità e della secrezione digestiva risulta alterata a più livelli, determinando una costellazione di sintomi che spesso si presentano in combinazione e con intensità variabile. L'analisi dettagliata di queste manifestazioni è di fondamentale importanza, in quanto la severità dei sintomi gastroenterici non solo compromette lo stato nutrizionale e l'idratazione del soggetto, ma può anche alterare in modo critico la farmacocinetica e l'assorbimento dei presidi terapeutici somministrati per via orale, complicando ulteriormente la gestione clinica del paziente.⁸⁶

5.2.1 Dolore addominale

Il dolore addominale costituisce il sintomo gastroenterico di più frequente riscontro e, in molti casi, rappresenta il motivo principale che induce il paziente a consultare il medico, configurandosi talvolta come un vero e proprio quadro di addome acuto medico. Dal punto di vista eziopatogenetico,

la genesi del dolore è legata sia a fenomeni di dismotilità ipertonica o spastica della muscolatura liscia intestinale, sia a insulti ischemici transitori a carico della microcircolazione mesenterica, indotti dalle alterazioni vascolari sistemiche. A queste componenti si associa frequentemente una componente di dolore neuropatico viscerale, causata dalla degenerazione delle fibre sensitive afferenti che trasmettono i segnali dai recettori da stiramento e chimici della parete intestinale al sistema nervoso centrale. Sotto il profilo clinico, il dolore si manifesta prevalentemente con caratteristiche di tipo colico, contrassegnato da parossismi di intensità severa alternati a fasi di parziale remissione, sebbene non sia rara la descrizione di un dolore sordo, gravativo e diffuso a tutti i quadranti addominali. La localizzazione è spesso scarsamente definibile dal paziente, riflettendo la natura della sensibilità viscerale, anche se si osserva una relativa prevalenza nelle regioni periombelicale e nei quadranti inferiori. All'esame obiettivo, l'addome può presentarsi meteorico e diffusamente dolente alla palpazione superficiale e profonda, ma tipicamente non si associano i segni di peritonismo o di difesa muscolare contrattuale di un addome acuto chirurgico, elemento cruciale per evitare interventi laparotomici incongrui. La gestione di questa manifestazione richiede un approccio terapeutico mirato che combini l'impiego di farmaci antispastici e analgesici, con una preferenza per i composti che non deprimono ulteriormente la motilità intestinale, al fine di non esacerbare le complicanze ostruttive concomitanti.⁸⁵

5.2.2 Nausea

La nausea è un sintomo altamente invalidante che riflette una profonda alterazione dell'attività elettrica gastrica e dei meccanismi di coordinazione motoria gastroduodenale. La patogenesi di questa manifestazione è intimamente connessa allo sviluppo di una gastroparesi su base neuropatica, in cui il danno selettivo alle fibre vagali e alle cellule interstiziali di Cajal determina una perdita del normale ritmo elettrico gastrico e l'insorgenza di tachigastria o bradigastria. Ciò comporta un ritardo significativo nello svuotamento del contenuto gastrico verso il duodeno, inducendo una distensione antrale prolungata che stimola costantemente i meccanocettori della parete dello stomaco. Al contempo, l'accumulo sistemico di metaboliti tossici o le alterazioni biochimiche indotte dalla patologia agiscono a livello centrale, attivando direttamente i chemiocettori situati nell'area postrema del pavimento del quarto ventricolo, una struttura cerebrale parzialmente priva di barriera emato-encefalica ed estremamente sensibile alle variazioni chimiche del torrente ematico. Dal punto di vista clinico, la nausea si presenta come una sensazione persistente di malessere epigastrico, frequentemente accentuata dal risveglio o dall'assunzione di cibo, e si associa costantemente a manifestazioni di iperattivazione riflessa del sistema nervoso autonomo, quali scialorrea profusa, diaforesi, pallore cutaneo e tachicardia. La persistenza del sintomo compromette gravemente l'introito

calorico e idrico del paziente, favorendo lo sviluppo di uno stato di malnutrizione calorico-proteica e di disidratazione e richiedendo l'impiego razionale di farmaci procinetici o di antagonisti recettoriali specifici a livello centrale.⁸⁶

5.2.3 Vomito

Il vomito rappresenta l'evoluzione clinica e l'atto riflesso coordinato che spesso consegue alla nausea persistente, comportando l'espulsione rapida e forzata del contenuto gastrico attraverso la cavità orale. Questo fenomeno è governato dal centro del vomito localizzato nel bulbo, il quale integra i segnali afferenti provenienti sia dai meccanocettori e chemiocettori periferici gastrici, sia dall'area postrema stimolata dai composti neurotossici circolanti. La disfunzione motoria caratteristica della patologia, contrassegnata da un pilorospasmo riflesso e da una contemporanea atonia del corpo gastrico, crea le condizioni meccaniche ideali per l'esplicarsi del riflesso, il quale richiede la contrazione sincrona dei muscoli addominali e del diaframma associata al rilassamento dello sfintere esofageo inferiore. Clinicamente, il vomito può presentarsi con modalità differenti, variando da episodi sporadici post-prandiali tardivi, tipici della ritenzione gastrica grave, a episodi ripetuti a digiuno, caratterizzati da materiale prevalentemente mucoso o biliare. Le conseguenze fisiopatologiche del vomito ripetuto sono severe e richiedono un monitoraggio clinico e laboratoristico stringente, poiché la perdita ripetuta di succo gastrico, ricco in acido cloridrico e potassio, determina l'insorgenza di alcalosi metabolica ipoclemica e ipokaliemia, squilibri elettrolitici che possono a loro volta abbassare la soglia convulsivogena e indurre aritmie cardiache. Inoltre, nei pazienti con concomitante compromissione dei riflessi protettivi delle vie aeree o paralisi dei nervi bulbari, il vomito incrementa in modo esponenziale il rischio di aspirazione polmonare, rendendo imperativa l'adozione di misure terapeutiche antiemetiche tempestive per via parenterale e il ripristino della volemia e dell'equilibrio idroelettrolitico.⁸⁵

5.2.4 Stipsi

La stipsi costituisce una manifestazione cronica e pervasiva, la cui prevalenza aumenta significativamente con il progredire della malattia. L'architettura eziopatogenetica della stipsi riconosce come fattore primario la neuropatia enterica, che colpisce sia il plesso sottomucoso di Meissner, deputato al controllo della secrezione e del flusso ematico locale, sia il plesso mienterico di Auerbach, responsabile della coordinazione motoria della muscolatura liscia. Il danno a carico di queste strutture nervose determina un rallentamento marcato del transito colico, dovuto alla perdita delle contrazioni peristaltiche propagate ad alta ampiezza e all'instaurarsi di un'attività motoria disorganizzata o del tutto assente. A questo deficit neurogeno si sommano fattori secondari ma

rilevanti, quali la disidratazione sistemica conseguente al vomito, che promuove un riassorbimento eccessivo di acqua a livello del colon distale, e l'ipostenia della muscolatura addominale, che compromette l'efficacia del ponzamento durante l'atto defecatorio. Sotto il profilo clinico, la stipsi si manifesta con una riduzione della frequenza delle evacuazioni, spesso inferiore a tre episodi settimanali, emissione di feci di consistenza aumentata o caprine, e una persistente sensazione di evacuazione incompleta o di ostruzione ano-rettale. Nelle forme più avanzate, il ristagno prolungato del materiale fecale può esitare nella formazione di fecalomi voluminosi, responsabili di fenomeni occlusivi o subocclusivi meccanici, o determinare una diarrea paradossa da irritazione della mucosa colica. La gestione terapeutica della stipsi in questo contesto patologico deve evitare l'uso indiscriminato di lassativi irritanti o antrachinonici, che potrebbero peggiorare il danno neuronale enterico, orientandosi preferenzialmente verso l'impiego di lassativi osmotici non assorbibili o di agenti procinetici mirati a stimolare i recettori serotoninergici intestinali.⁸⁷

5.3 Manifestazioni psichiatriche

La complessità fenomenologica della patologia delle porfirie si estende oltre i confini dei deficit neurologici strutturali e delle alterazioni viscerali, manifestandosi con una marcata incidenza di disturbi dello spettro psichiatrico. Queste manifestazioni non devono essere interpretate esclusivamente come una reazione psicogena secondaria alla natura cronica e invalidante della malattia, bensì come l'espressione diretta di alterazioni biochimiche e strutturali a carico del sistema nervoso centrale. La fisiopatologia sottesa riconosce un'origine organica multifattoriale, in cui la neurotossicità indotta dall'accumulo di metaboliti intermedi, il danno microvascolare corticale e sottocorticale e la conseguente alterazione della plasticità sinaptica cooperano nel destabilizzare l'omeostasi dei principali sistemi neurotrasmettitoriali. La compromissione selettiva delle vie monoaminergiche, in particolare dei circuiti serotoninergici, noradrenergici e dopaminergici, unita a fenomeni di neuroinfiammazione mediati dall'attivazione microgliale, costituisce il substrato neurobiologico che giustifica l'ampia variabilità e la severità dei sintomi psichiatrici osservati. La comprensione di tali meccanismi assume una rilevanza critica in ambito farmacoterapeutico, poiché la coesistenza di disturbi psichiatrici non solo aggrava la prognosi complessiva, ma impone una gestione complessa delle potenziali interazioni farmacofarmacologiche tra i presidi impiegati per la patologia sistemica e le molecole psicotrope.⁸⁸

5.3.1 Ansia

I disturbi d'ansia rappresentano una delle manifestazioni psichiatriche più precoci e pervasive, manifestandosi frequentemente sia nelle fasi prodromiche sia in concomitanza con le riacutizzazioni

cliniche della malattia. Sotto il profilo molecolare, lo stato ansioso è strettamente correlato a una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e a un'alterazione della trasmissione gabaergica e noradrenergica a livello del sistema limbico, con particolare coinvolgimento del complesso amigdaloideo. L'accumulo di intermedi metabolici tossici esercita un effetto modulatore negativo sui recettori GABA-A, riducendo la corrente inibitoria del cloro e determinando uno stato di ipereccitabilità neuronale che si traduce clinicamente in una persistente sensazione di apprensione e vulnerabilità. La presentazione clinica spazia da un'ansia generalizzata e costante, caratterizzata da ipervigilanza, irritabilità e rimuginio cognitivo, fino a episodi parossistici acuti assimilabili al disturbo di panico. A questa sintomatologia psichica si associa invariabilmente un marcato correlato somatico dovuto all'iperattivazione del sistema nervoso simpatico, che si esprime mediante tachicardia, palpitazioni, tremori distali, dispnea psicogena e diaforesi. In sede di impostazione terapeutica, la scelta del trattamento richiede estrema cautela da parte del farmacologo e del clinico. L'impiego a breve termine delle benzodiazepine deve essere attentamente monitorato per evitare fenomeni di tolleranza, dipendenza o eccessiva sedazione, mentre l'introduzione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) deve tenere conto del tempo di latenza dell'effetto terapeutico e del potenziale rischio di induzione di sindrome serotoninergica in caso di co-somministrazioni incongrue.⁸⁵

5.3.2 Depressione

La depressione del tono dell'umore costituisce un elemento clinico di notevole gravità che influenza negativamente l'aderenza terapeutica e la qualità della vita del paziente, configurandosi come un fattore prognostico sfavorevole. Dal punto di vista eziopatogenetico, la sintomatologia depressiva anche nella porfiria riconosce un solido substrato biologico legato all'ipotesi monoaminergica, in cui il danno neuronale indotto dallo stress ossidativo e dalle alterazioni microvascolari provoca un deficit funzionale di serotonina e noradrenalina nelle sinapsi della corteccia prefrontale e dell'ippocampo. Inoltre, i processi neuroinfiammatori cronici stimolano l'enzima indolamina 2,3-diossigenasi, il quale devia il metabolismo del triptofano verso la via della chinurenina, riducendo la sintesi endogena di serotonina e incrementando la produzione di metaboliti neurotossici. I pazienti manifestano una sintomatologia complessa dominata da umore depresso, anedonia, marcata astenia non proporzionata allo sforzo fisico, sentimenti di autosvalutazione e disturbi della sfera cognitiva, quali deficit dell'attenzione e della memoria di fissazione. Non meno rilevanti sono le alterazioni delle funzioni vegetative, che si esprimono attraverso insonnia medio-tardiva o, al contrario, ipersonnia, associate a repentini cambiamenti dell'appetito e del peso corporeo. La gestione farmacologica della depressione in questo contesto si basa prevalentemente sull'utilizzo

degli SSRI o degli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), molecole selezionate per il loro favorevole profilo di tollerabilità e per l'assenza di significativi effetti collaterali di tipo anticolinergico o cardi tossico, tipici dei vecchi antidepressivi tricyclici.⁸⁵

5.3.3 Psicosi

Le manifestazioni psicotiche rappresentano una delle complicanze più drammatiche dell'interessamento del sistema nervoso centrale, indicando una severa compromissione dell'esame di realtà e dell'integrità strutturale dei circuiti cerebrali superiori. La patogenesi dei quadri psicotici è intimamente connessa a un'alterazione della trasmissione dopaminergica, caratterizzata da un'iperattività relativa delle vie mesolimbiche e da una concomitante ipoattività del sistema mesocorticale, parzialmente indotte dalla perdita di interneuroni gabaergici modulatori e dal danno tossico diretto sulla corteccia cerebrale. Il quadro clinico è dominato dallo sviluppo di deliri, i quali si presentano prevalentemente con tematiche di persecuzione, di riferimento o di nocimento, strutturati in modo più o meno coerente e refrattari alla critica logica. Il comportamento del paziente può apparire disorganizzato, bizzarro o francamente aggressivo, spesso guidato dalle convinzioni deliranti e accompagnato da un profondo vissuto di angoscia e terrore. L'insorgenza di una sintomatologia psicotica acuta rappresenta un'urgenza medica che richiede l'ospedalizzazione e l'introduzione tempestiva di una terapia neurolettica. In ambito terapeutico, l'orientamento attuale privilegia l'utilizzo degli antipsicotici atipici o di seconda generazione, come l'Olanzapina, il Risperidone o la Quetiapina, in virtù del loro duplice antagonismo recettoriale dopaminergico D2 e serotoninergico 5-HT_{2A}. Questa caratteristica farmacodinamica consente di controllare efficacemente i sintomi positivi della psicosi minimizzando il rischio di indurre effetti collaterali extrapiramidali o iperprolattinemia, sebbene rimanga necessario un monitoraggio attento del profilo metabolico e cardiologico del paziente.⁸⁹

5.3.4 Allucinazioni

Le allucinazioni si definiscono come percezioni stabili e nitide in assenza di un reale stimolo sensoriale esterno e costituiscono un indicatore sensibile di disfunzione corticale acuta o di tossicità neuronale severa. La fisiopatologia di questi fenomeni risiede in un'anomala attivazione spontanea delle aree associative sensoriali della corteccia, causata da squilibri neurochimici locali e dalla perdita dei meccanismi di *gating* o filtraggio sensoriale a livello talamico, strutture deputate a selezionare gli stimoli afferenti diretti ai centri superiori. All'interno del contesto clinico della patologia, i disturbi percettivi possono interessare diverse modalità sensoriali, sebbene si osservi una prevalenza delle forme uditive e visive. Le allucinazioni uditive si manifestano prevalentemente sotto forma di voci

commentanti o ingiuriose rivolte al paziente, mentre le allucinazioni visive possono variare da elementari percezioni luminose o geometriche a complesse scene animate, spesso dotate di una forte carica emotiva spaventosa. Meno comuni, ma descritte nei quadri di marcata alterazione metabolica, sono le allucinazioni di tipo olfattivo, gustativo o somatosensoriale. La presenza di allucinazioni si associa frequentemente ai deliri descritti nel capitolo precedente, esacerbando lo stato di disorientamento e di agitazione psicomotoria del soggetto. La risoluzione di tali manifestazioni è strettamente subordinata sia alla correzione dei fattori metabolici e vascolari scatenanti la sofferenza encefalica, sia all'impiego mirato di farmaci antipsicotici a dosaggi ottimizzati, calibrati per ripristinare il corretto assetto dei neurotrasmettitori senza deprimere eccessivamente le funzioni cognitive ed emodinamiche globali.⁹⁰

5.4 Manifestazioni cutanee

Il distretto cutaneo rappresenta una delle sedi principali di manifestazione clinica della patologia, manifestando alterazioni correlate a processi biochimici e metabolici sistemici. Le lesioni dermatologiche non costituiscono soltanto un problema di natura estetica, ma sono l'espressione di un danno tissutale profondo, spesso mediato dall'accumulo di intermedi metabolici tossici che interagiscono con le strutture cellulari e con i fattori ambientali esterni. L'analisi di tali manifestazioni è cruciale per comprendere l'evoluzione della malattia e per impostare idonei protocolli di fotoprotezione e gestione topica, volti a preservare l'integrità della barriera cutanea e a prevenire sovrainfezioni batteriche.⁹¹

5.4.1 Fotosensibilità

La fotosensibilità rappresenta il meccanismo patogenetico cardine alla base delle lesioni cutanee ed è scatenata dall'esposizione alle radiazioni luminose, in particolare nello spettro del visibile e dell'ultravioletto. Dal punto di vista biochimico, l'accumulo a livello dermico di molecole ad attività fotodinamica determina, in seguito all'assorbimento di fotoni, il passaggio delle stesse a uno stato elettronico eccitato. Il trasferimento di questa energia all'ossigeno molecolare tissutale genera specie reattive dell'ossigeno, tra cui l'ossigeno singoletto e i radicali perossidici. Questo marcato stress ossidativo induce la perossidazione lipidica delle membrane cellulari, il danno mitocondriale e l'attivazione della cascata del complemento, traducendosi clinicamente in una severa reazione infiammatoria locale che si manifesta entro poche ore dall'esposizione solare con sensazioni di bruciore, prurito intenso e dolore urente.⁹²

5.4.2 Vesciche

La comparsa di lesioni bollose e vescicolari costituisce la diretta conseguenza clinica del danno fototossico a carico delle strutture giunzionali della cute. Il massivo rilascio di enzimi proteolitici da parte dei cheratinociti danneggiati e dei mastociti degranulati provoca la rottura dei desmosomi e l'indebolimento della giunzione dermo-epidermica. Le vesciche si sviluppano elettivamente nelle aree fotoesposte, quali il dorso delle mani, il volto e gli avambracci, presentando un contenuto sieroso o talvolta emorragico. Queste lesioni mostrano una spiccata fragilità e tendono a rompersi facilmente anche a seguito di minimi traumi meccanici, lasciando aree di erosione epidermica denudata che risultano dolenti ed estremamente suscettibili a complicanze infettive batteriche da parte di patogeni opportunisti.⁹³

5.4.3 Eritema

L'eritema si manifesta come un arrossamento cutaneo diffuso o localizzato, espressione di una marcata vasodilatazione e di un aumento della permeabilità capillare nel derma superficiale. Questo fenomeno è mediato dal rilascio di mediatori pro-infiammatori, quali istamina, leucotrieni e citochine, stimolato dal danno cellulare foto-indotto. L'eritema compare tipicamente nelle zone esposte alla luce solare e può associarsi a edema dei tessuti molli periorcari e digitali. Nelle fasi acute della patologia, il quadro eritematoso può simulare altre dermatosi foto-distribuite, rendendo necessaria un'attenta anamnesi e la determinazione dei profili metabolici per formulare una corretta diagnosi differenziale.⁹¹

5.4.4 Cicatrici

Gli esiti cicatriziali rappresentano la fase tardiva e cronica dell'evoluzione delle lesioni cutanee, nei pazienti con porfiria, derivando dai processi di riparazione tessutale delle aree precedentemente interessate da erosioni e vesciche. La persistenza dello stimolo infiammatorio e l'alterazione del microambiente dermico stimolano un'anomala attivazione dei fibroblasti, con conseguente deposizione disorganizzata di collagene e rimodellamento aberrante della matrice extracellulare. Le cicatrici si presentano frequentemente come aree distrofiche, iper pigmentate o ipo pigmentate, associate ad atrofia cutanea sclerodermiforme, e possono determinare, nei casi più severi, limitazioni funzionali articolari a livello delle mani, oltre a un significativo disagio psicologico per il paziente.⁹³

5.5 Complicanze

Le complicanze degli attacchi acuti e cronici delle porfirie, riflettono il danno cronico e progressivo a carico di organi vitali, assumendo un ruolo determinante nella prognosi *quoad vitam* del paziente. L'interessamento sistemico si concentra principalmente a livello dell'apparato respiratorio e del distretto epato-biliare, dove l'insulto metabolico continuo esita in alterazioni strutturali irreversibili. La gestione di queste condizioni richiede un monitoraggio clinico e laboratoristico stringente, associato a un approccio terapeutico multidisciplinare volto a rallentare la progressione dell'insufficienza d'organo.⁹⁴

5.5.1 Insufficienza respiratoria

L'insufficienza respiratoria rappresenta una complicanza critica che può manifestarsi sia in forma acuta, durante le fasi di riacutizzazione della malattia, sia in forma cronica. La fisiopatologia del deficit ventilatorio è primariamente legata alla severa neuropatia motoria che colpisce i muscoli intercostali e il diaframma, determinando un'ipoventilazione alveolare di tipo restrittivo. La riduzione della capacità vitale e l'inefficacia della muscolatura respiratoria conducono a un progressivo disallineamento del rapporto ventilazione-perfusione, con conseguente ipossiemia e ipercapnia. Questo quadro è ulteriormente aggravato dal rischio di polmoniti da aspirazione dovute alla paralisi dei nervi bulbari, richiedendo frequentemente il supporto della ventilazione meccanica assistita.⁹⁵

5.5.2 Cirrosi

La cirrosi epatica costituisce l'esito finale di un processo epatotossico cronico indotto dal deposito intraepatocitario di intermedi metabolici aberranti. L'accumulo prolungato degli intermedi porfirinici determina uno stato di stress ossidativo perenne che conduce alla necrosi programmata degli epatociti e alla conseguente attivazione delle cellule stellate epatiche. Queste ultime si trasferenziano in miofibroblasti, avviando una massiva produzione di collagene e componenti della matrice che sovvertono la normale architettura lobulare del fegato con la formazione di noduli di rigenerazione. Clinicamente, la transizione verso la cirrosi si associa a ipertensione portale, ascite e splenomegalia, riducendo drasticamente la capacità funzionale residua dell'organo.⁹⁶

5.5.3 Carcinoma epatico

Il carcinoma epatocellulare rappresenta una complicanza oncologica severa, il cui rischio di insorgenza risulta fortemente incrementato nei pazienti che sviluppino un danno epatico cronico. La patogenesi del tumore è legata all'effetto mutageno diretto dello stress ossidativo sul DNA cellulare,

associato al continuo stimolo proliferativo indotto dai processi di rigenerazione epatocitaria tipici del fegato cirrotico. Questa instabilità genomica favorisce l'accumulo di mutazioni a carico di oncogeni e geni oncosoppressori, promuovendo la trasformazione neoplastica. Lo screening periodico mediante ecografia addominale e dosaggio dell' α -fetoproteina è indispensabile per l'identificazione precoce delle lesioni nodulari sospette.⁹⁷

5.5.4 Insufficienza epatica

L'insufficienza epatica esprime la perdita terminale delle funzioni sintetiche, metaboliche e detossificanti del fegato, potendosi manifestare come evento acuto fulminante o come scompenso finale di una forma cronica. La distruzione della quasi totalità del parenchima epatico funzionante compromette la sintesi dei fattori della coagulazione, incrementando il rischio emorragico, e riduce la clearance dell'ammoniaca e di altre tossine endogene. L'accumulo sistemico di tali metaboliti neurotossici supera la barriera emato-encefalica, inducendo lo sviluppo di encefalopatia epatica, che evolve progressivamente dallo stato confusionale fino al coma, configurando un quadro clinico ad altissima mortalità.⁹⁶

CAPITOLO 6. DIAGNOSI

6.1 Diagnosi Clinica

La diagnosi clinica rappresenta il primo e fondamentale pilastro nel percorso identificativo della patologia, configurandosi come un processo sistematico e integrato volto a tradurre le manifestazioni fenomenologiche del paziente in un quadro nosologico definito. Questo percorso prende avvio obbligatoriamente dall'indagine anamnestica, uno strumento investigativo di cruciale importanza che permette di ricostruire con rigore la storia clinica remota e prossima del soggetto. Durante questa fase preliminare, l'attenzione del clinico si rivolge alla raccolta di dati relativi alla familiarità per specifiche alterazioni metaboliche o genetiche, all'esposizione a fattori di rischio ambientali o occupazionali e alla cronologia dettagliata con cui si sono manifestati i primi indizi di deviazione dallo stato di salute fisiologico. All'interno di questo quadro investigativo, un ruolo di primo piano è rivestito dall'anamnesi farmacologica, finalizzato a escludere che la sintomatologia manifestata sia l'effetto collaterale di terapie pregresse o in corso, o che possa derivare da interazioni xenobiotiche in grado di mimare il fenotipo della malattia stessa. Una volta delineato il contesto storico e biologico del paziente, l'analisi si focalizza sulla valutazione dei sintomi caratteristici, i quali costituiscono l'espressione fenotipica delle alterazioni biochimiche e fisiopatologiche sottostanti. La varietà dei sintomi si presenta spesso con un carattere di specificità variabile, rendendo necessaria una fine discriminazione semeiotica per identificare quei segni e sintomi che orientano con decisione verso la patologia. Tali alterazioni dell'omeostasi si traducono in manifestazioni oggettivabili e in disturbi soggettivi riferiti, la cui intensità, durata e frequenza d'insorgenza correlano in modo diretto con lo stadio di avanzamento del danno tissutale o della disfunzione d'organo. La comprensione della base molecolare e cellulare di tali sintomi diventa quindi indispensabile, poiché permette di correlare strettamente la progressione clinica osservata con i futuri bersagli terapeutici idonei al contenimento della progressione morbosa. L'esame approfondito dei sintomi confluisce infine, in modo naturale, nella formulazione del sospetto clinico. Questo stadio rappresenta l'ipotesi di lavoro iniziale, un giudizio probabilistico guidato dall'evidenza semeiotica che indirizza l'intero algoritmo decisionale successivo. Il sospetto clinico non possiede ancora il carattere di certezza assoluta, ma è fondamentale per delineare il razionale analitico e per impostare il corretto protocollo di diagnostica differenziale. Attraverso questa formulazione ipotetica, diventa possibile escludere sistematicamente le patologie affini che presentano parziali sovrapposizioni fenotipiche e, al contempo, giustificare formalmente la richiesta di indagini di laboratorio e strumentali mirate, ottimizzando la tempistica diagnostica ed evitando il ricorso a esami superflui o eccessivamente invasivi per il paziente.⁹⁸

6.2 Esami di Laboratorio

L'ausilio della diagnostica di laboratorio rappresenta il passaggio fondamentale e imprescindibile per convertire il sospetto clinico in una diagnosi di certezza, consentendo di mappare con precisione l'alterazione metabolica e il blocco enzimatico sottostante. Nel contesto delle anomalie della via biosintetica dell'eme, l'approccio analitico non può limitarsi a una valutazione generica, ma deve necessariamente basarsi sul dosaggio quantitativo e sulla differenziazione qualitativa dei precursori e delle porfirine nei diversi compartimenti biologici, al fine di guidare la successiva strategia terapeutica.⁹⁹

6.2.1 Acido d-aminolevulinico urinario

Il dosaggio dell'acido δ -aminolevulinico (ALA) nelle urine costituisce uno dei primi e più sensibili indicatori di disfunzione nelle tappe iniziali della via biosintetica dell'eme. In condizioni fisiologiche, l'acido delta-aminolevulinico deidratasi prodotto a livello mitocondriale viene rapidamente convertito nel citosol, mantenendo le concentrazioni escrete a livelli estremamente ridotti. Tuttavia, in presenza di un blocco enzimatico a valle o di un'induzione massiva dell'enzima limitante ALA-sintetasi, indotta da fattori scatenanti endogeni o esogeni, questo precursore lineare si accumula nel compartimento cellulare e riversato nel torrente ematico, per poi essere eliminato per via renale. La determinazione quantitativa dell'ALA urinario, eseguita preferibilmente su campioni delle ventiquattro ore o corretta per i livelli di creatinina, permette di valutare l'entità dell'iperproduzione e della conseguente neurotossicità, poiché l'accumulo di questa molecola è strettamente correlato, per analogia strutturale con l'acido γ -aminobutirico (GABA), alle manifestazioni neurologiche e algiche caratteristiche delle crisi acute. (Figura 10)¹⁰⁰

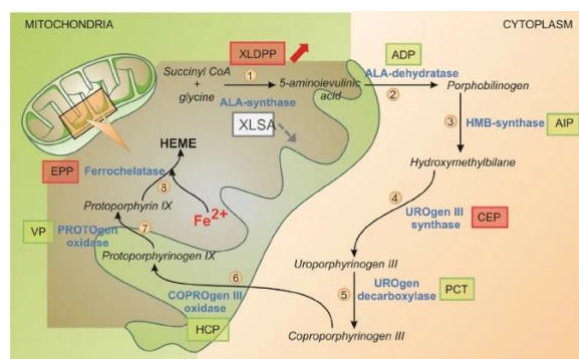


Figura 10: Panoramica schematica della biosintesi dell'eme e dei difetti enzimatici associati.¹²⁷

6.2.2 Porfobilinogeno

Il porfobilinogeno (PBG) urinario rappresenta il biomarcatore cardine per la diagnosi delle porfirie epatiche acute, configurandosi come l'indice analitico a più alta specificità durante le fasi critiche della patologia. Il porfobilinogeno, un monopirrolo derivante dalla condensazione di due molecole di ALA operata dall'ALA-deidratasi, subisce un incremento esponenziale nel fluido urinario quando l'enzima successivo della catena, la porfobilinogeno deaminasi, presenta un deficit di attività o risulta saturato dal flusso metabolico. Il riscontro di livelli elevati di PBG, rilevati sia mediante test rapidi di screening basati sulla reazione di Ehrlich sia attraverso metodiche cromatografiche quantitative di conferma, permette di discriminare tempestivamente le forme acute da altre condizioni di addome acuto di origine chirurgica. La stabilità del PBG risente fortemente del pH e dell'esposizione alla luce, fattori che richiedono una rigorosa standardizzazione nella raccolta e nella conservazione del campione per evitare falsi negativi dovuti alla sua spontanea conversione in porfobilina.¹⁰¹

6.2.3 Porfirine urinarie

La valutazione delle porfirine urinarie totali e il successivo frazionamento dei diversi isomeri mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) offrono una panoramica dettagliata sulla distribuzione dei metaboliti idrofilici escreti dall'emuntorio renale. Questa indagine quantifica principalmente le uroporfirine e le coproporfirine, molecole caratterizzate da un elevato numero di gruppi carbossilici che ne determinano la solubilità in ambiente acquoso. Il profilo di escrezione urinaria varia significativamente a seconda del deficit enzimatico specifico: un'elevata prevalenza di uroporfirine orienta la diagnosi verso alterazioni della uroporfirinogeno decarbossilasi, mentre un incremento isolato o predominante delle coproporfirine può riflettere blocchi più avanzati o, frequentemente, quadri di tossicità secondaria dovuti a metalli pesanti o epatopatie. L'analisi spettrofotometrica del profilo urinario permette di mappare l'accumulo sequenziale dei macrocicli, fornendo un tassello diagnostico differenziale insostituibile per identificare la precisa variante nosologica (Figura 11).¹⁰²

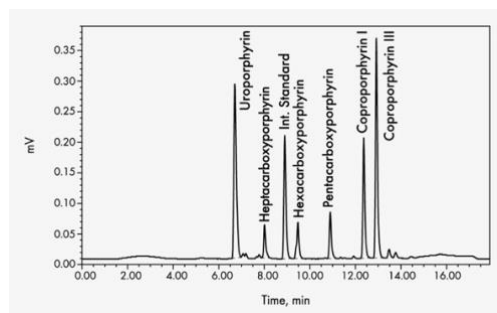


Figura 11 urinary porphyrins HPLC chromatogram porphyria.¹²⁸

6.2.4 Porfirine fecali

Lo studio delle porfirine fecali costituisce un passaggio analitico complementare e indispensabile, focalizzato sull'identificazione e la quantificazione dei metaboliti a marcata idrofobicità, la cui eliminazione avviene prevalentemente attraverso la via bilio-intestinale. Molecole come la protoporfirina e la coproporfirina, possedendo un minor numero di gruppi carbossilici rispetto alle uroporfirine, non possono essere filtrate efficacemente dal rene e si concentrano nella matrice fecale. L'estrazione e l'analisi HPLC dei campioni fecali permettono di calcolare con precisione i rapporti tra i diversi isomeri, un parametro biochimico fondamentale per distinguere patologie con manifestazioni cliniche parzialmente sovrapponibili, come la porfiria variegata e la coproporfiria ereditaria. L'esame delle feci previene inoltre i margini di errore diagnostico nei periodi di latenza clinica, dove l'escrezione urinaria dei precursori potrebbe temporaneamente normalizzarsi, mantenendo invece alterato il profilo dei macrocicli lipofili eliminati con la bile.¹⁰³

6.2.5 Porfirine plasmatiche

La determinazione delle porfirine plasmatiche si configura come un'indagine ad elevato valore diagnostico e prognostico, impiegata per monitorare la quota di complessi porfirinici liberi o legati alle proteine circolanti nel torrente ematico. La metodica d'elezione prevede l'utilizzo della spettrofluorimetria a scansione diretta sul plasma diluito, una tecnica che sfrutta la naturale proprietà di fluorescenza del nucleo porfirinico quando eccitato da specifiche lunghezze d'onda. La rilevazione dell'esatto picco di emissione di fluorescenza, che si colloca tipicamente tra i 615 e i 634 nm a seconda del tipo di porfirina predominante e del suo legame con le strutture proteiche, consente di identificare con elevata accuratezza la presenza di forme patologiche specifiche, come la porfiria cutanea tarda o la protoporfiria eritropoietica. Oltre alla valenza classificativa, il monitoraggio dei livelli plasmatici è essenziale per valutare il rischio di complicanze sistemiche e il grado di fotosensibilizzazione cutanea, poiché riflette direttamente la quota di molecole tossiche pronte a depositarsi nei tessuti periferici e a indurre danno cellulare mediato da specie reattive dell'ossigeno dopo esposizione alle radiazioni luminose.¹⁰⁴

6.3 Diagnostica Genetica

La diagnostica genetica rappresenta il livello più avanzato e definitivo nel percorso identificativo delle patologie legate alla via biosintetica dell'eme, permettendo di passare da una caratterizzazione puramente biochimica e fenotipica a una conferma molecolare di certezza assoluta. Poiché la maggior parte di queste condizioni cliniche è causata da mutazioni a trasmissione autosomica, sia dominante e sia recessiva, a carico dei geni che codificano per gli enzimi del pathway dell'eme, l'analisi del patrimonio genetico del paziente permette non solo di validare i riscontri di laboratorio, ma anche di superare i limiti legati alla variabilità dell'escrezione dei metaboliti, la quale può presentarsi transitoria o fortemente influenzata da fattori ambientali e terapeutici.¹⁰⁵

6.3.1 Ricerca mutazioni

L'isolamento e la successiva amplificazione del DNA genomico del paziente, effettuati mediante metodiche avanzate di sequenziamento come il sequenziamento Sanger o le tecnologie Next-Generation Sequencing (NGS), consentono la mappatura completa dei geni coinvolti nel metabolismo porfirinico. Questa indagine è volta all'identificazione di mutazioni puntiformi, delezioni, inserzioni o riarrangiamenti nucleotidici che compromettono la stabilità strutturale o l'efficienza catalitica degli enzimi bersaglio. La rilevazione della specifica variante patogenetica è di fondamentale importanza non solo per confermare definitivamente il quadro clinico nei soggetti sintomatici, ma anche per stabilire una correlazione genotipo-fenotipo, laddove possibile, utile a prevedere la potenziale gravità delle manifestazioni cliniche e la responsività a lungo termine ai trattamenti farmacologici protocollari.¹⁰⁶

6.3.2 Screening familiare

Una volta identificata con certezza la mutazione causativa nel caso indice, l'estensione dell'analisi genetica ai membri della linea familiare si configura come un intervento di medicina preventiva di straordinario valore assistenziale. Lo screening familiare permette infatti di diagnosticare i portatori asintomatici o i soggetti in fase di latenza clinica prima che si manifestino danni d'organo o crisi acute scatenate da fattori esogeni. L'identificazione precoce dei familiari portatori del difetto genetico permette al farmacista e al clinico di impostare una rigorosa educazione terapeutica finalizzata all'evitamento assoluto dei farmaci porfirinogenici, delle restrizioni caloriche severe, dello stress psicofisico e di altri trigger noti, riducendo drasticamente l'incidenza di complicanze potenzialmente letali e consentendo un monitoraggio biochimico periodico e mirato.¹⁰⁷

6.4 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale costituisce una fase di cruciale complessità nel management del paziente con sospetto disordine metabolico dell'eme, a causa dell'ampio spettro di manifestazioni cliniche aspecifiche che caratterizzano queste patologie e che tendono a mimare quadri morbosi di frequente riscontro nella pratica medica generale. La capacità di discriminare accuratamente tra queste diverse entità nosologiche è indispensabile per evitare interventi terapeutici o chirurgici inappropriati che potrebbero esacerbare drammaticamente il difetto biochimico sottostante.¹⁰⁸

6.4.1 Appendicite

Il dolore addominale acuto, di tipo colico e spesso refrattario ai comuni analgesici, rappresenta il sintomo d'esordio nella maggior parte delle crisi metaboliche acute, ponendo un immediato problema di differenziazione rispetto all'appendicite acuta e ad altre urgenze addominali di pertinenza chirurgica. A differenza del quadro appendicolare, dove il dolore tende a localizzarsi nel quadrante inferiore destro ed è tipicamente accompagnato da segni di irritazione peritoneale, rigidità della parete addominale, febbre elevata e marcata leucocitosi neutrofila agli esami ematochimici, il dolore della crisi porfirica si presenta tipicamente come un addome trattabile, non peritonitico, associato a nausea, vomito e stipsi ostinata. La diagnosi differenziale viene guidata in questo contesto dall'assenza di alterazioni ecografiche o tomografiche a carico dell'appendice cecale e, dal punto di vista biochimico, dall'immediato riscontro di livelli elevatissimi di precursori urinari quali l'acido delta-aminolevulinico e il porfobilinogeno.¹⁰⁹

6.4.2 Disturbi psichiatrici

Le manifestazioni neuropsichiatriche, che spaziano dall'ansia severa all'insonnia ostinata, fino a quadri franchi di psicosi, depressione maggiore, allucinazioni e stati confusionali acuti, possono precedere o accompagnare la sintomatologia somatica, portando frequentemente a una diagnosi errata di disturbo psichiatrico primario. La discriminazione clinica si basa sulla constatazione che le alterazioni del comportamento e dello stato d'animo secondarie al deficit metabolico si presentano quasi sempre in associazione con sintomi neurologici periferici, come la neuropatia motoria asimmetrica, o con disfunzioni del sistema nervoso autonomo, tra cui la tachicardia persistente e l'ipertensione arteriosa labile. Inoltre, la resistenza di tali manifestazioni psichiatriche alle terapie neurolettiche standard o, al contrario, il loro drammatico peggioramento a seguito dell'introduzione di farmaci psicotropi con potenziale induttore sul citocromo P450, deve orientare immediatamente il clinico verso la ricerca dei biomarcatori metabolici urinari.¹¹⁰

6.4.3 Lupus

Il lupus eritematoso sistemico (LES) condivide con i disordini del metabolismo dell'eme un coinvolgimento multisistemico che include lesioni cutanee foto-indotte, manifestazioni neurologiche, alterazioni ematologiche e dolori articolari o addominali diffusi, rendendo il percorso differenziale particolarmente insidioso. Tuttavia, il lupus si caratterizza per una patogenesi autoimmune definita, contraddistinta dalla presenza di autoanticorpi specifici nel siero del paziente, in particolare gli anticorpi antinucleo (ANA) e gli anti-DNA a doppio filamento, associati a una marcata riduzione delle frazioni del complemento C3 e C4 durante le fasi di attività della malattia. La valutazione di laboratorio permette una netta separazione: mentre nel lupus i parametri flogistici e immunologici risultano marcatamente alterati in assenza di anomalie nel profilo delle porfirine, nelle alterazioni biosintetiche dell'eme la costellazione autoimmunitaria è assente, e il quadro clinico trova la sua spiegazione esclusiva nell'accumulo e nell'escrezione dei macrocicli pirrolici (Figura 12).¹¹¹

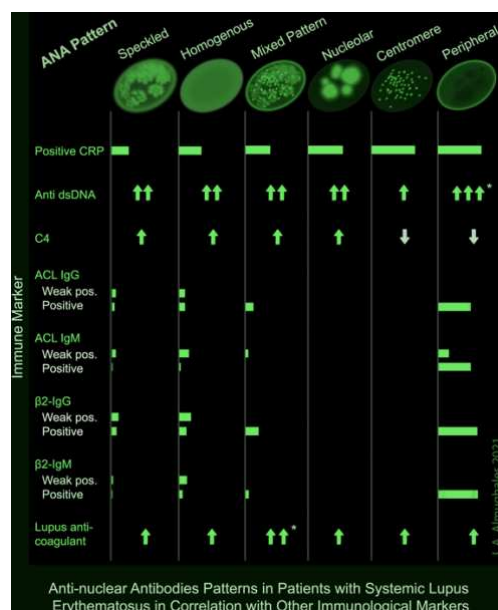


Figura 12:lupus systemic lupus erythematosus ANA antidsDNA complement C3 C4 laboratory diagnosis.¹²⁹

6.4.4 Malattie dermatologiche

Le manifestazioni cutanee caratterizzate da estrema fragilità della pelle, comparsa di bolle, erosioni, croste e successivi esiti cicatriziali o iperpigmentazione nelle aree esposte alla luce solare impongono una diagnosi differenziale rigorosa rispetto a diverse dermatosi bollose, tra cui lo pseudoporfirismo indotto da farmaci, la dermatite polimorfa solare e l'epidermolisi bollosa acquisita. La differenziazione clinica immediata risiede nella specificità delle lesioni indotte dall'accumulo tissutale di porfirine, le quali subiscono un processo di eccitazione energetica dopo esposizione alla radiazione ultravioletta nella banda di Soret, generando radicali liberi e conseguente citotossicità

dermo-epidermica. Dal punto di vista diagnostico, mentre le comuni patologie dermatologiche presentano profili biotici immunofluorimetrici caratteristici o una chiara correlazione con l'assunzione di specifici farmaci non correlati alla via dell'eme, la conferma differenziale definitiva si ottiene attraverso la dimostrazione del picco di emissione di fluorescenza plasmatica specifico e l'analisi quantitativa frazionata delle porfirine urinarie e fecali.¹¹²

CAPITOLO 7. TERAPIA E GESTIONE DEL PAZIENTE

7.1 Trattamento delle crisi acute

Il management terapeutico delle crisi acute nelle porfirie epatiche rappresenta un'emergenza medica che richiede un intervento tempestivo e un approccio multidisciplinare, volto sia alla rimozione dei fattori scatenanti sia all'arresto della catena biosintetica patologica. Gli obiettivi primari del trattamento consistono nella rapida riduzione della produzione dei precursori neurotossici, l'acido delta-aminolevulinico e il porfobilinogeno, e nel controllo simultaneo della sintomatologia sistemica che caratterizza la fase acuta. La terapia con carboidrati ad alto dosaggio costituisce il primo approccio terapeutico nei casi di attacchi di lieve entità o come misura immediata di supporto in attesa della disponibilità del trattamento specifico. L'infusione endovenosa di glucosio, generalmente somministrata in quantità variabili tra i 300 e i 400 g nelle ventiquattro ore, agisce attraverso un meccanismo di repressione metabolica sul gene ALAS1. Questo effetto, mediato dall'attivazione del coattivatore trascrizionale PGC-1 alfa indotta dallo stato nutrizionale, determina una down-regulation dell'enzima chiave della via biosintetica dell'eme, riducendo di conseguenza l'accumulo dei metaboliti tossici. Durante l'infusione di soluzioni glucosate ipertoniche, risulta di fondamentale importanza il monitoraggio sierico costante degli elettroliti, poiché i pazienti in crisi acuta presentano un rischio elevato di sviluppare una grave iponatremia, spesso secondaria alla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico o a perdite gastrointestinali, condizione che richiede una precisa calibrazione dei fluidi per evitare complicanze neurologiche irreversibili. Nei quadri clinici moderati o severi, o laddove la risposta alla terapia glucosata sia insufficiente entro le prime dodici o ventiquattro ore, l'infusione di eme arginato rappresenta il gold standard terapeutico e la terapia salvavita di prima scelta. La somministrazione endovenosa di eme esogeno va a ricostituire direttamente il pool di eme regolatorio all'interno degli epatociti, esercitando un potente meccanismo di feedback negativo che inibisce l'espressione e l'attività dell'enzima ALAS1. Questo blocco biochimico si traduce in un drastico e rapido decremento dei livelli plasmatici e urinari di acido delta-aminolevulinico e porfobilinogeno, associato a una progressiva risoluzione della sintomatologia clinica. Il protocollo standard prevede una dose giornaliera di 3 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo per una durata consecutiva di quattro giorni. Dal punto di vista pratico, l'eme arginato deve

essere infuso preferibilmente attraverso una linea venosa centrale o una vena periferica di grosso calibro previa diluizione con albumina umana, al fine di ridurre l'elevato rischio di flebite chimica e tromboflebite locale causato dalla natura irritante del composto. Parallelamente agli interventi mirati alla soppressione della via biosintetica dell'eme, la gestione sintomatica immediata è cruciale per stabilizzare il paziente e alleviare le manifestazioni cliniche più invalidanti. Il dolore addominale, spesso refrattario ai comuni analgesici, richiede l'impiego precoce di oppioidi maggiori somministrati tramite infusione continua o sistemi di analgesia controllata dal paziente, prediligendo farmaci a profilo sicuro come la morfina o il fentanyl. Le manifestazioni gastrointestinali, quali nausea e vomito incoercibili, devono essere trattate con antiemetici non porfirogenici, o gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ come l'ondansetron. L'iperattività del sistema nervoso simpatico, che si manifesta tipicamente con tachicardia sinusale e ipertensione arteriosa marcata, può essere controllata in sicurezza mediante l'utilizzo di beta-bloccanti, prestando attenzione a monitorare la volemia del paziente. Infine, l'insorgenza di crisi convulsive pone una sfida terapeutica complessa, poiché la maggior parte degli anticonvulsivanti convenzionali è fortemente induttrice del citocromo P450 e quindi controindicata; in questi scenari, il controllo delle convulsioni deve essere affidato a molecole ritenute sicure, quali il gabapentin, il levetiracetam o l'uso acuto di benzodiazepine.¹¹³

7.2 Terapia delle forme cutanee

Il trattamento e la gestione delle manifestazioni cutanee nell'ambito delle porfirie si differenziano nettamente dall'approccio terapeutico riservato alle crisi acute, focalizzandosi principalmente sulla prevenzione del danno foto-indotto, sulla modulazione della risposta melaninica e, ove applicabile, sulla riduzione dei depositi sistemici di ferro. La fotoprotezione rappresenta il pilastro fondamentale e imprescindibile della terapia per tutti i pazienti affetti da forme cutanee, sia che si tratti di forme caratterizzate da fragilità cutanea e lesioni bollose, come la porfiria cutanea tarda, sia nelle forme a esordio acuto con dolore e bruciore immediato, come la protoporfiria eritropoietica. A differenza della comune radiazione ultravioletta, lo spettro d'azione responsabile dell'eccitazione delle porfirinogeni si colloca prevalentemente nella banda della luce visibile, in corrispondenza del picco di assorbimento della banda di Soret attorno ai 400 nanometri. Questa peculiarità biofisica rende i comuni filtri solari chimici o fisici ad ampio spettro per gli UV del tutto inefficaci (Figura 13).

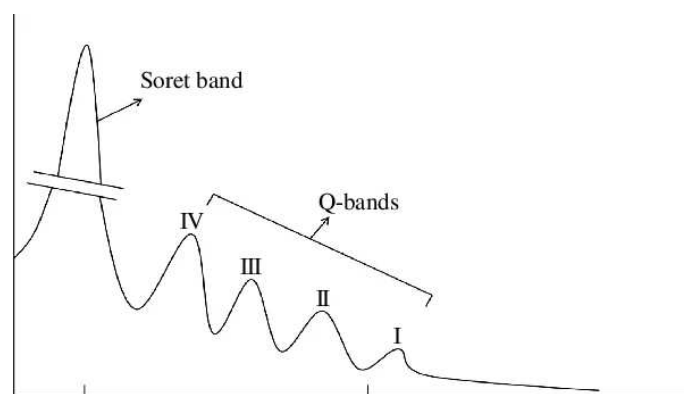


Figura 13: Spettro tipico di assorbimento UV-visibile di una porfirina.¹³⁰

È pertanto necessario l'impiego rigoroso di schermi fisici topici contenenti riflettori minerali opachi ad alta concentrazione, come l'ossido di zinco o il biossido di titanio, formulati con l'aggiunta di ossidi di ferro in grado di intercettare e riflettere lo spettro visibile. A questa protezione topica deve tassativamente associarsi l'adozione di misure comportamentali rigorose, quali l'utilizzo di indumenti certificati anti-UV a trama fitta, cappelli a tesa larga e, in ambito automobilistico o domestico, l'applicazione di pellicole protettive speciali ai cristalli che siano in grado di filtrare le lunghezze d'onda della luce visibile. Nei casi in cui la sola fotoprotezione meccanica non sia sufficiente a garantire una qualità di vita tollerabile, in particolare nella protoporfiria eritropoietica, l'introduzione in terapia dell'afamelanotide ha rivoluzionato l'outcome clinico dei pazienti. L'afamelanotide è un analogo sintetico lineare dell'ormone stimolante i melanociti alfa, caratterizzato da una maggiore emivita e da una superiore potenza recettoriale rispetto alla molecola endogena. Somministrato tramite un impianto sottocutaneo a lento rilascio bioassorbibile, il farmaco agisce come agonista del recettore della melanocortina di tipo uno, stimolando la via metabolica della melanogenesi e promuovendo una marcata e continua produzione di eumelanina all'interno dei melanociti, indipendentemente dall'esposizione solare. L'aumento dei livelli cutanei di eumelanina esercita una duplice azione protettiva, funzionando sia da filtro fisico interno capace di assorbire e disperdere l'energia della luce visibile, sia da potente agente antiossidante in grado di intercettare e neutralizzare le specie reattive dell'ossigeno generate dall'eccitazione delle porfirine, aumentando in modo significativo il tempo di tolleranza all'esposizione solare diretta senza scatenare la sintomatologia dolorosa. (Figura 14)

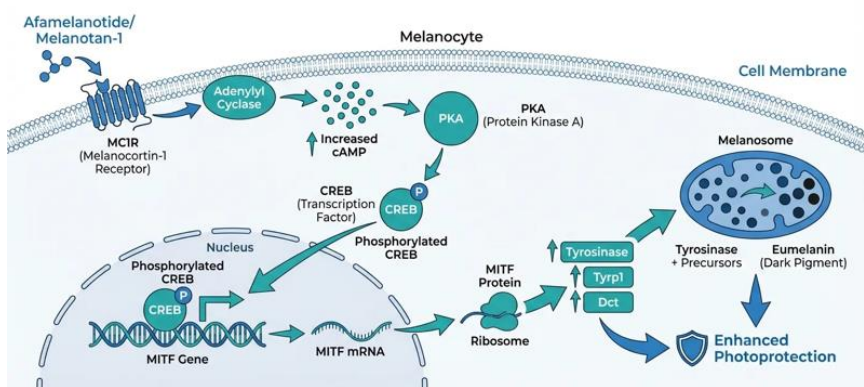


Figura 14: Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione dell'afamelanotide ¹³¹

Infine, per specifiche varianti patologiche e in modo particolare per la porfiria cutanea tarda, la salassoterapia, o flebotomia terapeutica, costituisce il trattamento d'elezione volto a rimuovere il fattore eziopatogenetico favorente. In questa patologia, l'accumulo di ferro epatocitario gioca un ruolo cruciale nell'inibizione dell'enzima uroporfirinogeno decarbossilasi, promuovendo la generazione di radicali liberi e l'ossidazione del substrato in composti non metabolizzabili. La rimozione periodica di volumi di sangue, generalmente quantificabili in 300 o 500 millilitri a intervalli di una o due settimane, mira a indurre una deplezione progressiva delle riserve di ferro dell'organismo. Questo processo viene monitorato costantemente attraverso il dosaggio della ferritina sierica e dei livelli di emoglobina, ponendo come target terapeutico il raggiungimento di valori di ferritina vicini ai limiti inferiori della norma, indicativamente intorno ai 20 o 30 nanogrammi per millilitro, senza causare uno stato anemico severo. La riduzione dei depositi di ferro normalizza il microambiente epatocitario, consentendo il ripristino dell'attività enzimatica dell'uroporfirinogeno decarbossilasi e conducendo a una progressiva e duratura remissione sia delle manifestazioni cliniche cutanee sia delle alterazioni biochimiche plasmatiche e urinarie.¹¹⁴

7.3 Prevenzione degli attacchi

La prevenzione a lungo termine degli attacchi acuti costituisce il cardine della gestione clinica nei pazienti affetti da porfirie epatiche, mirata a mantenere l'enzima chiave della via biosintetica dell'eme, l'ALAS1, in uno stato di costante repressione trascrizionale. Il pilastro fondamentale di questa strategia preventiva risiede nell'evitare in modo assoluto l'esposizione a farmaci porfirinogenici, i quali rappresentano il fattore scatenante più frequente e potenzialmente fatale. Molti presidi farmacologici comunemente utilizzati nella pratica medica, tra cui diverse classi di barbiturici, anticonvulsivanti, sulfonamidi e steroidi, agiscono come potenti induttori degli enzimi del citocromo P450 a livello epatocitario. Questo processo biochimico determina un rapido e massivo consumo del pool regolatorio di eme intracellulare, rimuovendo il meccanismo di feedback negativo e scatenando

una iperproduzione drammatica di precursori neurotossici. Risulta pertanto obbligatorio per il clinico e per il paziente consultare costantemente database internazionali specializzati e aggiornati, come il Drug Database for Acute Porphyrias, prima di intraprendere qualsiasi nuova terapia farmacologica, optando rigorosamente per molecole alternative classificate come totalmente sicure. Parallelamente alla gestione farmacologica, la prevenzione dietetica e comportamentale gioca un ruolo altrettanto cruciale, incentrandosi sulla necessità di evitare rigorosamente il digiuno prolungato, le diete ipocaloriche restrittive e il consumo di alcol. Dal punto di vista metabolico, la restrizione calorica e la privazione di carboidrati attivano rapidamente il coattivatore trascrizionale PGC-1 α nel fegato, che a sua volta induce direttamente l'espressione genica di ALAS1, predisponendo il paziente a una crisi acuta anche in assenza di altri stimoli. I pazienti devono quindi seguire un regime alimentare bilanciato e frazionato, caratterizzato da un apporto costante e adeguato di carboidrati complessi distribuito nell'arco della giornata. L'assunzione di alcol deve essere tassativamente proibita in quanto l'etanolo, oltre a essere un noto induttore del citocromo P450, esercita un effetto tossico diretto sul metabolismo epatico dell'eme, amplificando il rischio di attacchi e aggravando l'eventuale danno d'organo concomitante. In questo contesto, l'educazione del paziente emerge come lo strumento preventivo più efficace per garantire l'aderenza terapeutica e minimizzare i rischi ambientali e comportamentali. Il paziente deve essere adeguatamente formato a riconoscere precocemente i sintomi prodromici di un attacco, come un dolore addominale sordo e inspiegabile o l'insorgenza di nausea, al fine di afferire tempestivamente alle strutture ospedaliere di riferimento. È fondamentale che il soggetto affetto sia consapevole dell'impatto che lo stress psicofisico e le infezioni intercorrenti possono avere sulla stabilità della patologia, e che sia istruito sulla gestione di queste evenienze mediante un tempestivo supporto medico. L'educazione deve estendersi anche all'ambito sociale e lavorativo, raccomandando l'utilizzo di braccialetti identificativi di emergenza e la condivisione di una lista di farmaci sicuri e controindicati con i medici curanti e il personale sanitario d'urgenza, creando così una rete di sicurezza globale attorno al paziente.¹¹⁵

7.4 Nuove terapie

L'orizzonte terapeutico delle porfirie ha subito una profonda rivoluzione negli ultimi anni, evolvendo da un approccio puramente sintomatico o sostitutivo verso strategie molecolari avanzate, mirate alla correzione dei difetti genetici e alla modulazione mirata delle vie metaboliche intracellulari. L'innovazione più significativa ed efficace nel panorama attuale è rappresentata dall'introduzione della tecnologia della RNA interference, che ha trovato applicazione clinica concreta con lo sviluppo e l'approvazione del givosiran. Questo farmaco biologico è un piccolo RNA interferente, noto come siRNA, coniugato con N-acetilgalattosamina per garantire un tropismo

selettivo verso gli epatociti mediante il legame con il recettore dell'asialoglicoproteina. Una volta penetrato nel citoplasma cellulare, il siRNA si lega al complesso di silenziamento indotto dall'RNA, guidando la degradazione specifica dell'RNA messaggero che codifica per l'enzima aminolevulinato sintasi 1 epatica. Il silenziamento trascrizionale di ALAS1 blocca a monte la produzione eccessiva e l'accumulo sistemico dei precursori neurotossici, l'acido δ -aminolevulinico e il porfobilinogeno, riducendo drasticamente la frequenza degli attacchi acuti e migliorando in modo sostanziale la qualità della vita dei pazienti affetti da porfiria epatica acuta. Parallelamente al consolidamento della RNA interference, la ricerca scientifica sta compiendo significativi progressi nel campo delle terapie geniche, volte a fornire una soluzione curativa definitiva a lungo termine per le diverse varianti della patologia. Gli studi si focalizzano principalmente sull'utilizzo di vettori virali adeno-associati per veicolare copie funzionali dei geni deficitari direttamente nel tessuto epatico o nel sistema ematopoietico, a seconda dello specifico difetto enzimatico. Nella porfiria acuta intermittente, ad esempio, i protocolli sperimentali di terapia genica mirano al ripristino dell'attività dell'enzima porfobilinogeno deaminasi epatica, mentre per la protoporfiria eritropoietica le strategie si orientano sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche modificate *ex vivo* per esprimere livelli fisiologici di ferrochelatasi. Sebbene molte di queste terapie siano ancora in fase di sperimentazione clinica o preclinica avanzata e debbano superare sfide cruciali legate alla risposta immunitaria contro il vettore e alla persistenza dell'espressione genica nel tempo, esse rappresentano il potenziale superamento della natura cronica della malattia. Accanto a queste piattaforme biotecnologiche, lo scenario clinico è ulteriormente arricchito dallo sviluppo di nuovi farmaci biologici e molecole innovative progettate per agire su target alternativi della cascata patologica. Tra questi si distinguono gli approcci di tipo enzimatico sostitutivo mirati, volti a introdurre forme ricombinanti stabili degli enzimi carenti per accelerare la clearance dei metaboliti tossici circolanti prima che possano esercitare i loro effetti neurolesivi o fototossici. Inoltre, la ricerca sta esplorando l'efficacia di anticorpi monoclonali e inibitori molecolari specifici volti a modulare i pathway dell'infiammazione cronica e dello stress ossidativo secondari all'accumulo di porfirine, fornendo così opzioni terapeutiche complementari e personalizzate in grado di minimizzare i danni d'organo a lungo termine e ridefinire la prognosi globale dei pazienti.¹¹⁵

7.5 Qualità della vita del paziente

La valutazione e la gestione della qualità della vita nei pazienti affetti da porfiria costituiscono un elemento cardine del percorso terapeutico, poiché la natura cronica, imprevedibile e spesso invalidante di questa patologia esercita un impatto profondo su ogni sfera dell'esistenza dell'individuo. Gli aspetti psicologici rivestono un ruolo di primaria importanza a causa del carico

emotivo derivante dalla costante minaccia di attacchi acuti dolorosi o dal dolore cutaneo immediato e intollerabile. La refrattarietà di molti sintomi e la difficoltà nel raggiungere una diagnosi tempestiva generano spesso nei pazienti elevati livelli di ansia, depressione e un senso di impotenza appresa. La paura costante di esporsi a fattori scatenanti ignoti o l'ansia anticipatoria legata alla comparsa di una crisi dolorosa possono indurre un isolamento sociale protettivo, che aggrava ulteriormente il quadro psicopatologico e compromette le relazioni interpersonali e familiari. Questo disagio psichico è strettamente interconnesso con le severe limitazioni quotidiane che la malattia impone, le quali variano significativamente a seconda del fenotipo clinico. Nelle forme cutanee, la necessità di una fotoprotezione assoluta e l'impossibilità di esporsi alla luce visibile condizionano drasticamente le attività all'aperto, limitando le scelte occupazionali, i percorsi scolastici e le opportunità ricreative, costringendo spesso i soggetti a una vita prevalentemente notturna o confinata in ambienti artificialmente schermati. Nelle forme epatiche acute, l'astensione rigorosa da un'ampia gamma di farmaci comuni, l'obbligo di evitare il digiuno anche per brevi periodi e l'impossibilità di consumare alcolici richiedono un monitoraggio comportamentale continuo che interferisce con la normale spontaneità della vita sociale. Inoltre, la frequenza delle ospedalizzazioni e la persistenza di sintomi cronici come astenia profonda e dolori diffusi possono compromettere in modo significativo la produttività lavorativa e la stabilità economica del paziente. Per rispondere in modo efficace a questa complessità sistemica, è indispensabile implementare un modello di supporto multidisciplinare che superi l'approccio puramente biochimico o farmacologico. La presa in carico del paziente deve essere coordinata da un centro di riferimento specializzato in cui collaborino in modo sinergico diverse figure professionali, tra cui il biochimico clinico, l'epatologo, il neurologo e il dermatologo, al fine di garantire una gestione integrata delle complicanze organiche. A questo nucleo medico deve associarsi stabilmente un servizio di supporto psicologico o psicoterapeutico mirato, volto a favorire l'accettazione della malattia, a sviluppare strategie di coping efficaci e a sostenere il nucleo familiare. Infine, il team multidisciplinare deve includere figure dedicate all'assistenza sociale e alla nutrizione clinica, nonché collaborare attivamente con le associazioni dei pazienti, che svolgono un ruolo fondamentale nell'orientamento burocratico, nella tutela dei diritti lavorativi e nel superamento del senso di isolamento attraverso la condivisione delle esperienze.¹¹⁵

CAPITOLO 8. RUOLO DEL FARMACISTA

8.1 Farmaci controindicati

Il ruolo del farmacista nella prevenzione delle crisi acute di porfiria si inserisce attivamente nei percorsi di farmaco-vigilanza e di clinical governance, rappresentando l'ultimo e cruciale filtro di sicurezza prima della dispensazione e della somministrazione dei medicinali al paziente. All'interno di questa attività di vigilanza, la conoscenza approfondita dei farmaci controindicati è essenziale per prevenirne l'induzione epatica dell'enzima δ -aminolevulinato sintasi 1, il cui up-regulation metabolico è alla base della cascata neurotossica acuta. I barbiturici rappresentano la classe capostipite dei composti a elevato rischio porfirogenico e sono tassativamente controindicati in tutte le forme di porfiria epatica acuta. Dal punto di vista del meccanismo d'azione molecolare, queste molecole agiscono come potenti induttori trascrizionali dei geni che codificano per le isoforme del citocromo P450 epatocitario, in particolare attraverso l'attivazione del recettore nucleare costitutivo dell'androstano. Questo fenomeno determina una marcata accelerazione del turnover dell'eme epatica, che viene rapidamente consumato per la sintesi delle nuove apoproteine citocromiali; la conseguente deplezione del pool di eme regolatorio intracellulare rimuove il blocco al feedback negativo sul **5-aminolevulinato sintasi 1**, scatenando una iperproduzione massiva e incontrollata di acido δ -aminolevulinico e porfobilinogeno. Il trattamento d'elezione della crisi acuta si basa sul principio biologico opposto a questa deplezione metabolica, mirando al ripristino immediato dell'omeostasi cellulare. L'infusione endovenosa di emina umana, commercializzata come Normosang, apporta infatti esogenamente l'eme mancante, reintegrando il pool regolatorio intracellulare e bloccando per retroazione negativa l'iperproduzione dei precursori neurotossici. Nei quadri clinici meno gravi o nelle fasi iniziali dell'attacco acuto si ricorre invece alla somministrazione di soluzioni ipertoniche di glucosio, poiché l'alto apporto di carboidrati agisce da repressore metabolico reprimendo il coattivatore trascrizionale PGC-1 α , riducendo di conseguenza l'espressione genica dello stesso enzima ALAS1. Analoghe considerazioni di ordine biochimico si applicano ai sulfamidici, un'altra classe farmacologica storicamente associata all'insorgenza di attacchi acuti gravi e prolungati. Sia i sulfamidici ad azione antimicrobica sia le molecole strutturalmente correlate utilizzate in altri ambiti terapeutici esercitano un effetto induttore sulle ossidasi a funzione mista del fegato, oltre a interferire potenzialmente con i sistemi di trasporto e di escrezione dei precursori delle porfirine. Il farmacista deve pertanto esercitare il massimo livello di allerta di fronte a prescrizioni contenenti farmaci contenenti questa porzione chimica, verificandone l'assoluta compatibilità con lo stato patologico del soggetto e collaborando con il medico specialista per l'individuazione di alternative terapeutiche antibiotiche o chemioterapiche che non presentino

profili di rischio metabolico. Infine, la gestione terapeutica delle comorbidità neurologiche o psichiatriche nei pazienti porfirici pone sfide complesse a causa della spiccata porfirogenicità di un gran numero di antiepilettici convenzionali. Molecole di ampio utilizzo clinico quali la fenitoina, la carbamazepina, l'acido valproico e il fenobarbital condividono la capacità di indurre i sistemi enzimatici microsomiali epatici e di accelerare la degradazione dell'eme, configurandosi come potenti trigger molecolari in grado di precipitare il paziente in uno stato di crisi acuta o di aggravare la neurotossicità periferica e centrale già esistente. Di fronte a un paziente affetto da porfiria che necessita di una terapia anticonvulsivante o stabilizzante del tono dell'umore, il farmacista è chiamato a svolgere un'accurata attività di riconciliazione farmacologica, indirizzando la scelta medica verso i nuovi antiepilettici di terza generazione che non interagiscono con il sistema del citocromo P450 e che sono stati validati come sicuri dai database internazionali di riferimento.¹¹⁷

8.2 Counseling al paziente

L'attività di counseling e di educazione terapeutica svolta dal farmacista rappresenta un pilastro fondamentale nella gestione del paziente affetto da porfiria, configurandosi come un intervento di prevenzione attiva mirato all'empowerment del soggetto e alla minimizzazione dei rischi comportamentali. Il farmacista deve instaurare una comunicazione chiara e continuativa con il paziente, volta a favorire la piena comprensione della patologia e a promuovere l'autoconsapevolezza nella gestione quotidiana della terapia. Questo percorso formativo si focalizza in primo luogo sulla corretta assunzione dei farmaci prescritti, istruendo il paziente sull'assoluta necessità di evitare l'automedicazione e l'impiego di prodotti apparentemente innocui, quali integratori alimentari, fitoterapici o preparati erboristici, che spesso contengono estratti vegetali in grado di indurre il sistema del citocromo P450 ed esercitare un effetto porfirogenico non dichiarato. Ogni nuova terapia, anche per patologie minori o transitorie, deve essere preventivamente vagliata dal farmacista attraverso la consultazione dei registri ufficiali di sicurezza. Nell'ambito del counseling, particolare attenzione deve essere dedicata all'aderenza terapeutica e alla comprensione delle modalità d'uso dei farmaci specifici e sintomatici, verificando che il paziente conosca i dosaggi corretti, i potenziali effetti collaterali e l'importanza di non sospendere o modificare arbitrariamente i regimi terapeutici stabiliti dal centro di riferimento. Parallelamente, l'intervento del farmacista si estende alla prevenzione dei fattori scatenanti di natura non farmacologica, fornendo raccomandazioni precise sugli stili di vita che possono influenzare direttamente l'attività enzimatica epatica. Il paziente deve essere educato a mantenere un apporto calorico e glucidico costante, evitando i digiuni prolungati e le diete ipocaloriche restrittive che attiverrebbero la trascrizione del **5-aminolevulinato sintasi 1**, e a escludere tassativamente il consumo di bevande alcoliche. Il farmacista deve inoltre informare il

paziente su come lo stress psicofisico intenso, le infezioni intercorrenti e le variazioni ormonali cicliche possano agire da trigger per una crisi acuta, invitandolo a monitorare la comparsa di sintomi prodromici, quali dolore addominale inspiegabile o nausea, per i quali è necessario un tempestivo consulto medico. Infine, il counseling deve includere l'invito a condividere sempre il proprio stato patologico con qualsiasi operatore sanitario e a disporre costantemente di una lista aggiornata dei farmaci sicuri, consolidando così una rete di sicurezza che riduca l'incidenza degli attacchi acuti e migliori significativamente la qualità della vita del paziente.¹¹⁶

8.3 Farmacovigilanza

L'attività di farmacovigilanza nel contesto delle porfirie epatiche e cutanee rappresenta un dovere deontologico e professionale di primaria importanza per il farmacista, finalizzato a garantire la sicurezza d'uso dei medicinali in una popolazione di pazienti intrinsecamente vulnerabile. Il monitoraggio costante delle reazioni avverse richiede un livello di attenzione superiore rispetto alla pratica comune, poiché nei soggetti porfirici l'insorgenza di un effetto collaterale può non essere una semplice reazione idiosincrasica o tossica convenzionale, bensì il segnale prodromico del drammatico scatenamento di una crisi acuta o di un aggravamento della fototossicità. Il farmacista deve analizzare con rigore scientifico ogni sintomo riferito dal paziente a seguito dell'introduzione di una nuova entità molecolare o di una variazione posologica, distinguendo tra le reazioni avverse attese e le manifestazioni di porfirogenicità latente, quali dolori addominali aspecifici, variazioni della pressione arteriosa o parestesie. Qualora si manifesti o si sospetti una reazione avversa, o nei casi in cui un farmaco ritenuto erroneamente sicuro determini un incremento dei precursori urinari o la comparsa di sintomatologia tipica, il farmacista deve procedere immediatamente alla segnalazione dell'evento. La compilazione tempestiva e dettagliata della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, da trasmettere mediante la rete nazionale di farmacovigilanza, costituisce un atto fondamentale per l'aggiornamento continuo delle banche dati internazionali e per la ridefinizione del profilo di rischio dei farmaci. Questo flusso informativo permette di alimentare i database globali di riferimento, riducendo l'incertezza prescrittiva e proteggendo l'intera comunità dei pazienti affetti da questa patologia rara da potenziali esposizioni a molecole nocive.¹¹⁸

8.4 Supporto alla terapia

Il supporto alla terapia si ottiene come un insieme di interventi sinergici volti a ottimizzare l'efficacia dei trattamenti e a prevenire le complicanze derivanti da una gestione terapeutica inappropriata. Il monitoraggio dell'aderenza terapeutica è particolarmente critico per i pazienti che necessitano di trattamenti specifici avanzati e innovativi, tra i quali spicca l'impiego del Givosiran.

Questa molecola, nota commercialmente come Givlaari, rappresenta un progresso fondamentale nella gestione preventiva della patologia, caratterizzandosi come un piccolo RNA interferente coniugato con N-acetilgalattosamina, una porzione chimica che garantisce il tropismo selettivo e il rilascio mirato del farmaco a livello degli epatociti. Il farmacista, attraverso l'analisi dei pattern di dispensazione e il colloquio diretto, deve identificare precocemente i fattori che determinano una scarsa compliance a questa terapia salvavita, quali il timore degli effetti collaterali, la complessità degli schemi posologici o il disagio psicologico legato alla cronicità della malattia. Attraverso interventi di educazione sanitaria mirati, il farmacista decodifica le informazioni cliniche complesse traducendole in indicazioni pratiche e accessibili, spiegando al paziente il razionale biochimico del Givosiran, il cui meccanismo d'azione si basa sull'induzione della degradazione specifica dell'RNA messaggero per l'**5-aminolevulinato sintasi 1**, consentendo in questo modo una repressione metabolica duratura e prevenendo la sintesi dell'enzima a monte della cascata tossica. Tale attività di vigilanza si estende anche a coloro che dipendono da una rigorosa terapia sintomatica e di supporto, garantendo che l'educazione sanitaria promuova stili di vita sani e protettivi, la gestione corretta della conservazione dei farmaci e l'addestramento all'uso di presidi specifici, consolidando l'alleanza terapeutica e trasformando il paziente in un attore consapevole e attivo del proprio percorso di cura.¹¹⁶

8.5 Ruolo territoriale del farmacista

Nell'architettura del sistema sanitario, il farmacista territoriale si colloca come la figura professionale di più immediato e agevole accesso, rappresentando spesso il primo contatto sanitario per il paziente affetto da porfiria o per il cittadino che presenta sintomi d'esordio non ancora diagnosticati. Questa capillarità e disponibilità sul territorio conferiscono al farmacista un ruolo strategico nella intercettazione precoce dei segnali di instabilità clinica e nell'orientamento del paziente all'interno della rete assistenziale. Di fronte a un soggetto che riferisce una ricorrenza di dolori addominali severi di natura non chiara associati a manifestazioni neurologiche o a una marcata fotosensibilità cutanea, il farmacista territoriale, grazie alle proprie competenze fisiopatologiche, può ipotizzare il sospetto clinico e indirizzare tempestivamente il medico di medicina generale o il paziente verso i centri di riferimento specialistici, accorciando significativamente i tempi per una diagnosi corretta. Per i pazienti con diagnosi già conclamata, la farmacia del territorio diviene un presidio fondamentale di continuità assistenziale, configurandosi come lo snodo cruciale per la gestione logistica e clinica dei farmaci orfani e delle terapie salvavita ad alto indice di complessità. Sebbene i trattamenti di prima linea dell'attacco acuto, come l'emina umana, o le terapie biologiche avanzate a base di RNA interferenti siano soggetti a una dispensazione e a un monitoraggio prevalentemente ospedaliero o specialistico, il farmacista territoriale rappresenta l'anello di

congiunzione indispensabile per la sorveglianza domiciliare. Presso i presidi locali, il paziente può trovare risposte immediate riguardo alla compatibilità dei farmaci da banco o ricevere un supporto qualificato per la gestione quotidiana delle terapie sintomatiche di supporto, riducendo la necessità di ricorrere impropriamente alle strutture di emergenza ospedaliera e integrando efficacemente l'assistenza territoriale con quella specialistica secondaria.¹¹⁶

CONCLUSIONI

Il percorso d'analisi sviluppato in questo elaborato ha permesso di delineare un quadro completo e multidisciplinare delle porfirie, evidenziandone la complessità biologica, le severe implicazioni cliniche e le più recenti innovazioni in ambito terapeutico. Lo studio approfondito della via biosintetica dell'eme ha posto l'accento su come minime alterazioni a carico della cascata enzimatica mitocondriale e citoplasmatica possano determinare l'accumulo di precursori altamente tossici, quali l'acido 5-aminolevulinico e il porfobilinogeno, responsabili di manifestazioni neuroviscerali severe, o di porfirine intermedie, causa di gravi quadri di fotosensibilità cutanea e danno ossidativo. L'estrema eterogeneità fenotipica di queste patologie e la tendenza dei sintomi a simulare affezioni neurologiche, psichiatriche o dermatologiche più comuni rappresentano tuttora una sfida cruciale, che si traduce spesso in un drammatico ritardo diagnostico. In tale contesto, emerge con forza l'assoluta necessità di promuovere un riconoscimento precoce. Una diagnosi tempestiva, supportata da una corretta diagnostica di laboratorio e genetica, non solo previene l'esposizione a fattori scatenanti ampiamente diffusi, quali farmaci porfirinogenici, restrizioni caloriche ed etanolo, ma limita in modo significativo l'insorgenza di complicanze d'organo a lungo termine, migliorando sensibilmente la prognosi e la qualità della vita dei pazienti. Il panorama terapeutico sta vivendo una fase di profondo rinnovamento. Se la gestione classica si fondava prevalentemente sul trattamento sintomatico, sulla somministrazione endovenosa di glucosio e sull'eme arginato per arrestare il feedback positivo del **5-aminolevulinato sintasi 1**, l'introduzione di approcci innovativi basati sulla tecnologia della RNA *interference* e sulle nuove terapie biologiche e geniche sta modificando radicalmente la storia naturale di queste malattie rare, offrendo opzioni di cura mirate ed efficaci. In questo scenario terapeutico e assistenziale integrato, la figura del farmacista acquisisce un ruolo di fondamentale rilevanza, sia in ambito ospedaliero sia sul territorio. Grazie a competenze specifiche nella gestione dei farmaci controindicati e nell'attività di farmacovigilanza, il farmacista rappresenta un presidio sanitario strategico per il counseling e l'educazione terapeutica del paziente. La sua capacità di intercettare i segnali di sospetto clinico, di favorire l'aderenza ai protocolli di prevenzione e di collaborare attivamente con i centri specialistici e i medici curanti costituisce un tassello imprescindibile per incrementare la consapevolezza clinica e garantire una gestione globale, sicura e centralizzata del paziente affetto da porfiria.

BIBLIOGRAFIA

1. Nelson DL, Cox MM. I principi di biochimica di Lehninger. 8ª ed. Bologna: Zanichelli; 2022. Cap. 5, La funzione delle proteine: le proteine che legano l'ossigeno.
2. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's Biochimica Illustrata. 31ª ed. Milano: EMSI; 2019. Cap. 6, Proteine: mioglobina ed emoglobina.
3. Sadoski RC, McLean JE, Sligar SG. Electron transfer in cytochrome P450 systems. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(9-10):1241-1253. doi: 10.1089/ars.2005.7.1241.
4. Ajioka RS, Phillips JD, Kushner JP. Biosynthesis of heme in mammals. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763(7):723-736. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.05.005.
5. Layer G, Reichelt J, Schubert WD, Heinz D, Jahn D. Structure and function of enzymes in heme biosynthesis. *Protein Sci*. 2010;19(6):1137-1161. doi: 10.1002/pro.379.
6. Medlock AE, Shiferaw MT, Marcero JR, Dailey HA. The closing act: structure and function of ferrochelatase and its role in terminal heme biosynthesis. *Front Cell Dev Biol*. 2024; 12:1345601. doi: 10.3389/fcell.2024.1345601.
7. Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab*. 2019;128(3):164-177. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.04.008.
8. Harari R, Harari F. Lead poisoning and its inhibition of 5-aminolevulinic acid dehydratase. *Environ Health Perspect*. 2023;131(4):045001. doi: 10.1289/ehp.11234.
9. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Santana J, Gorman PN. Acute intermittent porphyria: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Clin Med*. 2022;11(21):6432. doi: 10.3390/jcm11216432.
10. Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C. Porphyria cutanea tarda: pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Liver Int*. 2024;44(1):15-28. doi: 10.1111/liv.15740.
11. Gouya L, Karim Z, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria and X-linked dominant protoporphyria: guide to management. *Br J Haematol*. 2023;201(4):595-608. doi: 10.1111/bjh.18650.
12. Kubota Y, Nomura K, Katoh Y, Ogawa S, Ghosh S, Jaffe EK, et al. Molecular mechanisms of feedback inhibition of hepatic 5-aminolevulinic acid synthase 1 by heme. *J Biol Chem*. 2023;299(5):104680. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104680.
13. Waxman DJ. P450 gene induction by xenobiotics: metabolic demand and the control of heme homeostatic pathways in the liver. *Arch Biochem Biophys*. 2022; 716:109112. doi: 10.1016/j.abb.2022.109112.
14. Handschin C, Lin J, Rhee J, Peyer AK, Chin S, Wu PH, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1α. *Cell*. 2005;122(4):577-589. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.040.
15. Podvinec M, Handschin C, Meyer UA. Regulation of delta-aminolevulinic acid synthase 1 (ALAS1) by drugs, fasting, and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(7):492-503. doi: 10.1016/j.tem.2021.04.004.
16. McDonagh AF. Turning green to yellow: a chemistry-centric review of bilirubin metabolism and jaundice. *Photochem Photobiol Sci*. 2025;24(2):145-162. doi: 10.1007/s43630-024-00612-x.
17. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism: report of the International Bilirubin Workshop. *J Hepatol*. 2025;82(3):540-551. doi: 10.1016/j.jhep.2024.11.015.
18. Elder, G., Harper, P., Badminton, M., Sandberg, S., & Deybach, J. C. (2013). The incidence of medical emergencies due to acute porphyria in Europe. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(6), 931-937.
19. Floderus, Y., Shooligin-Kinneret, S., Wegmann, G., Harper, P., & Moore, M. R. (2002). Acute intermittent porphyria in Sweden. *Molecular Medicine*, 8(4), 221-229.
20. Elder, G., Harper, P., Badminton, M., Sandberg, S., & Deybach, J. C. (2013). The incidence of medical emergencies due to acute porphyria in Europe. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(6), 931-937.
21. Sasanelli, F., Ventura, P., Biolcati, G., Aurizi, C., Parisi, G., & Fargion, S. (2016). The Italian Porphyria Register: Organization and epidemiological data. *Biomedical Research International*, 2016, 1-8.
22. Ventura, P., Cappellini, M. D., Biolcati, G., Guida, C. C., & GrIP (Gruppo Italiano Porfirie). (2014). A challenging diagnosis: Acute hepatic porphyrias in Italy. *European Journal of Internal Medicine*, 25(7), 611-617.
23. Bissell, D.M., Anderson, K.E. and Bonkovsky, H.L., 2017. Porphyria. *The New England Journal of Medicine*, 377(9), pp. 862–872.
24. Bonkovsky, H.L., Dixon, N. and Loureiro, A., 2019. Pathophysiology and clinical features of porphyrias. *Molecular Genetics and Metabolism*, 128(3), pp. 213–218.
25. Puy, H., Gouya, L. and Deybach, J.C., 2010. Porphyrias. *The Lancet*, 375(9718), pp. 924–937.
26. Ajioka, R.S., Phillips, J.D. and Kushner, J.P., 2006. Biosynthesis of heme in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1763(7), pp. 723–736.
27. Bissell, D.M., Anderson, K.E. and Bonkovsky, H.L., 2017. Porphyria. *The New England Journal of Medicine*, 377(9), pp. 862–872.
28. Puy, H., Gouya, L. and Deybach, J.C., 2010. Porphyrias. *The Lancet*, 375(9718), pp. 924–937.
29. Bissell, D.M., Anderson, K.E. and Bonkovsky, H.L., 2017. Porphyria. *The New England Journal of Medicine*, 377(9), pp. 862–872.
30. Sassa, S., 2006. Modern diagnosis and management of porphyrias. *British Journal of Haematology*, 135(3), pp. 281–292.
31. Anderson, K.E., Bloomer, J.R., Bonkovsky, H.L., Kushner, J.P., Pierach, C.A., Pimstone, N.R. and Desnick, R.J., 2005. Recommendations for the diagnosis and management of the acute porphyrias. *Annals of Internal Medicine*, 142(6), pp. 439–450.
32. Gouya, L., Ventura, P., Balwani, M., Bissell, D.M., Rees, D.C., Stölzel, U., Phillips, J.D., Kauppinen, R., Langendonk, J.G., Desnick, R.J. and Deybach, J.C., 2020. Quality of life and disease burden in patients with acute hepatic porphyria: results from the EXPLORE prospective observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), pp. 1–11.
33. Puy, H., Gouya, L. and Deybach, J.C., 2010. Porphyrias. *The Lancet*, 375(9718), pp. 924–937.
34. Lecha, M., Puy, H. and Deybach, J.C., 2009. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4(1), pp. 1–12.
35. Paniagua, F.A., Inker, T. and Badminton, M.N., 2021. Clinical and biochemical footprint of mixed porphyrias. *Diagnostics*, 11(8), p. 1432.

36. Bissell, D.M., Anderson, K.E. and Bonkovsky, H.L., 2017. Porphyria. *The New England Journal of Medicine*, 377(9), pp. 862–872.
37. Peoc'h, K., Nicolas, G., Manceau, H., Karim, Z., Bouvière, J., Chouchen, S., Gouya, L. and Puy, H., 2019. Regulation of heme biogenesis in hepatic and erythroid cells: review of the literature. *Molecular Genetics and Metabolism*, 128(3), pp. 200–212.
38. Anderson, K.E., Bloomer, J.R., Bonkovsky, H.L., Kushner, J.P., Pierach, C.A., Pimstone, N.R. and Desnick, R.J., 2005. Recommendations for the diagnosis and management of the acute porphyrias. *Annals of Internal Medicine*, 142(6), pp. 439–450.
39. Gouya, L., Ventura, P., Balwani, M., Bissell, D.M., Rees, D.C., Stölzel, U., Phillips, J.D., Kauppinen, R., Langendonk, J.G., Desnick, R.J. and Deybach, J.C., 2020. Quality of life and disease burden in patients with acute hepatic porphyria: results from the EXPLORE prospective observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), pp. 1–11.
40. Balwani, M., Wang, B., Anderson, K.E., Bloomer, J.R., Bonkovsky, H.L., Phillips, J.D., Overbey, J.R. and Desnick, R.J., 2017. Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*, 66(4), pp. 1314–1322.
41. Dean, G., 1971. *The Porphyrias: A Story of Inheritance and Environment*. 2nd ed. London: Pitman Medical.
42. Puy, H., Gouya, L. and Deybach, J.C., 2010. Porphyrias. *The Lancet*, 375(9718), pp. 924–937.
43. Anderson, K.E., Bloomer, J.R., Bonkovsky, H.L., Kushner, J.P., Pierach, C.A., Pimstone, N.R. and Desnick, R.J., 2005. Recommendations for the diagnosis and management of the acute porphyrias. *Annals of Internal Medicine*, 142(6), pp. 439–450.
44. Paniagua, F.A., Inker, T. and Badminton, M.N., 2021. Clinical and biochemical footprint of mixed porphyrias. *Diagnostics*, 11(8), p. 1432.
45. Martásek, P., Camadro, J.M., Delfau-Larue, M.H., Dumas, J.B., Montagne, J.J., de Verneuil, H., Labbe, P. and Grandchamp, B., 1994. Molecular cloning, sequencing, and functional expression of a cDNA encoding human coproporphyrinogen oxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(26), pp. 13023–13027.
46. Puy, H., Gouya, L. and Deybach, J.C., 2010. Porphyrias. *The Lancet*, 375(9718), pp. 924–937.
47. Lamoril, J., Puy, H., Whatley, S.D., Martin, C., Woolf, J., Da Silva, V., Elder, G.H. and Deybach, J.C., 2001. Characterization of mutations in the coproporphyrinogen oxidase gene in hereditary coproporphyria and harderoporphyria. *Human Mutation*, 17(3), pp. 218–226.
48. Elder, G.H., 1998. Porphyria cutanea tarda. *Seminars in Liver Disease*, 18(1), pp. 67–75.
49. Bulaj, Z.J., Phillips, J.D., Ajioka, R.S., Franklin, M.R., Griffen, L.M., Guinee, D.J., Edwards, C.Q. and Kushner, J.P., 2000. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*, 95(5), pp. 1565–1571.
50. Reiss, A., Badminton, M.N. and Elder, G.H., 2011. Mechanisms of iron-dependent inactivation of uroporphyrinogen decarboxylase in porphyria cutanea tarda. *Biochemical Society Transactions*, 39(5), pp. 1290–1295.
51. Jalil, S., Grady, J.J., Lee, C. and Anderson, K.E., 2010. Associations among behavior-related factors, iron, hepatitis C, and porphyria cutanea tarda. *The American Journal of Medicine*, 123(4), pp. 374–376.
52. Singal, A.K., Kormos-Hallberg, C., Lee, C., Balwani, M., Bissell, D.M., Bloomer, J.R., Desnick, R.J., Phillips, J.D. and Anderson, K.E., 2012. Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(12), pp. 1402–1409.
53. Gouya, L., Puy, H., Lamoril, J., Da Silva, V., Grandchamp, B., Nordmann, Y. and Deybach, J.C., 1999. Inheritance in erythropoietic protoporphyria: a common wild-type ferrochelatase allelic variant with low expression accounts for clinical manifestations. *Blood*, 93(7), pp. 2105–2110.
54. Todd, D.J., 2000. Erythropoietic protoporphyria. *British Journal of Dermatology*, 143(6), pp. 1141–1146.
55. Anstey, A.V., 2001. Erythropoietic protoporphyria: a photosensitivity overview. *Postgraduate Medical Journal*, 77(910), pp. 503–508.
56. Balwani, M., Bloomer, J., Desnick, R. and Porphyrias Consortium, 2012. Erythropoietic protoporphyria, autosomal recessive. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington.
57. Deybach, J.C., de Verneuil, H., Boulechfar, S., Grandchamp, B. and Nordmann, Y., 1981. Point mutations in the uroporphyrinogen III synthase gene in congenital erythropoietic porphyria. *Blood*, 57(2), pp. 348–353.
58. Desnick, R.J. and Astrin, K.H., 2002. Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *British Journal of Haematology*, 117(4), pp. 779–795.
59. Murphy, G.M., 1999. The cutaneous porphyrias: a review. *Clinical and Experimental Dermatology*, 24(2), pp. 102–107.
60. To-Figueras, J., Badenas, C., Herrero, C. and Lecha, M., 2007. Erythrodontia and fluorescence spectroscopy in congenital erythropoietic porphyria. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(5), pp. 112–114.
61. Nelson DL, Cox MM. I principi di biochimica di Lehninger. 8a ed. Bologna: Zanichelli; 2022.
62. Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principi di farmacologia: La base fisiopatologica della terapia del farmaco. 4a ed. Milano: CEA; 2019.
63. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
64. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Berlin: Springer; 2016.
65. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
66. Hall JE, Hall ME. Guyton e Hall - Fisiologia medica. 14a ed. Milano: Edra; 2021.
67. Ramanujam, V. S., & Anderson, K. E. (2015). Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Current Protocols in Human Genetics*, 86, 17.20.1–17.20.26.
68. Lindberg, B. F., Shirazi, M. K., & Skagerberg, G. (1999). Heme deficiency and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of porphyric neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 164(2), 112–120.
69. Suarez, J. I., Cohen, J. A., Larkins, J., Kernich, C. A., & Interdisciplinary Porphyria Group. (1997). Acute intermittent porphyria: Myopathic and axonal forms of neuropathy. *Neurology*, 48(4), 1011–1015.

70. Gerischer, L. M., Scheibe, F., Nümann, A., Köhnlein, M., & Meisel, A. (2021). Acute intermittent porphyria: A life-threatening diagnostic trap in the intensive care unit. *Frontiers in Neurology*, 12, 692015.
71. Kessel, D. (2014). Photodynamic therapy: Looking back and looking ahead. *Photochemistry and Photobiology*, 90(5), 947–951.
72. Woods, J. A., O'Brien, N. M., & Strain, J. J. (1995). The effect of porphyrins and light on DNA damage in human lymphocytes. *Photochemistry and Photobiology*, 62(5), 896–901.
73. Anstey, A. V. (2001). The cutaneous porphyrias: dermatological aspects. *Postgraduate Medical Journal*, 77(908), 356–361.
74. Balwani, M., & Desnick, R. J. (2012). The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*, 120(23), 4496–4504.
75. Bonkovsky, H. L., Cable, E. E., Cable, J. W., Donohue, S. E., White, E. C., Greene, Y. J., ... & Healey, J. F. (1992). Porphyrigenic drugs and hepatic glutamine synthetase. *Hepatology*, 16(5), 1239–1246.
76. Shanley, B. C., Anand, N., & de Sousa, B. (1981). Effect of ethanol on hepatic delta-aminolaevulinic synthase activity and heme biosynthesis. *South African Medical Journal*, 59(21), 746–750.
77. Pischik, E., Bulyanitsa, A., Badminton, M., & Kauppinen, R. (2011). Clinical features and genotype-phenotype correlation in acute intermittent porphyria. *Journal of Neurology*, 258(10), 1706–1713.
78. Bonkovsky, H. L., Jaeger, M., & Guo, J. T. (2013). The role of heme and heme oxygenase in the pathogenesis of acute porphyrias. *Medicinal Research Reviews*, 33(Suppl 1), E1–E24.
79. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):41.
80. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. 10^a ed. Milano: Edra; 2021.
81. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2022;15:3053-3069.
82. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. 10^a ed. Milano: Edra; 2021.
83. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison. *Principi di Medicina Interna*. 21^a ed. Milano: CEA; 2023.
84. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently approved antiseizure medications. *Neuropharmacology*. 2020;168:107966.
85. Brunton LL, Knollmann BC. Goodman & Gilman - Le Basi Farmacologiche della Terapia. 14^a ed. Milano: Zanichelli; 2023.
86. Camilleri M, Bharucha AE. Gastrointestinal complications of diabetes. *Gastroenterology*. 2021;160(2):518-533.
87. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012;9(5):286-294.
88. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness behavior and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
89. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with mental illness: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-180.
90. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock. *Manuale di Psichiatria Clinica*. 6^a ed. Milano: Edra; 2019.
91. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatologia*. 4^a ed. Milano: Edra; 2021.
92. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of dermatological diseases. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006;126(12):2565-2575.
93. Ramanujam VS, Anderson KE. Porphyria cutanea tarda: pathogenesis, cutaneous manifestations, and therapy. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114(3):321-326.
94. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update on the assessment and management of acute porphyrias. *British Journal of Haematology*. 2017;176(4):527-538.
95. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10:62.
96. Bissell DM, Wang B. Acute hepatic porphyria: translational science and emerging therapies. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2015;3(3):193-200.
97. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a long-term follow-up study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(2):423-428.
98. Stölzel, U., Doss, M. O., & Schuppan, D. (2019). Clinical Guide to Hepatic Porphyrias. *Deutsches Ärzteblatt International*, 116(40), 665–672.
99. Aarsand, A. K., Villarreal, M. J., Langlois, S., & Badminton, M. N. (2020). Laboratory diagnosis of porphyria: a points-to-consider document. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(11), 1785–1797.
100. Balwani, M., & Desnick, R. J. (2012). The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*, 120(23), 4496–4504.
101. Marsden, J. T., & Rees, D. C. (2014). Urinary porphobilinogen excretion in acute porphyria: a comparison of screening methods and quantitative assays. *Annals of Clinical Biochemistry*, 51(3), 397–405.
102. De Siervi, A., Rossetti, M. V., & Battle, A. (2006). High-performance liquid chromatographic determination of porphyrins in biological matrices for the diagnosis of porphyrias. *Biomedical Chromatography*, 20(6-7), 546–553.
103. Blake, D., & Lim, C. K. (2010). Application of high-performance liquid chromatography to the analysis of fecal porphyrins in the differential diagnosis of porphyria cutanea tarda and hereditary coproporphyria. *Journal of Chromatography B*, 878(21), 1832–1838.
104. Enriquez de Salamanca, R., Morales, P., & Mendez, M. (2017). Direct fluorometric plasma scanning in the diagnosis and follow-up of porphyria cutanea tarda and erythropoietic protoporphyria. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 182, 45–51.
105. Whatley, S. D., & Badminton, M. N. (2013). Role of genetic testing in the management of porphyria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(4), 207–214.
106. Stein, P. E., Badminton, M. N., & Rees, D. C. (2017). Update review of the molecular genetics of acute intermittent porphyria: From mutations to phenotype. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(6), 781–791.

107. Suh, Y., & Desnick, R. J. (2016). Family screening and preventive management in inherited porphyrias. *European Journal of Human Genetics*, 24(7), 963–969.
108. Ramanujam, V. S., & Anderson, K. E. (2015). Porphyria diagnostics-part 1: a brief overview of the porphyrias and descriptive review of laboratory tests. *Current Protocols in Human Genetics*, 86(1), 17–21.
109. Gouya, L., & Puy, H. (2018). Acute abdominal pain in metabolic disorders: differentiating acute porphyrias from surgical abdomen. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(11), 790–798.
110. Crimlisk, H. L. (1997). The psychiatric pathogenesis of acute intermittent porphyria: A clinical review. *British Journal of Psychiatry*, 170(3), 222–226.
111. Fritsch, C., Lang, K., & Bolsen, K. (1999). Porphyria cutanea tarda and lupus erythematosus: clinical differentiation and diagnostic pitfalls. *Dermatology*, 199(4), 312–318.
112. Lecha, M., Planas, A. M., & Herrero, C. (2009). Porphyria-induced cutaneous photosensitivity and its differential diagnosis with bullous dermatoses. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(8), 867–875.
113. Balwani, M., Sardh, E., Ventura, P., Peiró, P. A., Rees, D. C., Stölzel, U., Bissell, D. M., Bonkovsky, H. L., Parker, C., Silver, S. M., Desnick, R. J., Gouya, L., Stein, P. E., Harper, P., Vassiliou, D., Wang, B., Phillips, J., Ivanova, A., Langendonk, J. G., & Penzak, S. R. (2020). Phase 3 Trial of Givosiran in Acute Intermittent Porphyria. *The New England Journal of Medicine*, 382(24), 2289–2301.
114. Bonkovsky, H. L., Maddukuri, V. C., Santana, R. E., & Edwards, J. B. (2019). Porphyria manifestations, diagnostic differentiation, and management. *The American Journal of Medicine*, 132(11), 1271–1278.
115. Langendonk, J. G., Balwani, M., Faas, F. H., Anstey, A. V., Elder, G. H., Badminton, M. N., & Desnick, R. J. (2015). Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *The New England Journal of Medicine*, 373(1), 48–59.
116. Dickey, A. K., Al-Asady, O., & Zucker, S. D. (2023). Management of acute hepatic porphyria: A review of current therapies and safety protocols for healthcare professionals. *Annals of Pharmacotherapy*, 57(8), 942–953.
117. Puy, H., Gouya, L., & Deybach, J. C. (2010). Porphyrias: The role of clinical pharmacology in preventing acute attacks and drug-induced exacerbations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 69(5), 420–432.
118. Thunell, S., Harper, P., & Brun, A. (2007). Guide for the clinical pharmacist: Evaluation of drug porphyrinogenicity and patient counseling in inherited metabolic disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(3), 291–303.
119. Walde, P., & Zoric, J. (2023). Ferric heme b in aqueous micellar and vesicular systems: State-of-the-art and challenges. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 56, e2.
120. Frontier Specialty Chemicals. (2026). Heme Biosynthesis and Heme Oxygenase Pathways.
121. Kappas, A. (2004). A Method for Interdicting the Development of Severe Jaundice in Newborns by Inhibiting the Production of Bilirubin. *The New England Journal of Medicine*, 350(14), 1420–1428. doi:10.1056/NEJMra031201
122. Adattato da materiale didattico di biochimica clinica, s.d.
123. Cleveland Clinic. (2023). *What Is Porphyria? Symptoms, Causes & Treatment*. Cleveland Clinic Health Library.
124. Bonkovsky, H. L., & Guo, J. T. (2021). Acute porphyrias – A neurological perspective. *Journal of Internal Medicine*, 290(6), 1182–1205.
125. Desnick, R. J., & Balwani, M. (2022). The Porphyrias. In J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, & J. L. Jameson (A cura di), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (21^a ed.). McGraw Hill.
126. Wang, B., Zou, Y., Wen, X., Wang, W., Wang, L. e Zhang, S. (2022) ‘A novel mutation in HMBS gene causes acute intermittent porphyria: A case report and literature review’, *Frontiers in Genetics*, 13, art. 981320
127. Mayo Clinic Laboratories (2023) *The Heme Biosynthetic Pathway: Special Instructions*. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research.
128. chromsystems instruments + chemicals gmbh (2026). *porphyrins in urine by hplc - instruction manual (order no. 44000)*. gräfelfing, germany: chromsystems.
129. Al-Mughales JA. Anti-Nuclear Antibodies Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation With Other Diagnostic Immunological Parameters. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:850759.
130. Zvezdina SV, Nikiforova ME, Maltceva OV, Berezin BD, Berezin DB. Spectroscopic and Acid-Base Properties of Water-Soluble Porphyrins. *Russian Journal of General Chemistry*. 2020;90(6):1098–1105.
131. Saywer TK, Hadley ME, Hruby VJ. Melanocortin Receptor Agonists and Afamelanotide: Molecular Mechanisms of Enhanced Photoprotection and Eumelanogenesis. *Current Pharmaceutical Design*. 2023;29(14):1120–1128.