



# Sodobna obravnava akutne hepatične porfirije

## Modern treatment of acute hepatic porphyria

Daniel Dodić\*, Andreja Ocepek

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, UKC Maribor

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 1: 51–53

**Ključne besede:** akutna hepatična porfirija, abdominalna bolečina, redka genetska bolezen, givosiran

**Keywords:** acute hepatic porphyria, abdominal pain, rare genetic disease, givosiran

### IZVLEČEK

Akutna hepatična porfirija je skupina redkih dednih presnovnih bolezní, ki nastanejo zaradi okvare v biosintezi hema. Klinična slika je pestra in pogosto neznačilna, kar otežuje postavitve diagnoze. Akutni napadi se kažejo predvsem z intenzivno trebušno bolečino ter različnimi nevrološkimi simptomi. Z razvojem molekularne terapije, zlasti z uvedbo zdravila givosiran, se odpirajo nove možnosti za preprečevanje poslabšanj bolezní in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. Prispevek povzema ključne patofiziološke značilnosti bolezní, možnosti diagnosticiranja ter sodobne terapevtske pristope.

### ABSTRACT

Acute hepatic porphyria, a group of rare hereditary metabolic diseases, is a result of a heme biosynthesis defect. The disease's diverse and often non-specific clinical picture presents a significant challenge in diagnosis. The urgency of this issue is underscored by the fact that acute attacks, primarily characterized by intense abdominal pain and various neurological symptoms, can be debilitating. The advent of molecular therapy, particularly the introduction of givosiran, opens up new possibilities for preventing disease exacerbations and improving patients' quality of life. This article provides a comprehensive overview of the disease's key pathophysiological characteristics, diagnostic options, and modern therapeutic approaches, highlighting the importance of early and accurate diagnosis.

\*Daniel Dodić, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-pošta: daniel.dodic@ukc-mb.si

## UVOD

Akutna hepatična oz. jetrna porfirija (AHP) obsega štiri izmed osmih vrst porfirij, ki sodijo med redke dedne bolezni, povezane z motnjami v tvorbi hema, ključne molekule v mnogih bioloških procesih. Gre za presnovne motnje, ki nastanejo zaradi zmanjšane aktivnosti posameznih encimov v jetrni fazi biosinteze hema, kar vodi v kopičenje toksičnih presnovkov hema, zlasti  $\delta$ -aminolevulinske kisline (ALA) in porfobilinogena (PBG). Ti presnovki povzročajo značilne nevrološke in visceralne simptome, vključno z napadi hude bolečine, psihičnimi motnjami in vegetativnimi simptomi. AHP, če ni pravočasno diagnosticirana in zdravljena, lahko ima resne posledice za bolnika. Posledično se zadnja leta vlagajo napor v ozaveščanje o bolezni ter v razvoj zdravil.

## OBLIKE IN PATOGENEZA AHP

AHP zajema štiri glavne oblike bolezni: akutno intermitentno porfirijo (AIP), variegatno porfirijo (VP), hereditarno koproporfirijo (HCP) in porfirijo, povezano s pomanjkanjem ALA dehidrataze (ADP). Razdelitev temelji na osnovi pomanjkanja encima, ki omejuje biosintezo hema. Najpogostejša je AIP, ki predstavlja okrog 80 % primerov AHP. Prevalenca vseh podtipov AHP je ocenjena na približno 5 primerov/100000 oseb.

Patofiziološko je neodvisno od podtipa encimske motnje končna posledica pomanjkanje hema. Slednji po poti negativne povratne zanke poveča nastanek jetrnega encima  $\delta$ -aminolevulonske sintetaze (ALAS1), ki je odgovoren za prekomerno proizvodnjo nevrotoksičnih metabolitov, ALA in PBG. Pri pojavu simptomov so ključni še zunanji dejavniki kot so dieta z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov, kajenje, prekomerno uživanje alkohola, okužbe, čustven in fizičen stres, nekatera zdravila (2, 3). Ti dejavniki delujejo kot sprožilci napadov AHP.

## KLINIČNA SLIKA

Najznačilnejša oblika izražanja AHP so ponavljajoči se akutni napadi, ki trajajo od nekaj dni do več tednov. Ti napadi se najpogosteje pojavljajo pri ženskah v reproduktivnem obdobju, medtem ko so pred puberteto in po menopavzi bistveno redkejši (2, 3).

Ključni simptomi so:

- hude, difuzne abdominalne bolečine brez očitnega vzroka,
- periferna nevropatija z mišično oslabeleostjo,
- psiho-nevrološke motnje (anksioznost, zmedenost, nespečnost),
- avtonomne disfunkcije (tahikardija, bruhanje),
- hiponatriemija,
- značilno rdečkasto obarvan urin ob izpostavljenosti svetlobi.

V podtipih VP in HCP so lahko prisotne tudi fotosenzitivne kožne lezije, kar ni značilno za AIP.

## POSTAVITEV DIAGNOZE

Zaradi pestrosti in nespecifičnosti simptomov je diagnoza pogosto postavljena z zamudo. Povprečen čas od začetka simptomov do postavitve diagnoze lahko preseže desetletje. Osnovna diagnostična metoda je analiza urina na ALA in PBG v času napada, saj so njune koncentracije takrat izrazito povišane.

Za končno potrditev diagnoze je nujna genetska analiza, s katero identificiramo mutacijo v ustreznem encimu biosinteze hema. Pomembno je tudi izključevanje diferencialnih diagnoz, saj je klinična slika AHP lahko podobna številnim drugim internističnim in nevrološkim stanjem (3, 4).

## ZDRAVLJENJE

Akutni napadi zahtevajo simptomatsko zdravljenje z glukozo (300–400 g dnevno), opioidnimi analgetiki, korekcijo elektrolitskih motenj in izogibanje sprožilcem. Edino specifično zdravilo, ki je indicirano za zdravljenje akutnih napadov je hemin. Gre za metalo-

porfirin, ki zavira aktivnost ALAS1 v jetrih in zmanjša nastajanje ALA in PBG. Odmerek je 1–4 mg/kg telesne mase v 10–15 minutni infuziji štiri dni zapored, kolikor praviloma trajajo znaki akutnega napada. Hemin ni indiciran za preprečevanje akutnih napadov, ne lajša kronične bolečine in nima učinka na kakovost življenja (5, 6).

Napredek v razvoju genske terapije je pripeljal do odkritja novega zdravila givosiran. Givosiran je mala sintetična interferenčna RNK (siRNK), ki zmanjšuje aktivnost ALAS1 v jetrih in posledično nastajanje in kopičenje nevrotoksičnih porfirinskih prekurzorjev. S tem bistveno zmanjša verjetnost akutnega poslabšanja AHP. Ponuja obetavno možnost zdravljenja za preprečevanje napadov pri bolnikih s pogosto ponavljajočimi se epizodami. Aplikira se v obliki podkožne injekcije enkrat mesečno v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase. Leta 2020 je bil givosiran odobren v Evropi za zdravljenje AHP pri odraslih in mladostnikih nad 12 let na osnovi registracijske raziskave ENVISION. Slednja je dvojno slepa študija faze 3, ki je pokazala da givosiran za 74 % zmanjša verjetnost akutnega poslabšanja AHP v primerjavi s placebom (5). V 18-mesečnem podaljšanem obdobju sledenja kar 85 % bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z givosiranom, ni poročalo o zagonih boleznih. Študija je pokazala, da redno zdravljenje zmanjša potrebo po hospitalizacijah in zdravljenju s heminom ter zmanjša z boleznijo povezane nevrološke in gastrointestinalne zaplete. Zmanjšala se je potreba po rabi opioidnih analgetikov, bolniki so poročali o boljši kakovosti življenja. Sekundarno se je zmanjšalo tveganje za kronične zaplete, kot sta jetrnocelični karcinom in ledvična insuficienca. Kljub učinkovitosti je potrebno sledenje bolnikov na terapiji z givosiranom zaradi morebitnih neželenih učinkov, kot so blage reakcije na mestu injiciranja, povišanje vrednosti jetrnih encimov in zmanjšanje ravni homocisteina, kar lahko vpliva na presnovo aminokislin (5).

## ZAKLJUČEK

AHP je kompleksna in pogosto neprepoznana bolezen, ki lahko povzroči resne zdravstvene zaplete, celo smrt. Zgodnja diagnostika, ustrezno zdravljenje in izogibanje sprožilnim dejavnikom so ključni za izboljšanje prognoze boleznih. Z namenom pravočasnega diagnosticiranja je potrebno vztrajno ozaveščanje javnosti o boleznih in redno izobraževanje zdravnikov. Z boljšim razumevanjem molekularnih mehanizmov AHP ter napredkom v genski terapiji se odpirajo nove možnosti za učinkovitejšo obravnavo in zdravljenje te redke, a resne bolezni.

## Literatura

1. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, Howe DL, Hungate JR, Kim JB, Agarwal S, Marquis P. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018 Oct; 11(5): 527–37.
2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31; 377(9): 862–72.
3. Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. *Mol Genet Metab*. 2019 Nov; 128(3): 219–27.
4. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E; Gruppo Italiano Porfiria (GrIP). A challenging diagnosis for potentially fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med*. 2014 Jul; 25(6): 497–505.
5. Wang B, Ventura P, Takase KI, Thapar M, Cassiman D, Kubisch I, Liu S, Sweetser MT, Balwani M. Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Aug 26; 17(1): 327.
6. Syed YY. Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyria. *Drugs*. 2021 May; 81(7): 841–8.