



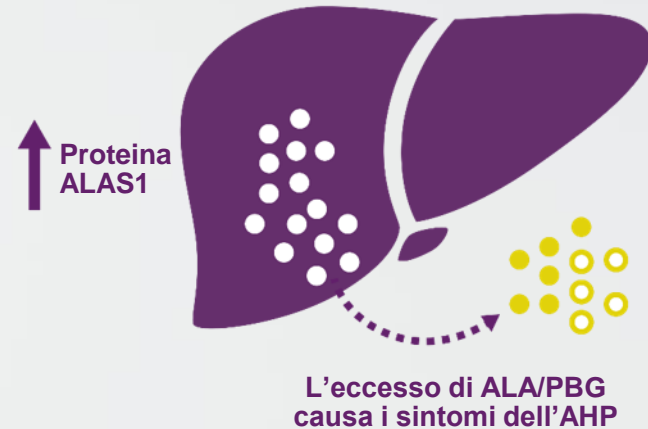
MODULO
02

Fisiopatologia della porfiria epatica acuta (AHP)



Introduzione alla fisiopatologia dell'AHP

- Le esacerbazioni acute sono slatentizzate 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'ALAS1¹
- L'aumento dell'espressione dell'ALAS1 è una delle principali cause dell'incremento dei livelli degli intermedi neurotossici acido aminolevulinico (ALA) e porfobilinogeno (PBG)^{1,2}
- Si ritiene che i livelli elevati di ALA e PBG siano responsabili degli effetti neuropatologici dell'AHP e dei relativi segni e sintomi^{1,2}
- Le esacerbazioni dell'AHP e, per alcuni pazienti, i sintomi cronici sono associati a lesioni neurologiche diffuse, con conseguenti disfunzioni del^{1,3}:
 - 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

AHP: caratterizzata da mutazioni dei geni che codificano gli enzimi della via di biosintesi dell'eme nel fegato¹⁻³

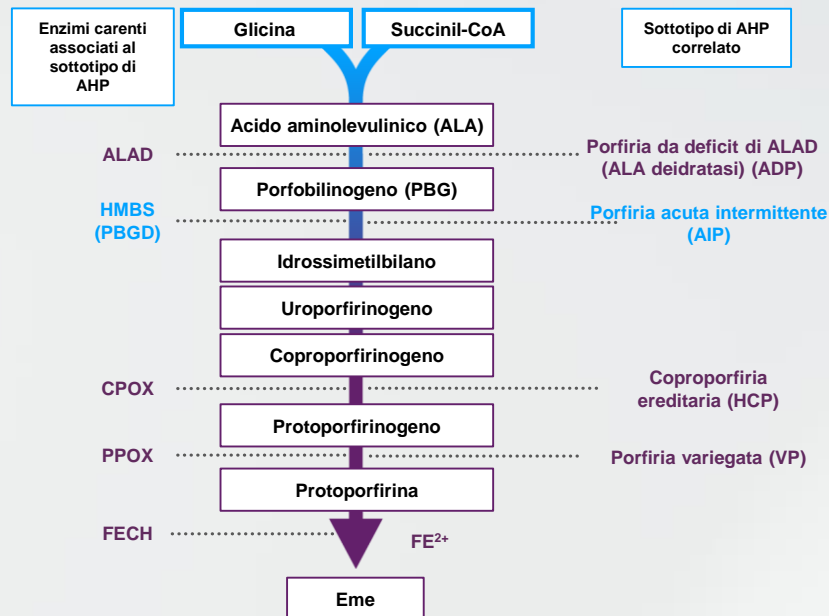
Il difetto dell'attività enzimatica riduce il metabolismo degli intermedi neurotossici ALA e PBG^{2,4}

I fattori precipitanti della malattia possono aumentare la richiesta di eme che, mediante un meccanismo di retroinibizione, fa innalzare i livelli di ALAS1⁵

La maggiore espressione di ALAS1 determina una produzione eccessiva di ALA e PBG, che entrano nel sistema circolatorio e sono ritenuti la causa delle esacerbazioni dell'AHP^{2,5,6}

↑ ALA sintasi 1 (ALAS1)
Fattori precipitanti della malattia

Via di biosintesi dell'eme^{2,4}

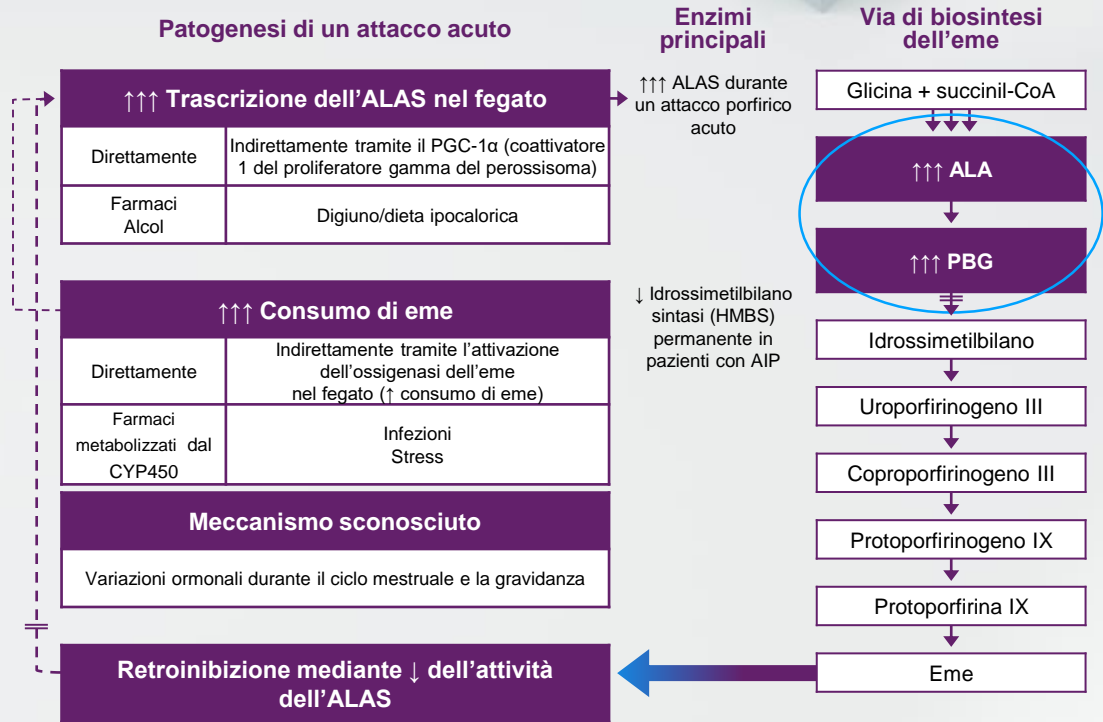


1. Besur S et al. *Metabolites*. 2014;4:977-1006. 2. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214. 3. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 4. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 5. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 6. Bissell DM, Wang B.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

L'induzione dell'ALAS1 da parte di fattori precipitanti è la principale causa delle esacerbazioni dell'AHP

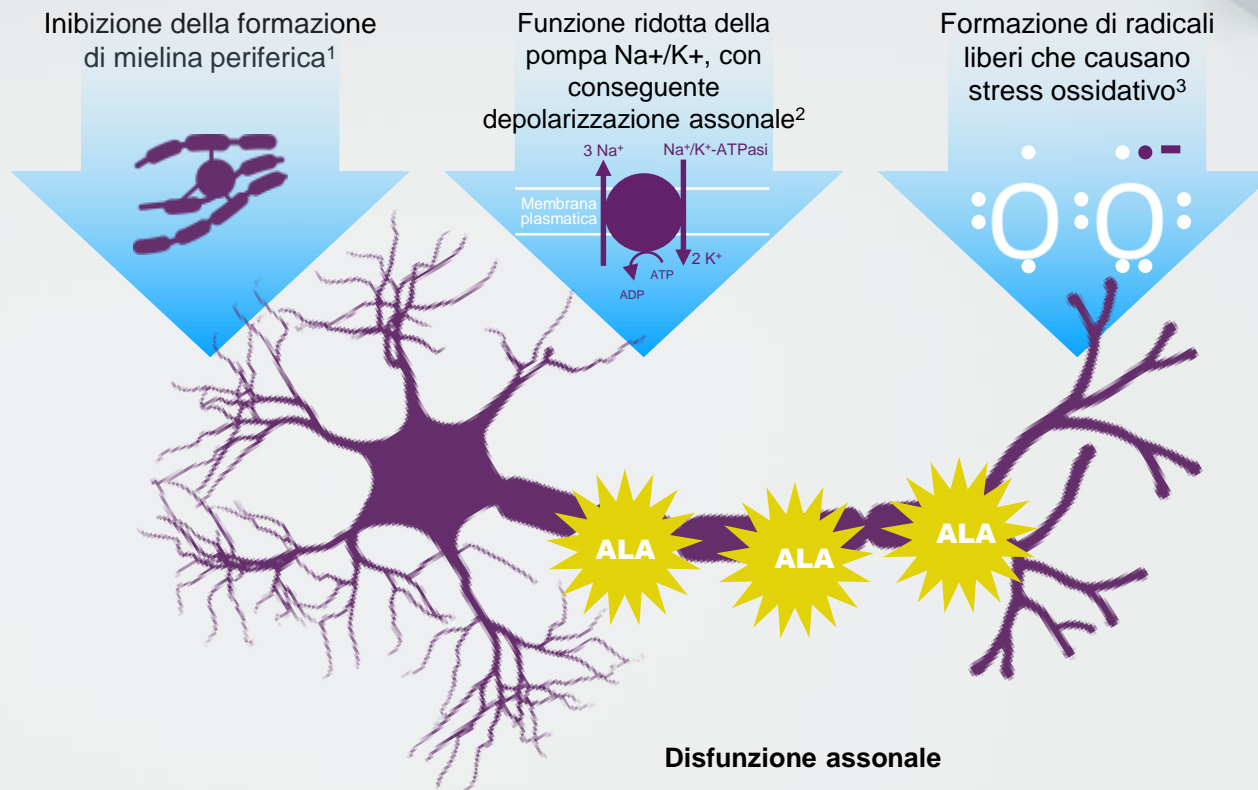
- L'AHP è una malattia a bassa penetranza¹
 - Sebbene la percentuale di pazienti che sviluppa la malattia clinicamente conclamata sia inferiore al 20%, la manifestazione della malattia può essere associata a esacerbazioni debilitanti e persino pericolose per la vita¹
 - Considerata la penetranza relativamente bassa, non tutti i membri di una famiglia con una mutazione per la malattia svilupperanno clinicamente la malattia²
- La bassa penetranza induce a ritenere che fattori ambientali e, probabilmente, geni modificatori abbiano un ruolo centrale nella slatentizzazione delle esacerbazioni³

Fattori precipitanti e patogenesi di un attacco acuto nell'AIP⁴



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 nelle esacerbazioni associate 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 delle pregresse esacerbazioni, 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'esacerbazione

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

- Le esacerbazioni 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^{1,2}
- Si ritiene che i livelli elevati degli intermedi neurotossici ALA e PBG siano responsabili degli effetti neuropatologici^{2,3}

Meccanismo della neurotossicità dell'ALA

- L'ALA in particolare è ritenuto neurotossico, attraverso diversi supposti meccanismi che determinano una disfunzione assonale⁴⁻⁶
 - Inibizione della formazione di mielina⁴
 - Funzione ridotta della pompa Na⁺/K⁺, con conseguente depolarizzazione assonale⁵
 - Formazione di radicali liberi che causano stress ossidativo⁶

L'evidenza clinica del ruolo dell'ALA e del PBG nelle esacerbazioni dell'AHP

- In 12 pazienti con diagnosi retrospettiva di AIP, i livelli urinari di ALA e PBG erano elevati durante o dopo le esacerbazioni in tutti i pazienti⁷
- Altri studi hanno dimostrato che il PBG e l'ALA sono elevati durante e dopo le esacerbazioni dell'AHP^{8,9}

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. Bonkovsky HL et al. AASLD 2018. Poster. 9. Marsden JT, Rees DC. *J Clin Pathol*. 2014;67:60-65.