



MODULO  
**03**

**Porfiria epatica acuta (AHP):  
semplificare il percorso diagnostico**



## AHP: una malattia rara con indizi clinici che possono orientare nella diagnosi

“Zebra” è una parola del gergo medico utilizzata per indicare una diagnosi relativamente rara. Deriva dal modo di dire “Se senti un rumore di zoccoli dietro di te, non voltarti aspettandoti di vedere una zebra, aspettati un cavallo”, coniato da Theodore Woodward, MD, ex professore c/o Università di Medicina, a Baltimora in Maryland, alla fine degli anni '40. Egli spiegò che, dal momento che i cavalli sono gli animali più diffusi dotati di zoccoli, uno istintivamente penserebbe che gli zoccoli appartengano a un cavallo e non a una zebra.



Medical zebra. Sito web della EPIC (Empowering People With Invisible Chronic Illness) Foundation. <http://www.epicttogether.org/medical-zebra/>. Consultato l'8 febbraio 2019.

# Panoramica delle sfide diagnostiche dell'AHP

## Sfide diagnostiche dell'AHP

- I segni e i sintomi multisistemici dell'AHP possono assomigliare a quelli di altre malattie, rendendo più difficile effettuare la diagnosi<sup>1,2</sup>
- Le esacerbazioni acute del dolore addominale grave diffuso molte volte inducono i pazienti a recarsi inizialmente al pronto soccorso (PS), dove spesso l'AHP sfugge alla diagnosi differenziale<sup>1,3</sup>
- La diagnosi di AHP può arrivare con un ritardo di 15 anni e comportare vari ricoveri e persino interventi chirurgici non necessari<sup>1,4</sup>

## Fattori che possono facilitare la diagnosi di AHP

- Riconoscere un insieme di segni e sintomi può facilitare la diagnosi<sup>5</sup>
- La diagnosi tempestiva di AHP può essere effettuata se i medici esaminano la storia dei sintomi neuroviscerali/GI insieme ai seguenti fattori<sup>6</sup>:
  - ricoveri e ripetute visite al PS senza una diagnosi definitiva
  - necessità di prescrizioni ripetute di analgesici e oppioidi per il dolore

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Sziendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450. 6. Rudnick SR et al. ACG 2018. Poster.

## Segni e sintomi più comuni di un'esacerbazione acuta

- I segni e sintomi dell'AHP\* includono<sup>1-3</sup>:

# DOLORE ADDOMINALE

GRAVE DIFFUSO



1 O PIÙ DEI SEGUENTI

Sistema nervoso PERIFERICO	Sistema nervoso CENTRALE	Sistema nervoso AUTONOMO	SINTOMI CUTANEI†
<ul style="list-style-type: none"><li>• Debolezza o dolore degli arti</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ansia</li><li>• Confusione</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nausea</li><li>• Vomito</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lesioni cutanee sulle zone esposte al sole*</li></ul>



Oltre il 90% dei pazienti con AHP riferisce dolore addominale (come nell'addome acuto, ma senza localizzazione specifica)<sup>1,2</sup>

\*Esistono 4 sottotipi di AHP. Circa l'80% dei casi è rappresentato dalla porfiria acuta intermittente (AIP), seguita dalla coproporfiria ereditaria (HCP), dalla porfiria variegata (VP) e dalla rarissima forma di porfiria da deficit di ALA deidratasi (ADP).<sup>1,2,4</sup>

†I sintomi cutanei si manifestano solo nell'HCP e nella VP.<sup>1,3</sup>

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 3. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322. 4. Simon A et al. *Patient.* 2018;11:527-537.

# Alcuni pazienti con AHP possono avere sintomi cronici

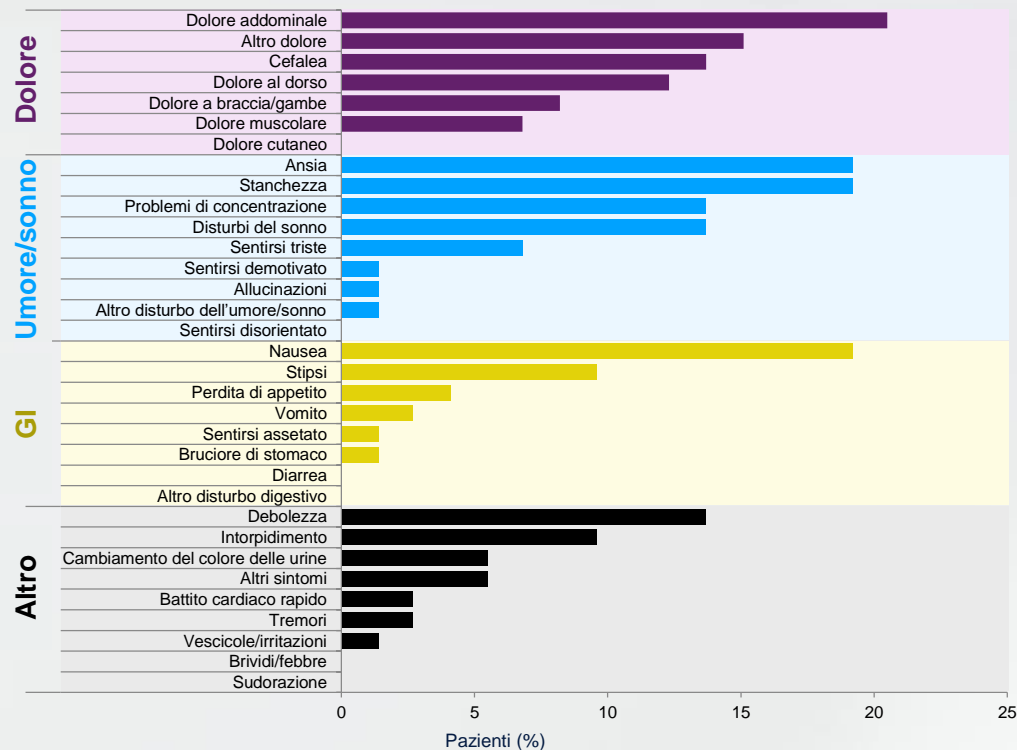
## Metodi

- Studio EXPLORE: studio, osservazionale, multicentrico, prospettico, sull'evoluzione clinica di 112 pazienti con esacerbazioni ricorrenti di AHP
- Criteri di inclusione principali
  - ≥3 esacerbazioni all'anno o trattamento preventivo

## Risultati

- Il 46% dei pazienti ha riferito di avere sintomi quotidiani
- Il 65% dei pazienti ha riferito sintomi cronici tra gli attacchi frequenti
  - Alcuni di questi pazienti sono stati trattati con una terapia in profilassi con emina o oppioidi

Sintomi cronici tra le esacerbazioni dell'AHP



Rielaborazione grafica da Bonkovsky HL et al. AASLD 2018. Poster.

# L' AHP può essere scambiata per malattie più comuni



## Altri disturbi gastrointestinali<sup>1,-3</sup>

Malattia di Crohn  
Sindrome dell'intestino irritabile (IBS)  
Gastroenterite acuta con vomito  
Epatite



## Disturbi neurologici/neuropsichiatrici<sup>1,3,4</sup>

Fibromialgia  
Sindrome di Guillain-Barré  
Psicosi



## Disturbi ginecologici<sup>3</sup>

Endometriosi



## Condizioni di addome acuto<sup>1,5,6</sup>

Appendicite  
Colecistite  
Peritonite  
Pancreatite  
Occlusione intestinale

1. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 3. Ko JJ et al. ACG 2018. Poster.  
4. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52. 5. Alfadhel M et al. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2135-2137. 6. Kondo M et al. *Int J Hematol.* 2004;79:448-456.

# Differenziare il dolore addominale dell'AHP da altre condizioni GI più comuni

Dolore nel quadrante superiore destro<sup>1</sup>

- Colecistite
- Epatite

Dolore nel quadrante superiore sinistro<sup>1</sup>

- Pancreatite

Dolore nel quadrante inferiore destro<sup>1</sup>

- Malattia infiammatoria intestinale (IBD)
- IBS
- Appendicite

Dolore nel quadrante inferiore sinistro<sup>1</sup>

- IBD
- IBS

Tutte le sedi<sup>1</sup>

- Ostruzione intestinale
- Peritonite

## ***Dolore addominale acuto dell'AHP***

- Dolore addominale grave diffuso continuo senza febbre o leucocitosi<sup>2</sup>

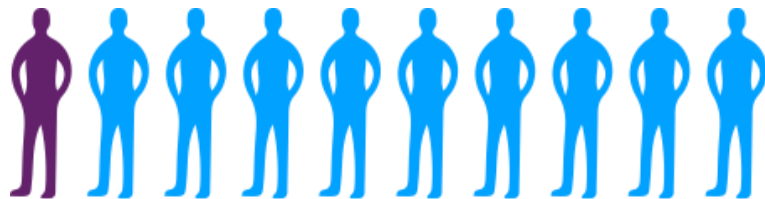
1. Cartwright SL, Knudson MP. *Am Fam Physician*. 2008;77:971-978. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

## Scambiare l'AHP per malattie neurologiche più comuni

### Casi di AHP diagnosticati come polineuropatia o encefalopatia

È stata effettuata un'analisi prospettica delle porfirine urinarie e dei loro precursori in 108 pazienti neurologici con sintomatologia neurologica suggestiva per AHP, ma a cui non era stata precedentemente diagnosticata l'AHP

- I sintomi comprendevano dolore addominale, disautonomia, polineuropatia, confusione mentale e convulsioni



**L'11%** dei pazienti era affetto da AHP non precedentemente diagnosticata, in base ai livelli urinari di PBG



PBG=porfobilinogeno.

Pischik E et al. *J Neurol.* 2008;255:974-979.



# Caratteristiche comuni dei pazienti con AHP

## Caratteristiche demografiche

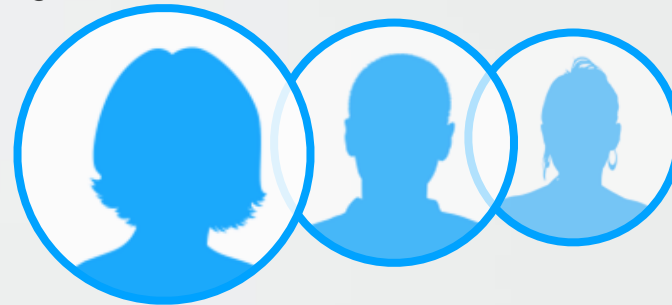
- L'AHP colpisce soprattutto le donne in età fertile<sup>1</sup>
  - Raramente i segni e sintomi insorgono prima della pubertà<sup>1</sup>, sebbene la diagnosi possa arrivare anche dopo la menopausa
- L'AHP può colpire anche gli uomini<sup>2,3</sup>
  - In uno studio, il 17% degli uomini e l'83% delle donne era affetto da AIP<sup>2</sup>
- L'AHP può manifestarsi in tutti i gruppi etnici e razziali<sup>3</sup>
  - L'AHP è maggiormente diffusa nei caucasici<sup>2,4</sup>
  - L'AHP può avere una prevalenza maggiore in certe aree geografiche, come Svezia, Nuova Scozia e Sud Africa, a causa di un effetto fondatore nel quale mutazioni genetiche di un antenato comune sono amplificate a causa dell'isolamento<sup>5-8</sup>

## Caratteristiche cliniche iniziali delle esacerbazioni

- Stanchezza grave e incapacità a concentrarsi per diversi giorni<sup>1</sup>
  - Seguite da progressivo peggioramento del dolore addominale, nausea e vomito e segni neurologici sfumati
  - Debolezza, sensazioni sgradevoli, alterazione affettiva

## Storia precedente

- Visite precedenti al PS con sintomi simili e assenza di diagnosi certa<sup>1</sup>



1. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 2. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 4. Bonkovsky HL AASLD 2018. Poster. 5. Elder G et al. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:849-857. 6. Lee J-S, Anvret M. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:10912-10915. 7. Greene-Davis ST et al. *Clin Biochem*. 1997;30:607-612. 8. Warnich L et al. *Hum Mol Genet*. 1996;5:981-984.

# I segni e sintomi dell'AHP generalmente si manifestano nei pazienti geneticamente predisposti esposti a fattori precipitanti

## Risorsa online per i medici

- "The Drug Database for Acute Porphyria" del Norwegian Porphyria Centre (NAPOS): <http://www.drugs-porphyria.org/>

## Descrizione

- Sito web nel quale i medici possono inserire il nome generico o la marca di un farmaco per sapere se il suo utilizzo è sicuro nei pazienti affetti da porfiria

**Nota:** questo database fornisce informazioni sui medicinali che potrebbero non essere sicuri nei pazienti con AHP. Il sito non è di proprietà di, o controllato da, Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Fattori precipitanti	Commento
Ciclo ormonale naturale femminile <sup>1-4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• I sintomi possono essere accelerati dalla fase luteale del ciclo mestruale, quando i livelli progesterinici aumentano</li></ul>
È stato dimostrato che i farmaci soggetti a prescrizione inducono l'acido aminolevulinico sintasi 1 (ALAS1) <sup>1,2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contraccettivi orali</li><li>• Progestinici</li><li>• Vari agenti anticonvulsivanti</li><li>• Sulfonamidici</li></ul>
Dieta <sup>1-4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diete drastiche</li><li>• Severa restrizione di calorie o carboidrati</li></ul>
Stile di vita <sup>4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fumo</li><li>• Eccessivo consumo di alcol</li></ul>
Infezioni e interventi chirurgici <sup>1,2,4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A causa di un aumentato stress metabolico</li></ul>
Stress psicologico <sup>4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• In uno studio di popolazione in Svezia, lo stress psicologico si è rivelato un fattore scatenante sia negli uomini che nelle donne<sup>4</sup></li></ul>

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

4. Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618. 5. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214.

## Diagnosi biochimica di AHP

- Per diagnosticare l'AHP viene utilizzato il test delle urine estemporanee per il porfobilinogeno (PBG), l'acido delta-aminolevulinico (delta-ALA) e le porfirine<sup>1-3</sup>
  - Nei 3 sottotipi di AHP più comuni (AIP, HCP, VP), le esacerbazioni sono accompagnate da un evidente aumento del PBG<sup>3</sup>
- Il test delle porfirine nelle urine, è un test non specifico e non deve essere utilizzato per diagnosticare l'AHP<sup>3</sup>
  - Le porfirine urinarie possono aiutare a differenziare i sottotipi di AHP<sup>2</sup>
  - La prescrizione di test di laboratorio per le porfirine nelle urine non include la valutazione di PBG/delta-ALA o dei loro livelli corrispondenti<sup>3</sup>
- PBG e ALA possono rimanere elevati durante il recupero dopo un'esacerbazione di AIP o di un altro tipo di AHP<sup>3-5</sup>

Test delle urine estemporanee	Valori di laboratorio dei sottotipi di AHP durante l'esacerbazione <sup>1,6</sup>			
	Porfiria acuta intermittente (AIP)	Coproporfiri a ereditaria (HCP)	Porfiria variegata (VP)	Porfiria da deficit di ALA deidratasi (ADP)
<b>PBG</b>	Aumentato	Aumentato	Aumentato	Nessun aumento
<b>Delta-ALA</b>	Aumentato	Aumentato	Aumentato	Aumentato
<b>Porfirine</b>	Uroporfirine aumentate	Coproporfirin e (COPRO) aumentate	COPRO aumentate	COPRO aumentate

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 4. Bonkovsky HL et al. AASLD 2018. Poster. 5. Marsden JT, Rees DC. *J Clin Pathol.* 2014;67:60-65. 6. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214.

## Test genetici per l'AHP

- Una volta confermata la diagnosi con i test biochimici, per identificare la mutazione e il sottotipo di AHP può essere effettuato il sequenziamento dei geni<sup>1</sup>



- I test genetici possono rilevare alcune mutazioni genetiche nei pazienti, e aiutare i medici a fornire una diagnosi più accurata.
  - A breve sarà disponibile la pagina con maggiori informazioni.

Sottotipo di AHP <sup>1,2</sup>	Mutazione nei geni che codificano gli enzimi carenti <sup>1,2</sup>
AIP	Idrossimetilbilano sintasi (HMBS)
HCP	COPROgen ossidasi (CPOX)
VP	PROTOgen ossidasi (PPOX)
ADP	ALA deidratasi (ALAD)

1. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

# Riepilogo del percorso diagnostico

## Storia familiare di AHP (spesso non nota)/presentazione del paziente

Sintomi caratteristici: dolore addominale grave diffuso (dolore neuroviscerale) senza febbre o leucocitosi<sup>1-3</sup>

- Possono inoltre manifestarsi nausea/vomito, debolezza o dolore degli arti, ansia, confusione o lesioni cutanee sulle zone esposte al sole (solo HCP e VP)<sup>3</sup>

## Storia del paziente

### Caratteristiche del paziente

- Sesso: l'AHP è più comune nelle donne in età fertile, ma può colpire anche gli uomini<sup>3,4</sup>
  - In uno studio, il 17% degli uomini e l'83% delle donne era affetto da AIP<sup>4</sup>
- Razza: l'AHP è più comune nella razza caucasica, specialmente nei Paesi dell'Europa del nord, ma può colpire soggetti di tutte le razze<sup>2,4,5</sup>

### Possibili fattori precipitanti<sup>1,3</sup>

- Ciclo ormonale naturale femminile
- Farmaci soggetti a prescrizione che inducono l'ALAS1
- Dieta drastica/severa restrizione di calorie o carboidrati
- Altri fattori scatenanti

## Test diagnostici

- Test delle urine estemporanee per PBG/delta-ALA/porfirine<sup>1,2</sup>
  - La determinazione delle porfirine nelle urine è un test non specifico e non deve essere utilizzato per diagnosticare l'AHP<sup>2</sup>
- Test del DNA per la conferma della diagnosi e l'identificazione del sottotipo di AHP<sup>1</sup>

1. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450.

4. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Ramanujam VM, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015 Jul 1;86:17.20.1-26.

## Riepilogo: benefici di una diagnosi tempestiva

### L' AHP può essere scambiata per malattie più comuni

- AHP: un gruppo di malattie rare i cui segni e sintomi principali, come il dolore addominale grave diffuso, possono assomigliare a quelli di altre malattie più comuni<sup>1</sup>
- L'individuazione di un gruppo di segni e sintomi e i pattern nell'utilizzo delle risorse sanitarie devono far insorgere il sospetto di AHP<sup>1,2</sup>

### Importanza di una diagnosi tempestiva

- Una diagnosi tempestiva durante le esacerbazioni acute di AHP può risparmiare ai pazienti ricoveri ripetuti e interventi chirurgici non necessari<sup>1,3,4</sup>

### Semplici test diagnostici biochimici

- L'uso tempestivo di un semplice test delle urine estemporanee per i livelli di delta-ALA/PBG/porfirine facilita la diagnosi differenziale dell'AHP<sup>1,5</sup>
- La determinazione delle porfirine nelle urine è un test non specifico e non deve essere utilizzato per diagnosticare l'AHP<sup>4</sup>
- Nei 3 sottotipi di AHP più comuni, le esacerbazioni sono accompagnate da un evidente aumento del PBG, facilmente misurabile nelle urine<sup>4</sup>

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Rudnick SR et al. ACG 2018. Poster. 3. Bonkovsky HL et al. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241  
4. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 5. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322.