



MÓDULO **02**

Fisiopatología de la porfiria aguda hepática (PAH)



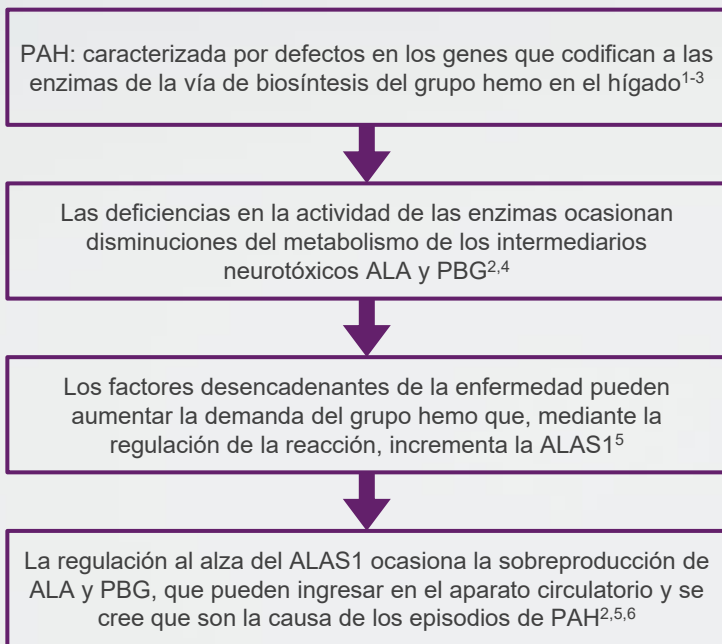
Introducción a la fisiopatología de la PAH

- Los episodios son desencadenados por acontecimientos que inducen directamente a la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1 (ALAS1) o aumentan la demanda de síntesis del grupo hemo en el hígado y posteriormente desinhiben al ALAS1¹
- La regulación al alza del ALAS1 es el factor clave de los niveles elevados de los intermediarios neurotóxicos ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG)^{1,2}
- Se cree que los niveles elevados de ALA y PBG son responsables de los efectos neuropatológicos de la PAH y de los signos y síntomas concomitantes^{1,2}
- Los episodios de PAH y, en algunos pacientes, los síntomas crónicos, están asociados a lesiones neurológicas generalizadas, que conducen a la disfunción en el^{1,3}:
 - Sistema nervioso neurovegetativo
 - Sistema nervioso central
 - Sistema nervioso periférico



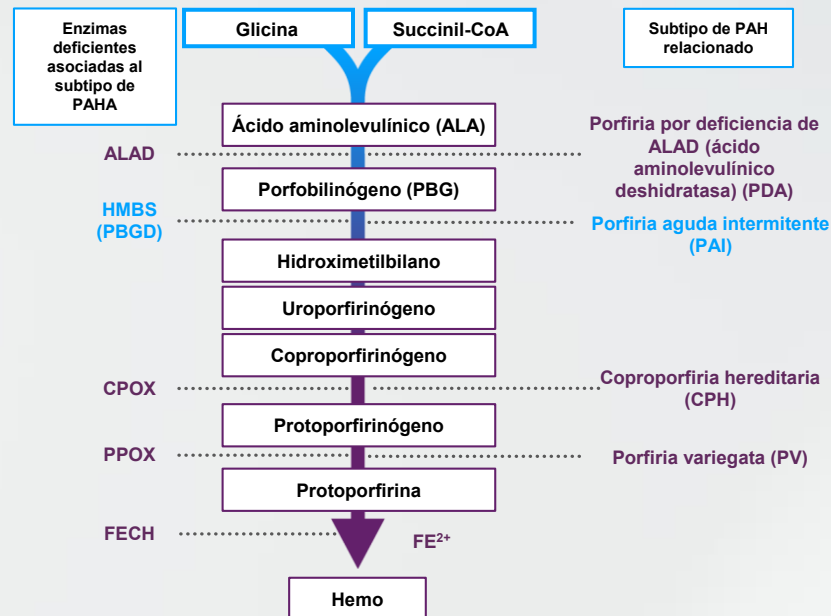
1. Puy H et al. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375:924-937. 2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 3. Szlendak U et al. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyria. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368.

Mecanismos para el aumento de ALA y PBG por parte de la enzima reguladora clave ALAS1



↑
ALA sintasa 1 (ALAS1)
 Factores desencadenantes de la enfermedad

Vía de biosíntesis del grupo hemo^{2,4}

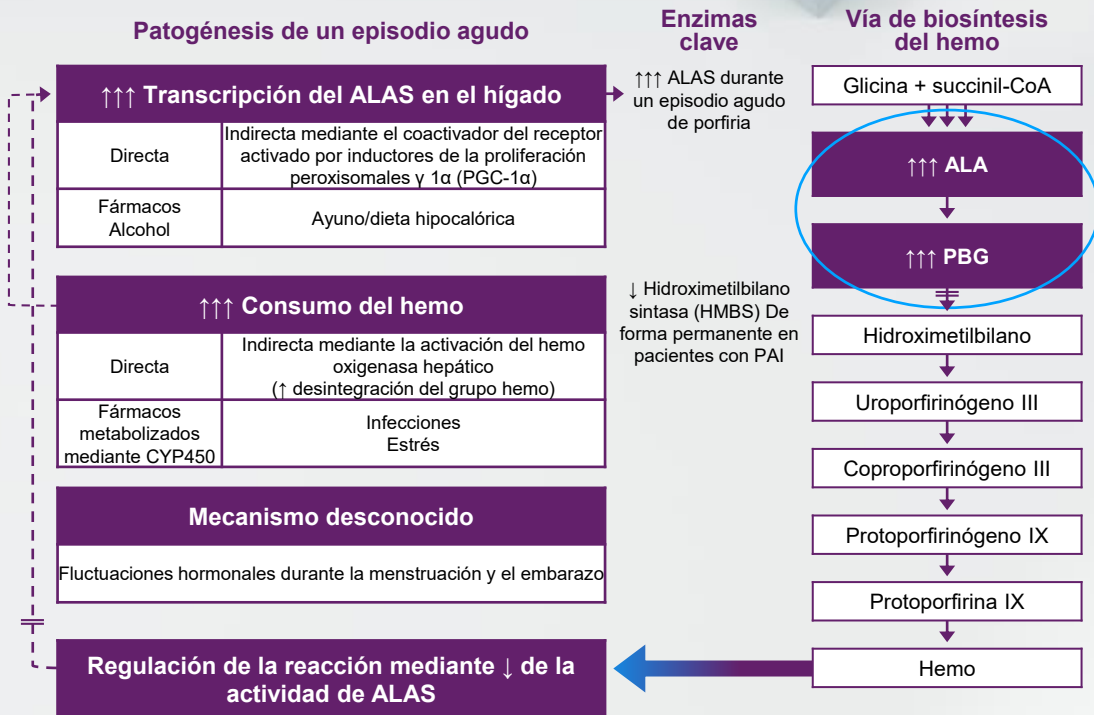


1. Besur S et al. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites*. 2014;4:977-1006. 2. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214. 3. Szlendak U et al. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyria. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 4. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 5. Balwani M et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 6. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

La inducción de ALAS1 por parte de factores desencadenantes es el elemento clave involucrado en los episodios de PAH

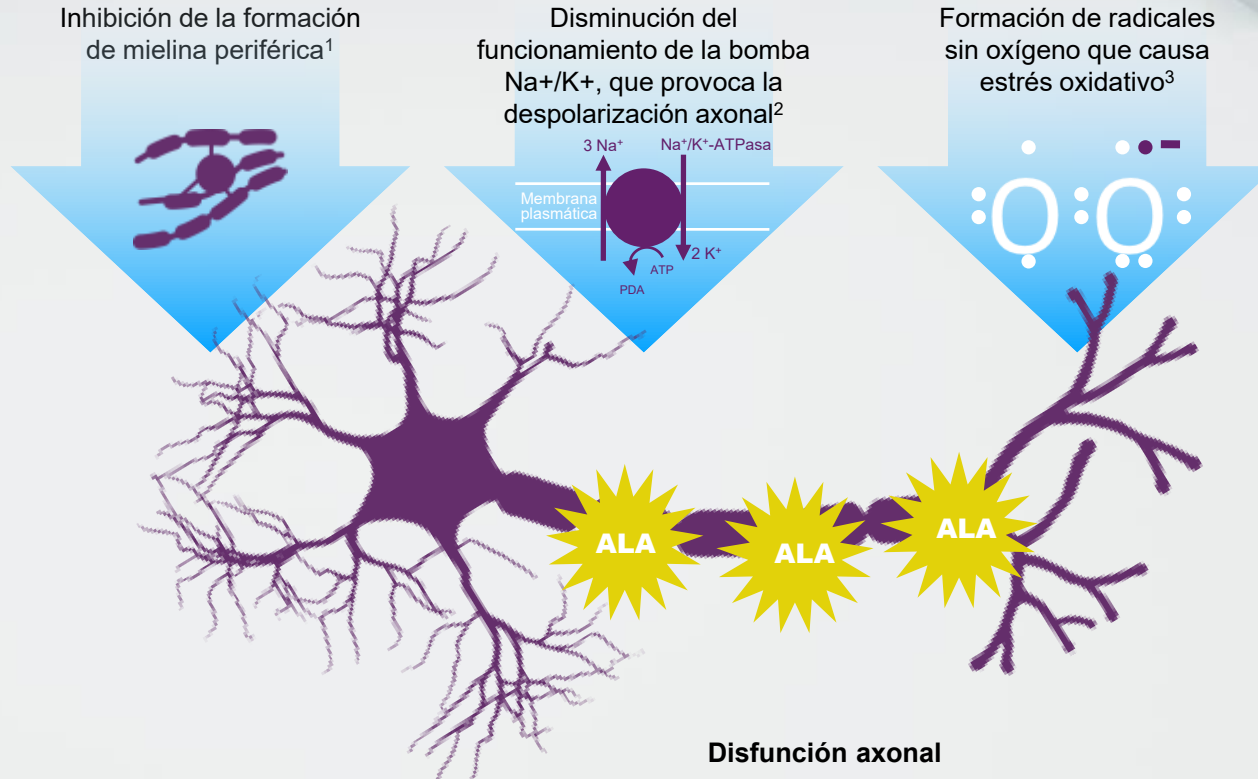
- La PAH es una enfermedad de baja penetrancia¹
 - Si bien la proporción de pacientes que presentan enfermedad clínica manifiesta es <20 %, la enfermedad manifiesta puede estar asociada a episodios debilitantes e incluso potencialmente mortales¹
 - Dado que la penetrancia es relativamente baja, no todos los integrantes de una familia que presenta una mutación de la enfermedad presentarán enfermedad clínica²
- La baja penetrancia parece indicar la función clave de los factores ambientales y posiblemente de los modificadores genéticos en el desencadenamiento de los episodios³

Factores desencadenantes y patogénesis de un episodio agudo en la PAI⁴



Reproducido con el permiso de: An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Pischik E and Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *The Application of Clinical Genetics*. 2015;8:201-214. Editor original: Dove Medical Press Ltd. 1. Ventura P et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med*. 2014;25:497-505. 2. Whatley SD, Badminton MN. Acute Intermittent Porphyria. In: Adams MP et al. eds. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk11931/>. Publicado el martes, 27 de septiembre de 2005. 3. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214.

Mecanismos fisiopatológicos propuestos para la neurotoxicidad por ALA sobre la base de publicaciones existentes



1. Felitsyn N et al. The heme precursor delta-aminolevulinic acid blocks peripheral myelin formation. *J Neurochem.* 2008;106:2068-2079. 2. Lin CS-Y et al. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:2336-2344. 3. Meyer UA et al. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52.

Indicios clínicos del papel del ALA y el PBG en los episodios asociados a la porfiria aguda intermitente (PAI)

Antecedentes

- Análisis retrospectivo de 23 pacientes consecutivos de Taiwán con síntomas similares a los de la porfiria
- PAI documentada en 12 pacientes en función de antecedentes de episodios anteriores, manifestaciones clínicas, factores desencadenantes, niveles elevados de ALA y PBG en orina y defectos genéticos moleculares

Resultados

- Los 12 pacientes con neuropatías asociadas a la PAI presentaron parálisis motora durante o después de un episodio agudo con manifestaciones del SNC
- Se evaluaron los niveles urinarios de ALA y PBG durante o después del episodio en los 12 pacientes con PAI

Hallazgos electrofisiológicos y niveles de ALA y PBG en orina de 24 horas en 12 pacientes con PAI

Tipo de paciente	Velocidad de conducción nerviosa motora y electromiografía	Nivel de ALA (mg/día)*	Nivel de PBG (mg/día)*
Pacientes con PAI y con anomalías nerviosas motoras (n=7)	Polineuropatía motora axonal que involucraba las extremidades superiores	38,6	136,9
	Neuropatía motora asimétrica que involucraba prominentemente tanto al nervio radial como al nervio peroneo izquierdo	34,3	78,9
	Polineuropatía motora axonal	63,9	52,1
	Ausencia de todos los potenciales de acción sensorial y motora	20,8	70,0
	Neuropatía motora axonal	87,3	3,9
	Neuropatía radial bilateral	198,1	35,0
	Neuropatía motora radial bilateral	38,0	38,0
Pacientes con PAI y con hallazgos normales (n=5)	Normal	7,7-318,6	11,4-154,7

Kuo H-C et al. Neurological complications of acute intermittent porphyria. *Eur Neurol.* 2011;66:247-252.

Resumen

Fisiopatología de la PAH

- Los episodios y, en algunos pacientes, los síntomas crónicos, están asociados a lesiones neurológicas generalizadas, que conducen a la disfunción del sistema nervioso neurovegetativo, central y periférico^{1,2}
- Se cree que los niveles elevados de los intermediarios neurotóxicos ALA y PBG son responsables de los efectos neuropatológicos^{2,3}

Mecanismos de la neurotoxicidad del ALA

- Se cree que el ALA, en particular, es neurotóxico, con diversos mecanismos propuestos que ocasionan la disfunción axonal⁴⁻⁶
 - Inhibición de la formación de mielina⁴
 - Disminución del funcionamiento de la bomba Na⁺/K⁺, que provoca la despolarización axonal⁵
 - Formación de radicales sin oxígeno que causan estrés oxidativo⁶

Indicios clínicos del papel del ALA y el PBG en los episodios de PAH

- En 12 pacientes que habían recibido un diagnóstico retrospectivo de PAI, los niveles urinarios de ALA y PBG fueron elevados durante o después de los episodios en todos los pacientes⁷
- Otros estudios han demostrado que el PBG y el ALA están elevados durante y después de los episodios de PAH^{8,9}

1. Szlendak U et al. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyrin. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 2. Puy H et al. Porphyrins. *Lancet*. 2010;375:924-937. 3. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyrin. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 4. Felitsyn N et al. The heme precursor delta-aminolevulinic acid blocks peripheral myelin formation. *J Neurochem*. 2008;106:2068-2079. 5. Lin CS-Y et al. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2336-2344. 6. Meyer UA et al. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis*. 1998;18:43-52. 7. Kuo H-C et al. Neurological complications of acute intermittent porphyria. *Eur Neurol*. 2011;66:247-252. 8. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrin with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558. Poster. 9. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol*. 2014;67:60-65.