

MODULO  
**02**

# Fisiopatologia della porfiria epatica acuta (AHP)



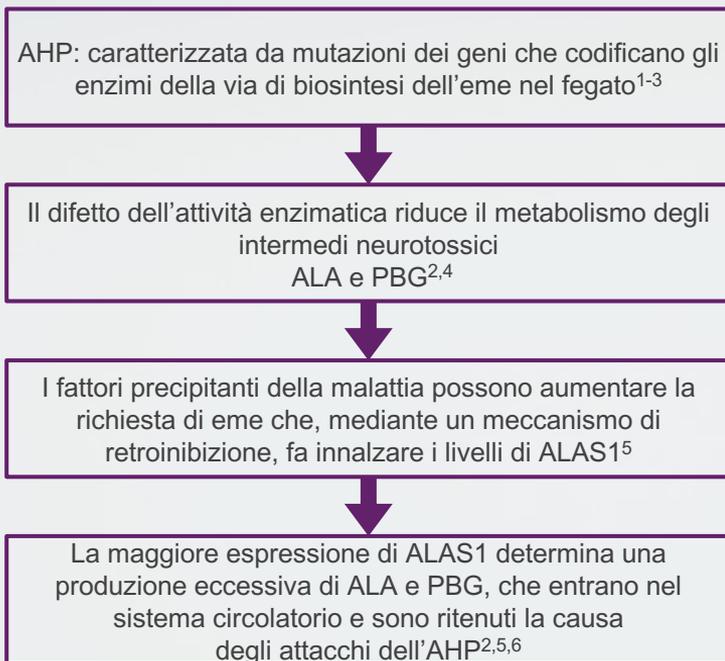
## Introduzione alla fisiopatologia dell'AHP

- Gli attacchi acuti sono slatentizzati da eventi che inducono direttamente l'enzima acido aminolevulinico sintasi 1 (ALAS1) oppure aumentano la richiesta di sintesi dell'eme nel fegato e, di conseguenza, la liberazione dell'ALAS1<sup>1</sup>
- L'aumento dell'espressione dell'ALAS1 è una delle principali cause dell'incremento dei livelli degli intermedi neurotossici acido aminolevulinico (ALA) e porfobilinogeno (PBG)<sup>1,2</sup>
- Si ritiene che i livelli elevati di ALA e PBG siano responsabili degli effetti neuropatologici dell'AHP e dei relativi segni e sintomi<sup>1,2</sup>
- Gli attacchi dell'AHP e, per alcuni pazienti, i sintomi cronici sono associati a lesioni neurologiche diffuse, con conseguenti disfunzioni del<sup>1,3</sup>:
  - sistema nervoso autonomo
  - sistema nervoso centrale
  - sistema nervoso periferico

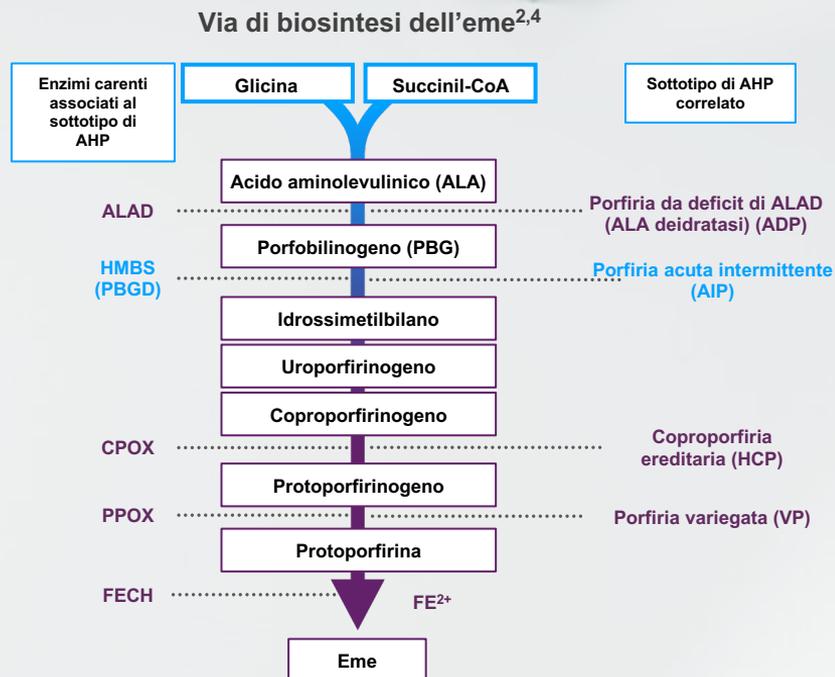


1. Puy H et al. *Lancet*. 2010;375:924-937. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 3. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368.

# Meccanismo dell'aumento di ALA e PBG causato dall'enzima regolatore chiave ALAS1



↑ ALA sintasi 1 (ALAS1)  
Fattori precipitanti della malattia

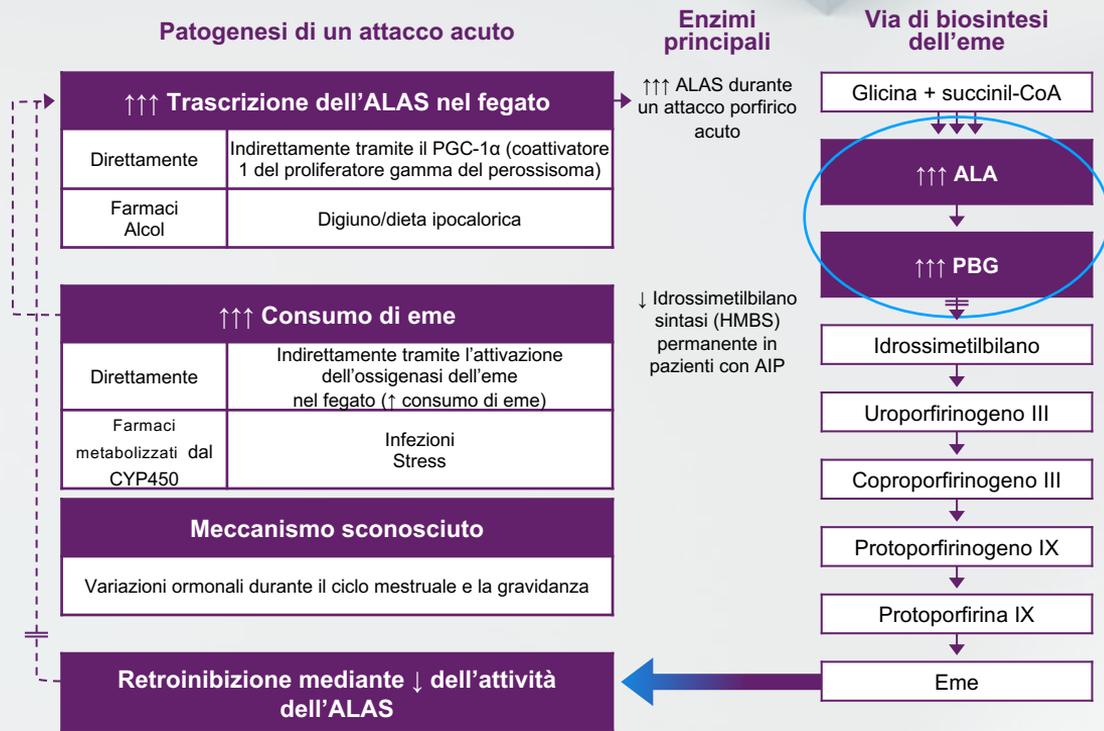


1. Besur S et al. *Metabolites*. 2014;4:977-1006. 2. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214. 3. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 4. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 5. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 6. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

# L'induzione dell'ALAS1 da parte di fattori precipitanti è la principale causa degli attacchi dell'AHP

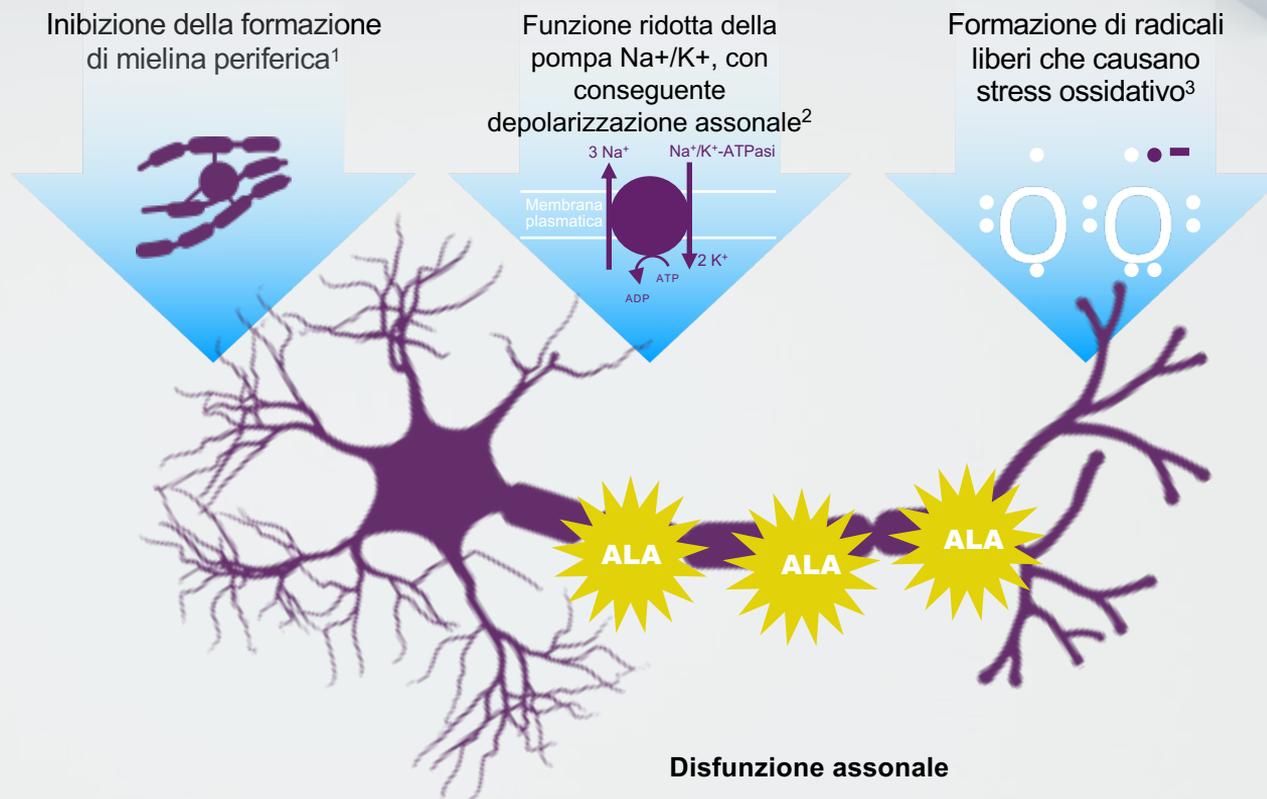
- L'AHP è una malattia a bassa penetranza<sup>1</sup>
  - Sebbene la percentuale di pazienti che sviluppa la malattia clinicamente conclamata sia inferiore al 20%, la manifestazione della malattia può essere associata a attacchi debilitanti e persino pericolosi per la vita<sup>1</sup>
  - Considerata la penetranza relativamente bassa, non tutti i membri di una famiglia con una mutazione per la malattia svilupperanno clinicamente la malattia<sup>2</sup>
- La bassa penetranza induce a ritenere che fattori ambientali e, probabilmente, geni modificatori abbiano un ruolo centrale nella slatentizzazione degli attacchi<sup>3</sup>

## Fattori precipitanti e patogenesi di un attacco acuto nell'AIP<sup>4</sup>



Riprodotta con l'autorizzazione di: An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Pischik E and Kauppinen R. *The Application of Clinical Genetics*. 2015;8:201-214. Editore originale: Dove Medical Press Ltd. 1. Ventura P et al. *Eur J Intern Med*. 2014;25:497-505. 2. Whatley SD, Badminton MN. In: Adams MP et al. eds. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk11931/>. Pubblicato il 27 settembre 2005. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214.

# Meccanismi fisiopatologici ipotizzati per la neurotossicità dell'ALA in base alle pubblicazioni esistenti



1. Felitsyn N et al. *J Neurochem.* 2008;106:2068-2079. 2. Lin CS-Y et al. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:2336-2344. 3. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52.

# Evidenza clinica del ruolo dell'ALA e del PBG negli attacchi associati all'AIP

## Premessa

- Analisi retrospettiva di 23 pazienti originari di Taiwan, con sintomi analoghi a quelli della porfiria
- AIP documentata in 12 pazienti sulla base della storia degli pregressi attacchi, delle manifestazioni cliniche, dei fattori precipitanti, dei livelli urinari elevati di ALA e PBG e dei difetti genetici molecolari

## Risultati

- Tutti i 12 pazienti con neuropatie associate all'AIP presentavano paresi motoria durante o dopo un attacco grave e manifestazioni a carico del SNC
- In tutti i 12 pazienti con AIP, i livelli urinari di ALA e PBG erano elevati durante o dopo l'attacco

## Risultati elettrofisiologici e livelli di ALA e PBG nelle urine delle 24 ore di 12 pazienti con AIP

Tipologia di paziente	Velocità di conduzione dei nervi motori ed elettromiografia	Livello di ALA (mg/die)*	Livello di PBG (mg/die)*
Pazienti con AIP con anomalie dei nervi motori (n=7)	Polineuropatia assonale motoria degli arti superiori	38,6	136,9
	Neuropatia motoria asimmetrica che interessa soprattutto il nervo radiale e peroneale sinistro	34,3	78,9
	Polineuropatia assonale motoria	63,9	52,1
	Assenza di tutti i potenziali sensoriali e motori	20,8	70,0
	Neuropatia assonale motoria	87,3	3,9
	Neuropatia radiale bilaterale	198,1	35,0
Neuropatia motoria radiale bilaterale	38,0	38,0	
Pazienti con AIP con esiti normali (n=5)	Normale	7,7-318,6	11,4-154,7

\*Intervallo di riferimento per il test delle urine delle 24 ore: ALA=0,3-7,4 mg/die e PBG=0-2 mg/die.

# Riepilogo

## Fisiopatologia dell' AHP

- Gli attacchi dell'AHP e, per alcuni pazienti, i sintomi cronici sono associati a lesioni neurologiche diffuse, con conseguente disfunzione del sistema nervoso autonomo, centrale e periferico<sup>1,2</sup>
- Si ritiene che i livelli elevati degli intermedi neurotossici ALA e PBG siano responsabili degli effetti neuropatologici<sup>2,3</sup>

## Meccanismo della neurotossicità dell'ALA

- L'ALA in particolare è ritenuto neurotossico, attraverso diversi supposti meccanismi che determinano una disfunzione assonale<sup>4-6</sup>
  - Inibizione della formazione di mielina<sup>4</sup>
  - Funzione ridotta della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, con conseguente depolarizzazione assonale<sup>5</sup>
  - Formazione di radicali liberi che causano stress ossidativo<sup>6</sup>

## L'evidenza clinica del ruolo dell'ALA e del PBG negli attacchi dell'AHP

- In 12 pazienti con diagnosi retrospettiva di AIP, i livelli urinari di ALA e PBG erano elevati durante o dopo gli attacchi in tutti i pazienti<sup>7</sup>
- Altri studi hanno dimostrato che il PBG e l'ALA sono elevati durante e dopo gli attacchi dell'AHP<sup>8,9</sup>

1. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 2. Puy H et al. *Lancet*. 2010;375:924-937. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 4. Felitsyn N et al. *J Neurochem*. 2008;106:2068-2079. 5. Lin CS-Y et al. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2336-2344. 6. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis*. 1998;18:43-52. 7. Kuo H-C et al. *Eur Neurol*. 2011;66:247-252. 8. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558. 9. Marsden JT, Rees DC. *J Clin Pathol*. 2014;67:60-65.