



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**



Dipartimento
**Universitario Clinico di Scienze
Mediche Chirurgiche e della Salute**



CASO CLINICO: Il dolore come spia di Porfiria

Dott Marco Sartori

Gastroenterologia Oncologica e sperimentale Aviano

Prof. Lory Saveria Crocè

Professore Associato Med 10a

PRESENTAZIONE CLINICA



35 anni



An. Pat. Remota:

- calcolosi renale nel 2007 trattata con ESWL
- mut. MTHFR con iperomocisteinemia
- infezione Sars-Cov2 trattata con monoclonali

An. Fisiologica:

- Alvo e diuresi regolari
- **Fumatrice**
(5-7 sigarette/die)
- **Alcol occasionale**
- Peso stabile (62kg)
- **discinesia dopo assunzione di metoclopramide**



ACCESSO IN GM LIGNANO

Ennesimo episodio di dolore addominale
migrante da fianco destro a fianco
sinistro, presincope, diarrea, nausea e
vomito



accesso in PS a Latisana



- Esami ematochimici
- Ecografia transvaginale
- TC addome con MdC



Ipotesi diagnostiche:

- Calcolosi biliare/renale
- M. Crohn/occlusione intestinale
- Torsione ovarica
- Pancreatite acuta

PS



Escluse tutte le ipotesi diagnostiche

Start morfina prima in bolo, poi elastomero

Anamnesi familiarità per porfiria epatica:

- 1- Padre sempre asintomatico aveva eseguito consulenza genetica per sospetta porfiria epatica
- 2- Zii avevano avuto attacchi acuti poi inquadrati come porfiria epatica acuta



Trasferimento a Cattinara Trieste

Clinica Patologie del Fegato



Normosang (emina) e glucosata al 10%
Terapia antidolorifica

- PCR: 11 mg/dL
- ALA e PBG urinari elevati
- Proteinuria, bilirubinuria



Genetica: AIP
(c.650A>T p.(Gln217Leu)
in Hz gene HMBS)

PORFIRIE

8 patologie: rare, metaboliche, genetiche, deficit enzimi catena biosintesi eme

1. Porfirie epatiche acute
2. Porfirie epatico cutanee
3. Porfirie cutanee eritropoietiche



LA MALATTIA DEI VAMPIRI

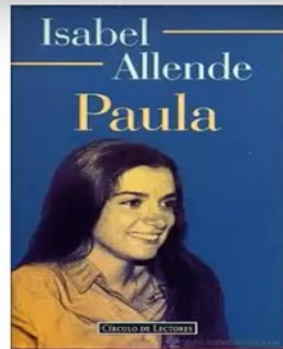
- ▶ 1897, Bram Stoker scrive Dracula
- ▶ 1985, David Dolphin propose un collegamento tra la porfiria e il folklore sui vampiri
- ▶ Fu rigettato dalla comunità scientifica ma entrò a far parte del mito popolare



MALATTIA RARA

AIP: prevalenza 5.4 per milione

Incidenza 0.13 per milione



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

da: Per Paula lettere dal mondo. Isabelle Allende



Loftus LS, Arnold WN. Dec 21, 1991; 303(6817): 1589-1591

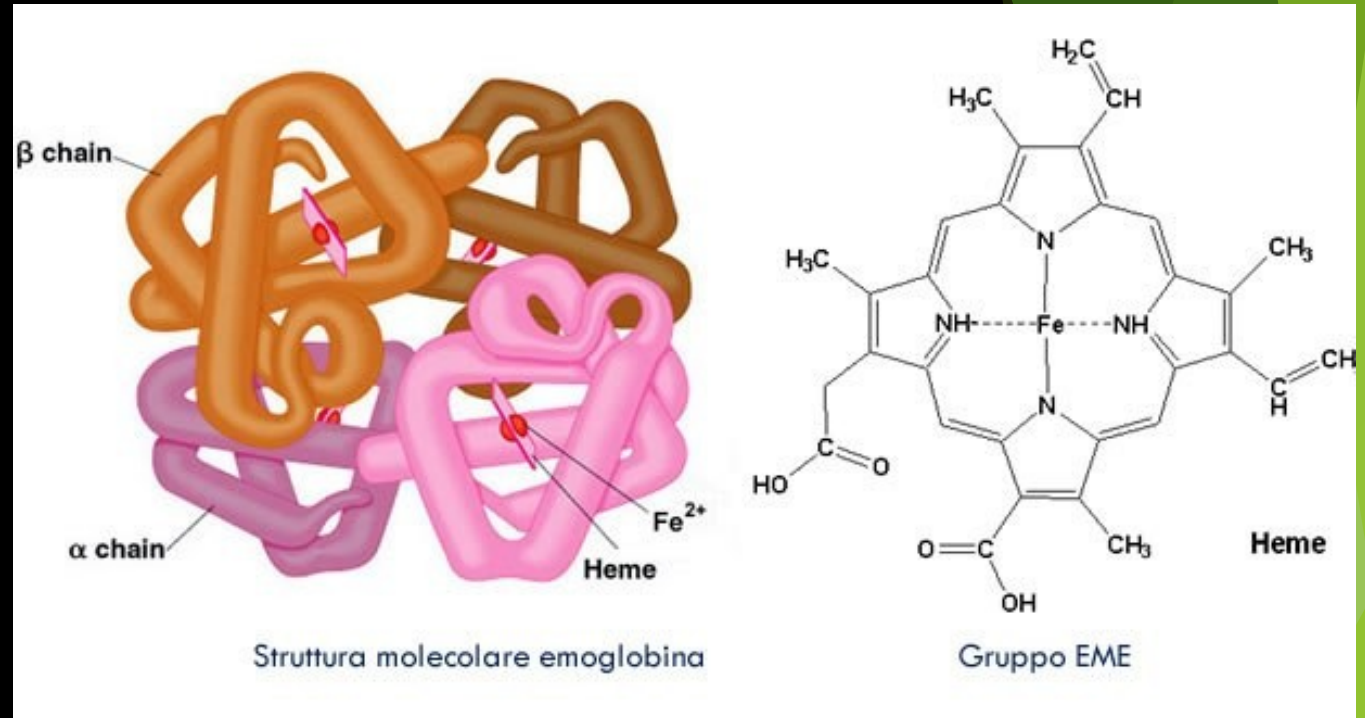
Vincent van Gogh's illness: acute intermittent porphyria? BMJ



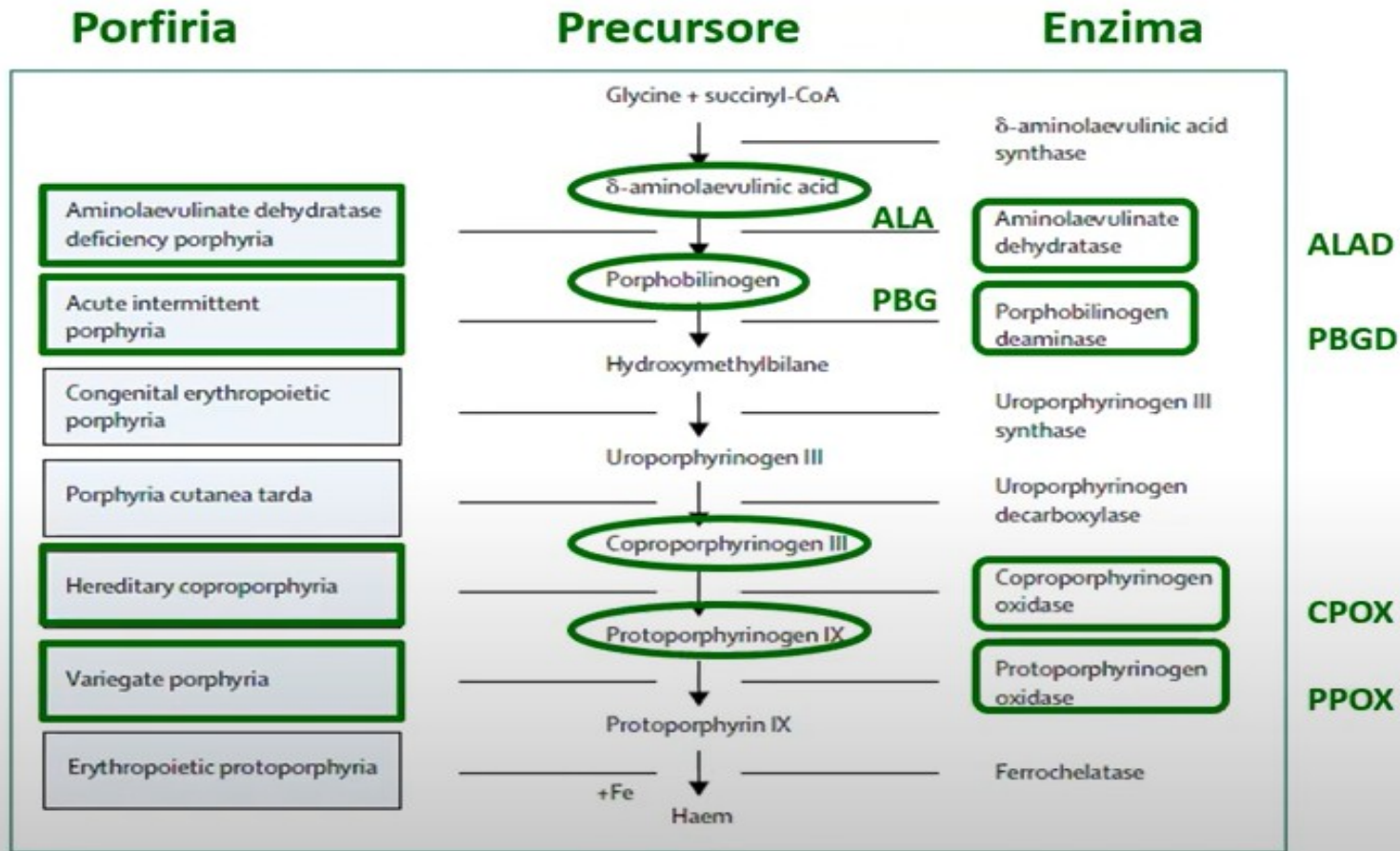
PORFIRIE

- Precursori dell'eme si accumulano, causando tossicità.

possono accumularsi nel midollo osseo, nel fegato, nella cute o in altri tessuti, causando effetti tossici. Questi precursori si accumulano nel sangue e vengono eliminati nelle urine, nella bile o nelle feci



Le Porfirie Acute

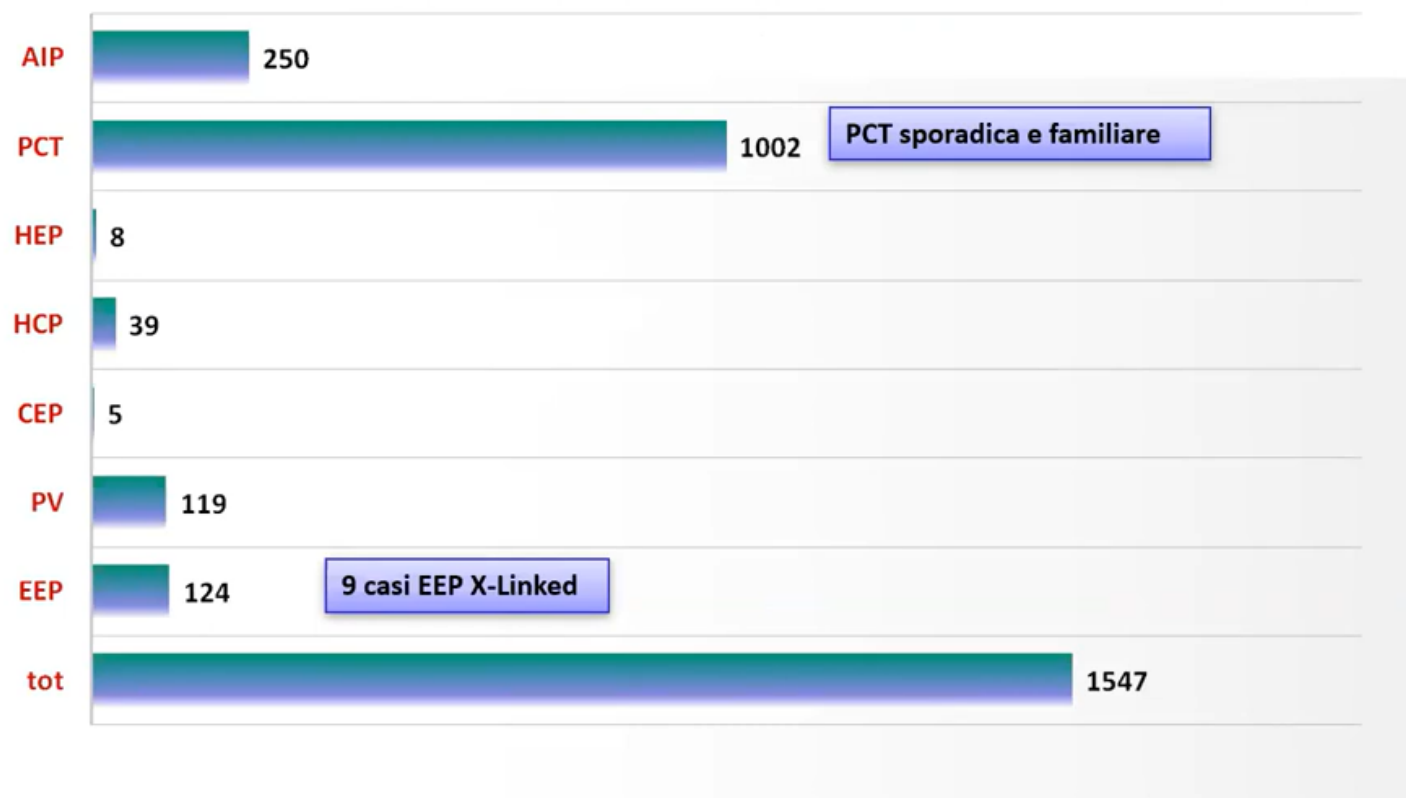


Eziologia

- ▶ Le porfirie sono malattie ereditarie. -> **anamnesi familiare!**
- ▶ La trasmissione ereditaria più frequente è quella **autosomica dominante**.
- ▶ La **penetranza del disturbo è variabile**
- ▶ La prevalenza della mutazione genetica che causa la porfiria acuta intermittente è di circa **1/1500**, ma dato che la penetranza è bassa, la prevalenza di malattia clinica è sino a circa **1/10 000**.



Tipi di Porfiria in Italia: GrIP



Clinical features of an acute neurovisceral attack of porphyria

Symptom/sign	Percent. number of acute attacks (n=143)
Abdominal pain	97
Non-abdominal pain	25
Vomiting	85
Constipation	46
Psychological symptoms	8
Convulsions	5
Muscle weakness	8
Sensory loss	2
Hypertension (diastolic >85 mmHg)	64
Tachycardia (>80 per min)	65
Hyponatraemia (<135 mmol/L)	37

Data from Mustajoki and Nordmann (1993); Hift, unpublished, 1986-95.

Quadro
clinico

<https://ipnet.org/the-porphyrrias/>

Unsafe

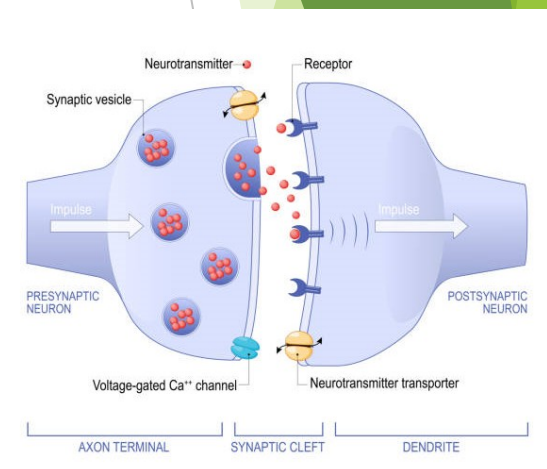
Alcohol	Ethosuximide and methsuximide	Primidone ^Δ
Anesthetics [¶] (eg, etomidate, ketamine, thiopental)	Griseofulvin ^Δ	Progesterone and synthetic progestins ^Δ
Antipyrine (phenazone)	Hydralazine	Pyrazinamide ^Δ
Barbiturates ^Δ	Hydroxyzine	Rifampin ^Δ
Carbamazepine ^Δ	Meprobamate ^Δ	Spironolactone
Carisoprodol ^Δ	Nifedipine	Sulfasalazine
Clonazepam (high doses)	Nitrofurantoin	Sulfonamide antibiotics ^Δ (including trimethoprim-sulfamethoxazole [cotrimoxazole])
Danazol ^Δ	Oxcarbazepine	Tamoxifen
Diclofenac ^Δ and possibly other NSAIDs	Pentazocine	Topiramate
Efavirenz	Phenytoin ^Δ	Valproic acid ^Δ
Ergot derivatives (including dihydroergotamine)	Phenobarbital ^Δ	
Estrogens ^Δ		

Farmaci e porfiria

Perché dolore?

- ▶ I precursori delle porfirine **acido aminolevulinico (ALA)** e/o **porfobilinogeno (PBG)** over-prodotti sono **neurotossici**
- ▶ ALA ha somiglianze con GABA e glutammato quindi si comporta come un agonista o antagonista dei recettori
- ▶ Un eccesso di ALA causa **danno mitocondriale** e una riduzione di ATP neuronale con disfunzione del trasporto assonale
- ▶ Sono colpite le sedi dove barriera sangue-nervo è meno restrittiva: **gangli autonomici, radici nervose e terminazioni nervose libere**

Addominalgie, lombalgie croniche, mal di testa, polineuropatia (DD con Guillain Barre), paresi



La diagnosi: ponderata integrazione di clinica, esami biochimici e genetici:

I livello

- ALA e PBG urinari

II livello (Padova)

- ALA DEIDRASI ERITROCITARIA
- PORFIRINE TOTALI
- PROTOPORFIRINA IX ERITROCITARIA
- ENZIMI ERITROCITARI PBG
- ACIDO DELTA AMINOLEVULINICO (ALA).
- PORFOBILINOGENO [U]
- UROPORFIRINE

Studio genetico

	Enzyme defect	Inheritance	Gene and mutations	Site of overproduction of haem precursors	Main clinical symptoms
Aminolaevulinate dehydratase deficiency porphyria	Aminolaevulinate dehydratase	Autosomal recessive	Seven mutations in the ALAD gene (7 kb) in chromosome 9q34	Liver	Acute attacks or chronic neuropathy
Acute intermittent porphyria	Porphobilinogen deaminase	Autosomal dominant	227 mutations in the PBGD gene (10 kb) in chromosome 11q23.3	Liver	Acute attacks

Attività enzimatica e fattori precipitanti

- **“Loss of function” dell’ALAS-2:** l’attività enzimatica dell’allele normale è di solito sufficiente per mantenere adeguata richiesta di eme
- **“Gain of function” dell’ALAS-2 in** Protoporfiria Eritropoietica X-linked
- In **porfirie acute “epatiche”:** enzimi carenti lavorano in modo adeguato in condizioni basali, ma non durante stress → **in fase di asintomaticità i precursori dell’eme** risultano **normali o alterati allo stady-state** intra-personale
- In **porfirie croniche “eritropoietiche”:** stato cronico di stress dovuto alla costante richiesta di sintesi di emoglobina → **in asintomaticità i precursori dell’eme** risultano **alterati**

- **Fattori precipitanti: attivano ALAS-1** direttamente o, stimolando la biosintesi dell’eme nel fegato per incrementata richiesta, ne inducono de-inibizione
- In acuto ALA e PBG sono prodotti in grande quantità dal **fegato** e si accumulano → **neurotossicità** (sistema nervoso autonomo e periferico), vulnerabili in quanto privi di barriere. In SNC la barriera emato-encefalica non protegge ipotalamo ed area limbica.
- Il **danno è neuronale da degenerazione assonale e demielinizzazione focale**
- ALA compete con i recettori GABAergici mimando l’azione GABA-mediata
- Le porfirine ed i loro precursori possono causare **danno vascolare** alterando la permeabilità endoteliale → reversibile edema focale cerebrale

Proposta di algoritmo Milano

 giovane adulto (18-40 anni) con



**DOLORE ADDOMINALE ACUTO
NON ALTRIMENTI SPIEGATO**

talvolta irradiato alle cosce e/o regione dorso-lombare

±



**STATO CONFUSIONALE/
AGITAZIONE PSICOMOTORIA**

±



IPONATREMIA

POSSIBILI

- FACILE IRRITABILITÀ, ANSIA, INSONNIA
- NEUROPATIA PERIFERICA (PREVALENTEMENTE MOTORIA e DEI MUSCOLI PROSSIMALI)
- SINTOMI DISAUTONOMICI: TACHICARDIA, IPERTENSIONE, VOMITO, STIPSI, DISURIA
- INDICI DI FLOGOSI NEGATIVI/CLINICAMENTE NON SIGNIFICATIVI
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

OSSERVARE LE URINE:
VIRAGGIO DI COLORE ALLA LUCE



 DOPO 15-30'



**REVISIONE ANAMNESI PER
RICERCA DI FATTORI TRIGGER**

vd. BOX 1



SOSPETTO DI PORFIRIA

vd. BOX 2 e BOX 3



TEST QUALITATIVO SU URINE
appena possibile



SOMMINISTRARE SOL. GLUCOSATA
10% (o 5%) 100-500 g die



RACCOGLIERE CAMPIONE DI URINE
PROTEGGERE DALLA LUCE
LASCIARE IN FRIGORIFERO A 4°C



RICOVERO



CONTATTARE
LABORATORIO PER INVIO DEL CAMPIONE
RACCOLTO E DEFINIZIONE DELLA DIAGNOSI
**LABORATORIO OSP. POLICLINICO MILANO
CAV PAVIA**



DOSAGGIO QUANTITATIVO

CONFERMA DIAGNOSTICA BIOCHIMICA



CONTATTARE
CENTRO DI RIFERIMENTO
CENTRO MALATTIE RARE
OSP. POLICLINICO MILANO

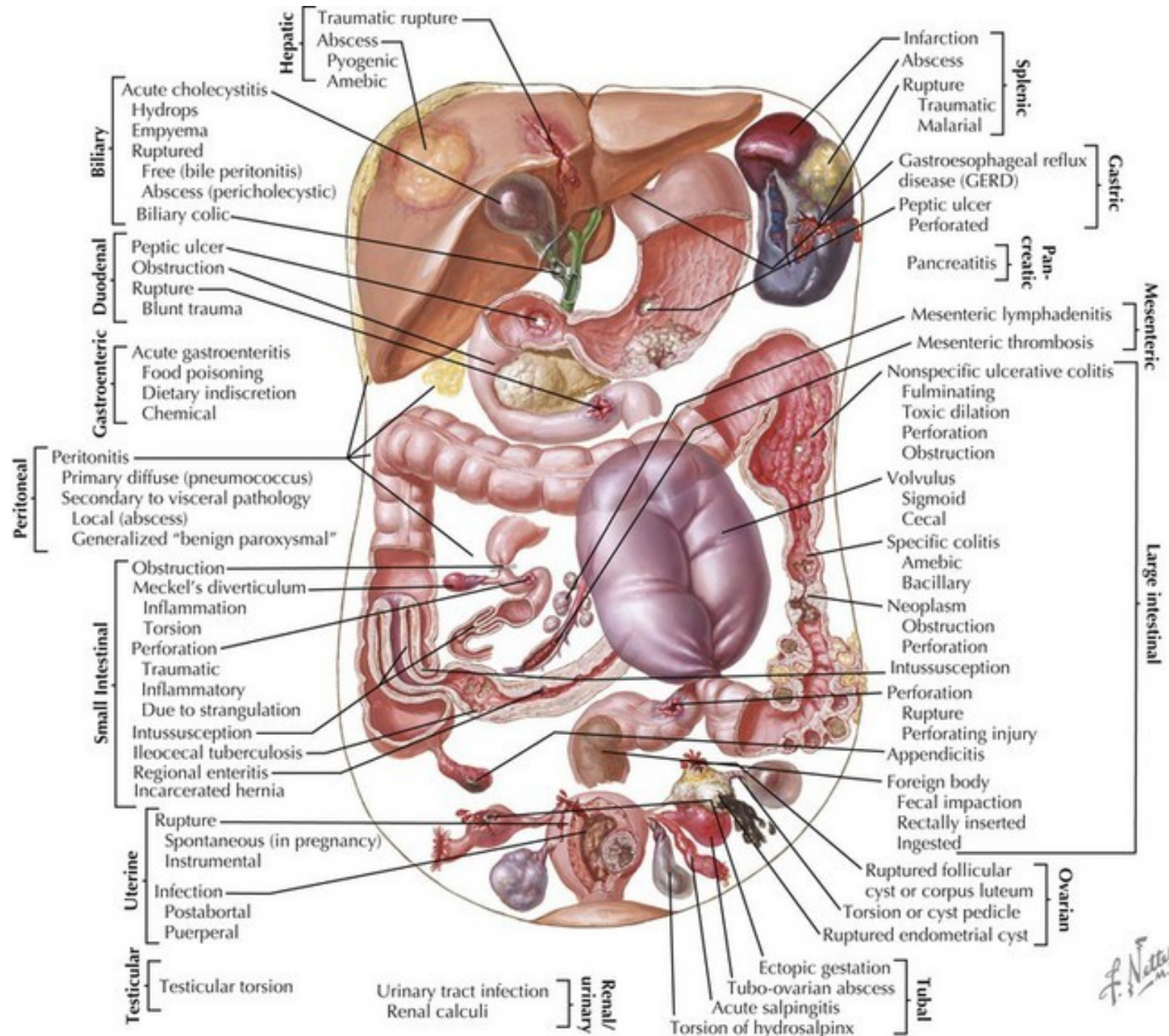
CONFERMA MOLECOLARE & TERAPIA*

* EMINA (NORMOSANG)

ATTACCO ACUTO
3-4 mg/kg die per 3-4 giorni

PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE

NUOVE TERAPIE NELLA PREVENZIONE DELL'ATTACCO ACUTO



F. J. Netter M.D.

SOSPETTA AIP

- ▶ Se disponibile fare dosaggio urinario *Porfobilinogeno* (*micromol/mmol di creatinina*)
- ▶ Se insufficienza renale dosaggio **PBG ematico**
- ▶ Screening porfirine urinarie (elevate in AIP, HCP, VP)
- ▶ Se elevato **START EMINA** (non necessario diagnosticare tipo specifico di porfiria)

- ▶ Se NON disponibile dosaggio *PBG*
- ▶ **START EMINA** se sintomi neurologici importanti (*paresi severa*), non altrimenti spiegabili
- ▶ Se EMINA non disponibile → **glucosata**
- ▶ Nel futuro forse saranno disponibili test rapidi per *PBG*

AIP NOTA

- ▶ **Dosaggio urinario PBG raccomandato (dopo START emina il PBG può diminuire)**
- ▶ **Se non disponibile non ritardare la terapia**
- ▶ Livelli PBG (porfirine e ALA) sono spesso elevati anche in assenza di sintomi (se ci sono stati precedenti attacchi)

AIP latente (PBGD mutation):

1. Mai attacchi e mai rialzo delle porfirine
2. Asintomatici con rialzo porfirine nelle urine (probabile che sviluppino un attacco acuto)
3. Pazienti che non hanno attacchi da molti anni

AIP latente non richiede terapia!!

PREVENZIONE ATTACCO ACUTO

- ▶ Stop farmaci unsafe
- ▶ Stop fumo e alcool (induce funzionamento ALAS1)
- ▶ Polmonite/IVU possono indurre un attacco acuto
- ▶ Tavolta correlati al ciclo mestruale



MANAGEMENT ATTACCO ACUTO

- ▶ Ricovero ospedaliero
- ▶ STOP farmaci unsafe o scatenanti
- ▶ Trattare infezioni concomitanti
- ▶ Terapia di supporto (O₂-terapia, bilancio idrico, analgesia)
- ▶ Terapia specifica



TERAPIA SUPPORTO

- ▶ **Dolore** (può diventare cronico): morfina, fentanyl parenterale (spesso nausea e vomito); **NO** meperidina e **FANS**
- ▶ **Sintomi cardiovascolare:** ipertensione, tachicardia, ischemia cerebrale (bisoprololo, labetalolo, atenololo)
- ▶ **Nausea/vomito** (clorpromazina, ondansetron)



TERAPIA SUPPORTO

- ▶ **Ansia e insonnia** (flurazepam, triazolam)
- ▶ **Paresi/paralisi disfunzione neuroni motori --> insufficienza respiratoria per esaurimento muscolare** (emogas monitoring per ventilazione), mano e piede cadente, astenia mani
- ▶ **Crisi epilettica** (porfirine, iponatriemia): diazepam, levetiracetam; terapia antiepilettica cronica solo se epilessia associata



PRIMA LINEA DI TERAPIA

- ▶ EMINA + glucosata: **down-regulation** di acido delta-aminolevulinico sintasi (**ALAS-1**)
- ▶ Glucosata: bridge therapy prima dell'Emina
- ▶ Glucosata: quando emina non disponibile

Risoluzione in 4-5 giorni per **diminuzione di ALA e PBG**

EMINA

- ▶ Somministrata ev, si lega a emopessina e albumina e viene captata dagli epatociti
- ▶ Qui ricostituisce il pool di eme libero (feedback neg su ALAS1)
- ▶ Formulazioni: Normosang (eme arginato, Europa), ematina liofilizzata (Panhematina, USA), anche in gravidanza
- ▶ Dosaggio 3-4 mg/kg die per 4 giorni, più giorni se neuropatia motoria



EFFETTI COLLATERALI

Comuni: flebiti, gonfiore sito infusione

Non comuni/rare: anafilassi, necrosi tubulare acuta reversibile

Accumulo ferro dopo infusioni ripetute (10-15) con necessità di salassi

Overdose: ALF (acute liver failure), anemia, diatesi emorragica



GIVOSIRAN (Givlaari)

- ▶ **Small interfering RNA (siRNA):** inibisce ALAS1 mRNA, riduzione PBG, ALA
- ▶ **Approvato FDA/EMA per VP, HCP, ADP**
- ▶ **Indicazioni:** pz con 3-4 attacchi/anno o che richiedano emina profilattica
- ▶ **Somministrazione sc 1/mese, dose 2,5 mg/kg**
- ▶ **Dimunzione dose a 1,25 mg/kg se ipertransaminasemia**
- ▶ **Stop farmaci inibitori cytP450 2D6**

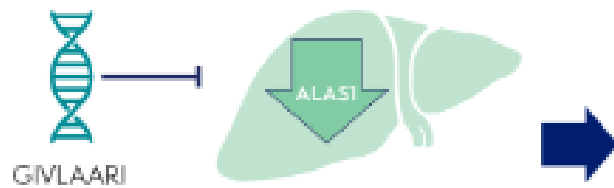


Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) inhibitors

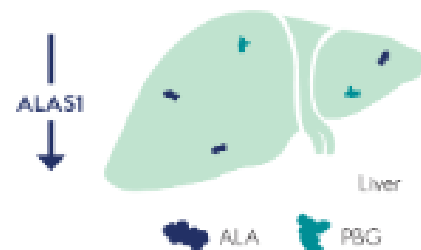
Strong inhibitors	Moderate inhibitors
<ul style="list-style-type: none">▪ Bupropion▪ Dacomitinib▪ Fluoxetine▪ Paroxetine▪ Quinidine▪ Tipranavir	<ul style="list-style-type: none">▪ Abiraterone▪ Adagrasib▪ Cinacalcet▪ Darifenacin▪ Darunavir▪ Duloxetine▪ Givosiran▪ Lorcaserin▪ Mirabegron▪ Perhexiline*▪ Rolapitant▪ Terbinafine (systemic)▪ Thioridazine

GIVLAARI specifically targets ALAS1, key to the pathophysiology of AHP¹

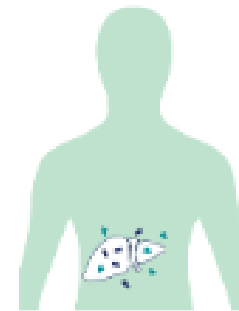
GIVLAARI targets ALAS1 mRNA for degradation in the liver^{1,3}



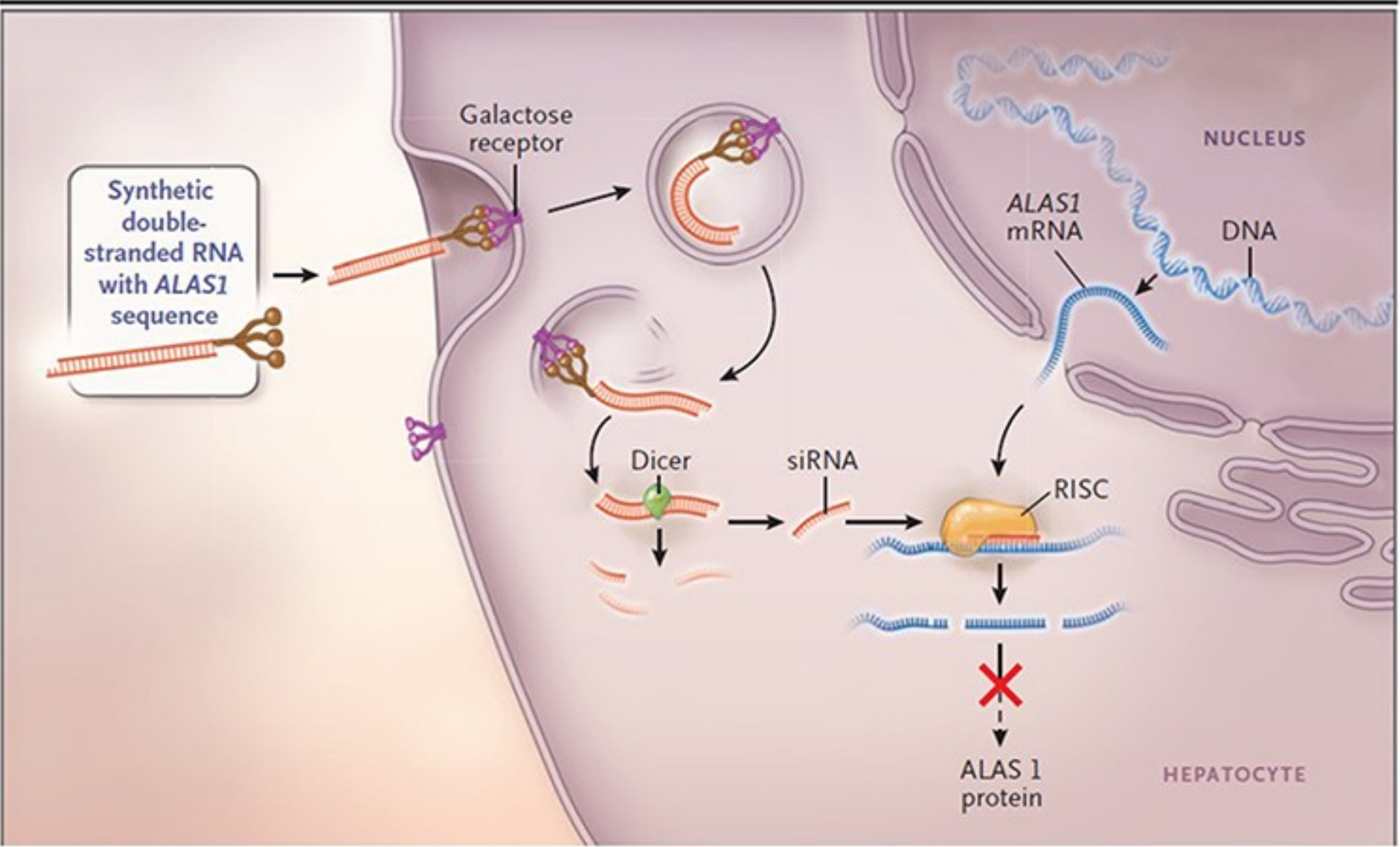
ALAS1 mRNA degradation reduces the production of the neurotoxic intermediates ALA and PBG^{1,5}



Less ALA and PBG are released into circulation. Reductions of ALA and PBG have been associated with fewer AHP attacks^{1,2,5}

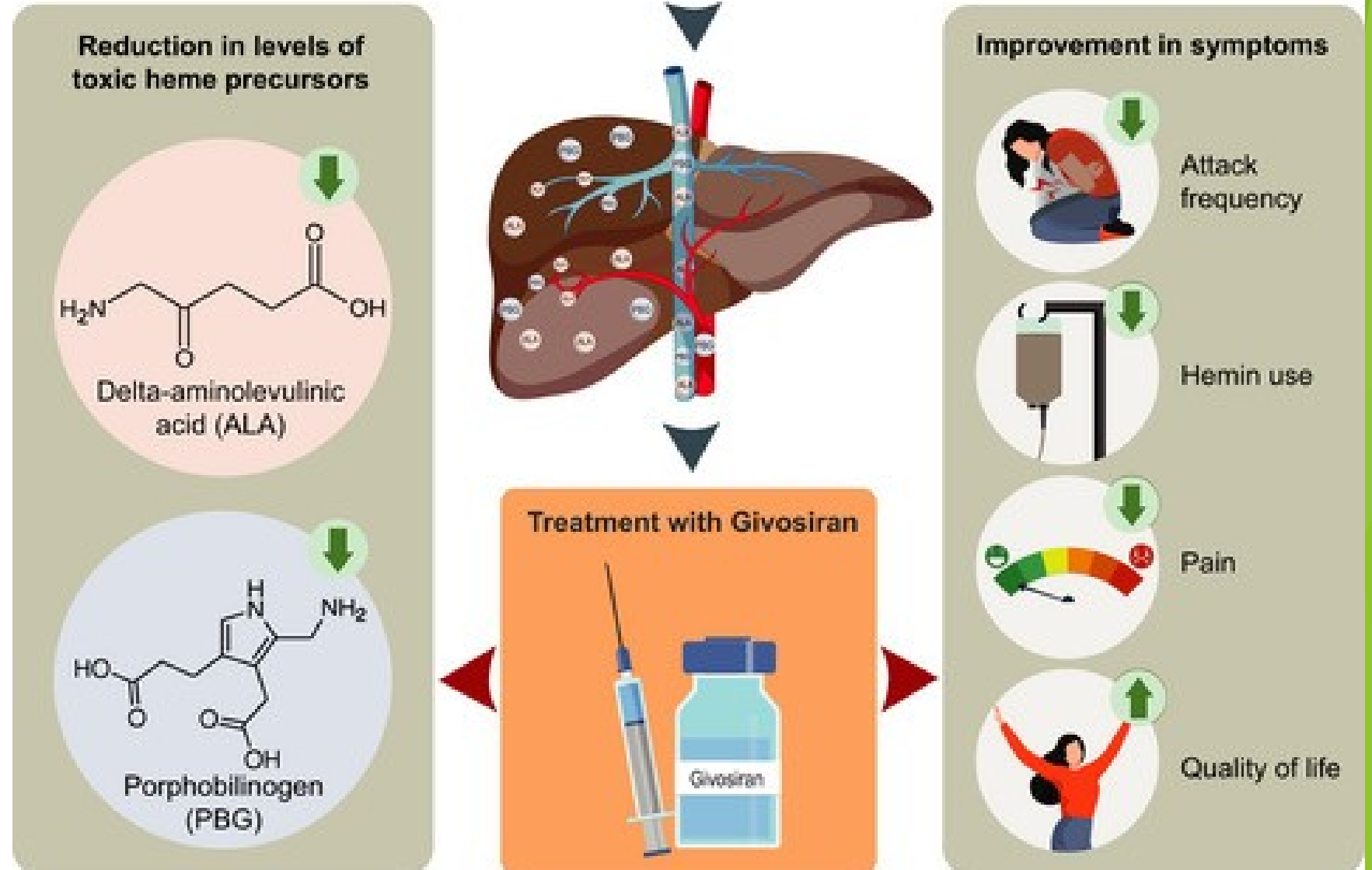


ALA=delta-aminolevulinic acid; ALAS1=delta-aminolevulinic acid synthase 1; mRNA=messenger RNA; PBG=porphobilinogen.



Clinical trial of patients with acute hepatic porphyria (AHP) treated with givosiran

- ▶ Aumento numero pazienti senza attacchi
- ▶ Riduzione utilizzo di Emina profilattica
- ▶ Score sul dolore NRS migliorato
- ▶ Diminuzione uso analgesici
- ▶ Aumento qualità di vita (QoL)



PROGNOSI

- ▶ **Dati sono scarsi** causa rarità di malattia (BUONA se latente)
- ▶ Porphyrias Consortium e IPNET stanno conducendo **studi prospettici longitudinali** sulla storia naturale della malattia per meglio definirne la prognosi
- ▶ Comuni cause di morte sono **complicanze dell'attacco acuto come paralisi respiratoria**
- ▶ **Maggior rischio di sviluppare: ipertensione, IRC, HCC** (dopo i 50 aa, necessario **US screening** anche se non cirrosi, non aumenta AFP)
- ▶ **IMPORTANTE: indossare un bracciale di ALERT**

CASO CLINICO Dopo la dimissione

Dopo Normosang: picco febbrile e flebite nel sito di iniezione

Dopo 15 giorni dalla dimissione: algie addominali con rialzo di ALA e PBG → **START terapia profilattica con Normosang**, prima 1 vv/mese, poi 2vv/mese, infine 3 vv/mese per prevenire recidive di attacchi acuti

Non completa remissione della sintomatologia: permangono lievi dolori addominali

Da maggio 2020 **START Givosiran**:

- Totale beneficio
- **Miglior controllo di ALA e PBG**
- **Assenza di attacchi acuti** (un solo episodio di nausea e vomito, inquadrato come gastroenterite virale)

Da allora la paziente riferisce completo benessere

Il medico di Medicina Generale

Riconoscere segni e sintomi, inserendo la porfiria nella diagnosi differenziale quando esami ematochimici e strumentali escludono le patologie più frequenti.

DOLORE ADDOMINALE SEVERO DIFFUSO¹⁻⁵



1 O PIÙ DEI SEGUENTI

Sistema Nervoso PERIFERICO	Sistema Nervoso CENTRALE	Sistema Nervoso AUTONOMO	SINTOMI CUTANEI (Solo In HCP E VP. ⁵)
<ul style="list-style-type: none">• Debolezza o dolore degli arti	<ul style="list-style-type: none">• Ansia• Depressione• Insonnia• Confusione	<ul style="list-style-type: none">• Nausea• Vomito	<ul style="list-style-type: none">• Lesioni cutanee sulle zone esposte al sole

Il 25-35% dei pazienti con AHP riferisce iponatremia⁹

¹Esistono 4 tipi di AHP. Più dell'80% dei casi è rappresentato dalla porfiria acuta intermittente (AIP), seguita dalla porfiria variegata (VP), dalla coproporfiria ereditaria (HCP) e dalla rarissima forma di porfiria da deficit di ALA deidratasi (ADP).^{1,6,7}



92%

dei pazienti con AHP riferisce dolore addominale (come nell'addome acuto, ma senza localizzazione specifica)^{1,8,9}

AHP=porfiria epatica acuta.

Centri di riferimento in Italia



CENTRI DI RIFERIMENTO

- ▶ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - U.O.C di Medicina Generale - Centro malattie rare - Referente clinico: Dr.ssa Giovanna Graziadei - email: centro.anemiecongenite@policlinico.mi.it - labporfirie@policlinico.mi.it
- ▶ Centro di riferimento regionale per la diagnosi e la cura delle porfirie - S.C. di Medicina Interna - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena - Referenti: Prof. Paolo Ventura (gestione clinica), Dott. Stefano Marchini (laboratorio) - email: paoloven@unimore.it, Stefano.marchini@unimore.it
- ▶ San Gallicano Dermatological Institute IRCCS - UOSD Centro per le Porfirie e Malattie Rare - Roma - Responsabile Clinico: Dott. Luca Barbieri
- ▶ Centro Interregionale di Riferimento per Porfiria - IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" » San Giovanni Rotondo (Foggia) - Responsabile Centro Porfiria: Dr. Claudio Carmine GUIDA - email: nefrologia.porfiria@operapadrepio.it
- ▶ Centro per le altre malattie rare del metabolismo - Porfirie - Azienda Ospedaliera - Università degli Studi di Padova - Padova - Prof. Mauro Alaibac (gestione dermatologica) - mauro.alaibac@unipd.it - Dott. Carlo Poci (gestione clinica) - carlopoci@gmail.com - Dr. Annamaria Nicolli (diagnostica di laboratorio) - annamaria.nicolli@unipd.it - tossicologia.industriale@unipd.it

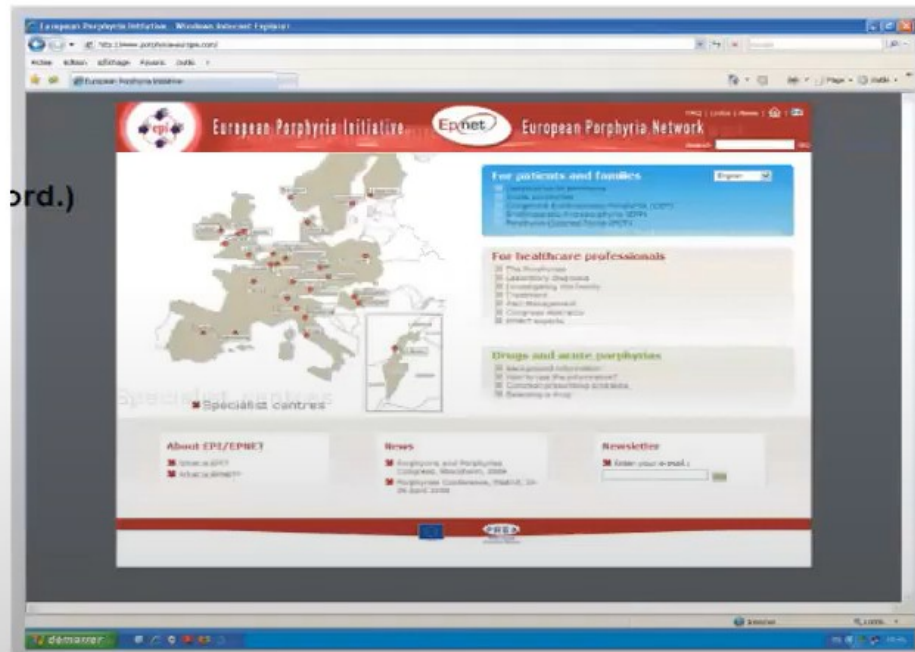
CENTRI DI RIFERIMENTO

- ▶ ASST Spedali Civili di Brescia - UO di Dermatologia - Direttore: Prof. PierGiacomo Calzavara-Pinton - fototerapia@asst-spedalivicivi.it - mariateresa.rossi@asst-spedalivicivi.it
- ▶ Centro Coordinamento regionale per le porfirie, regioni Piemonte e Valle d'Aosta - A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - Torino - Referente: Dott.ssa Paola Maria Manzini - email: bancadelsangue@cittadellasalute.to.it; pmanzini@cittadellasalute.to.it
- ▶ Centro di riferimento regionale per la diagnosi e la cura delle porfirie
S.C. Clinica Patologie del Fegato Dipartimento di Chirurgia
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata Giuliano Isontina - ASUGI - Trieste
Referenti: Prof. Saveria Lory Crocè, Dott.ssa Flora Masutti
email: cpf@asugi.sanita.fvg.it, lcroce@units.it
- ▶ Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro - Centro di Riferimento della Rete Regionale delle Malattie Rare - Ospedale Galliera - Genova - Referenti: Dott.ssa Manuela Balocco - email: manuela.balocco@galliera.it
- ▶ Centro Malattie Rare - U.O.C. di Neurologia - Centro Regionale Epilessie del Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria - via Melacrino, 21 - Reggio Calabria. -Responsabile clinico: Dott.ssa Vittoria Cianci - email: v.cianci@neurorc.it, neurocre@gmail.com

European Porphyria Network - EPNE

“European Network of Center of Expertise for Porphyria”

Scopo: migliorare le conoscenze circa la cura dei pazienti affetti da Porfiria e promuovere la ricerca. Destinato a medici e pazienti



www.porphyria-europe.com

www.drugs-porphyria.org

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

LINK UTILI

- ▶ American Porphyria Foundation:

<https://porphyriafoundation.org/>

- ▶ International Porphyria Network

<https://porphyriamet.org/en/content/world>

- ▶ Gruppo italiano porfiria - Centri di riferimento

https://www.gruppoporfiria.it/?page_id=28

Bibliografia

- ▶ Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, Aguilera-Peiró P, Montgomery Bissell D, Stein PE, Balwani M, Anderson DKE, Parker C, Kuter DJ, Monroy S, Oh J, Ritchie B, Ko JJ, Hua Z, Sweetser MT, Sardh E; ENVISION Investigators. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int.* 2022 Jan;42(1):161-172. doi: 10.1111/liv.15090. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34717041; PMCID: PMC9299194.
- ▶ https://www.uptodate.com/contents/acute-intermittent-porphyrria-management?search=acute%20intermittent%20porphyria%20adult&source=search_result&selectedTitle=2~58&usage_type=default&display_rank=2#
- ▶ Kuter DJ, Bonkovsky HL, Monroy S, Ross G, Guillén-Navarro E, Cappellini MD, Minder AE, Hother-Nielsen O, Ventura P, Jia G, Sweetser MT, Thapar M; ENVISION Investigators. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial. *J Hepatol.* 2023 Jul 20:S0168-8278(23)04933-4. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013. Epub ahead of print. PMID: 37479139.





Grazie per l'attenzione