



# Porfyriny

Jindra Kučerová

# Porfyriny

- Cyklické sloučeniny tvořené 4 pyrrolovými kruhy spojenými methinovými můstky ( $=CH-$ ); u porfyrinogenů methylenovými můstky ( $-CH_2-$ ).
- Tvoří komplexy s ionty kovů (např. Fe v hemoglobinu, myoglobinu, cytochromech, katalase; Co ve vitaminu B12; Mg v chlorofylu).
- Barevné v různých odstínech **červeně** (na rozdíl od bezbarvých porfyrinogenů). Zbarvení je dáno systémem konjugovaných dvojných vazeb v jejich molekule, které absorbují viditelné světlo.

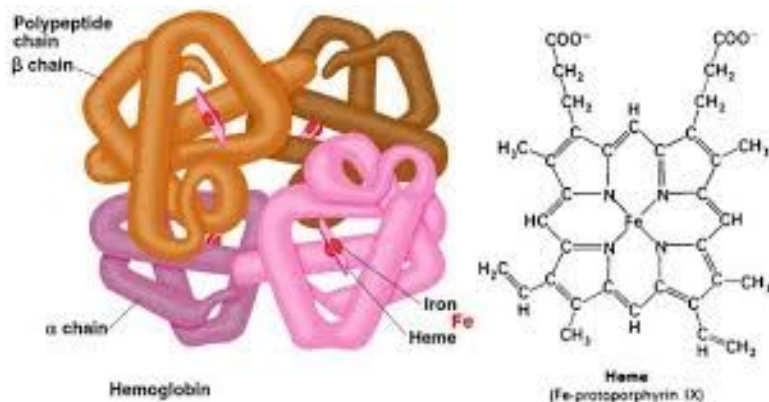
# Hemoglobin

Hemoglobin se skládá ze dvou párů globinových řetězců, čtyř cyklických protoporfyrinů IX a čtyř atomů dvojmocného železa, umístěných v centru každého protoporfyrinu.

Dospělí jedinci:

muži 130 - 175 g/l

ženy 120 - 160 g/l



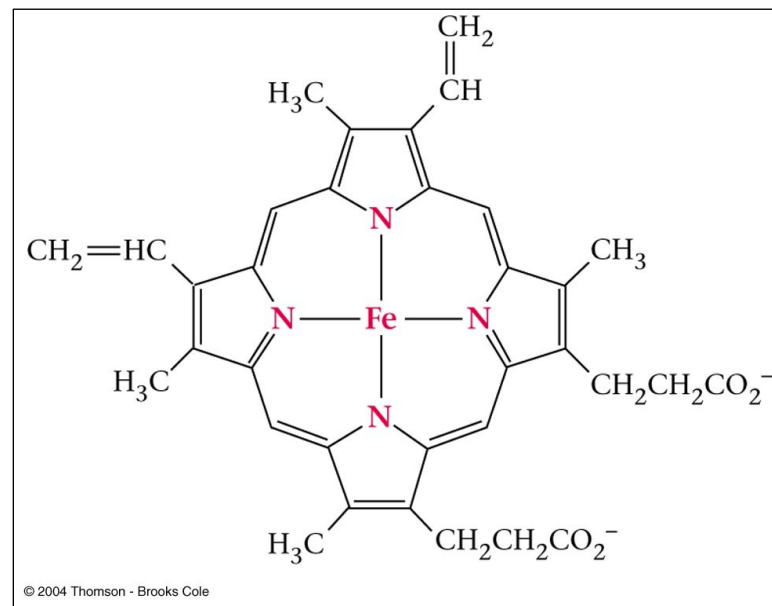
# Struktura hemu

Hem obsahuje:

*4 atomy dusíku (N)*

*1 železnatý kation ( $\text{Fe}^{2+}$ )*

→ vázán uprostřed  
tetrapyrolového  
skeletu **koordinačně**  
**kovalentními** vazbami



# Struktura globinu

- Globin je tvořen dvěma páry řetězců (asi 97% představuje tetramer  $\alpha_2\beta_2$  HbA1, maximálně 3,2% představuje tetramer  $\alpha_2\delta_2$  HbA2 a pouze stopy připadají na HbF  $\beta_2\gamma_2$ )
- Struktura hemoglobinu se mění během embryonálního, fetálního a postnatálního života
- Embryonální a fetální hemoglobin vykazují vyšší afinitu ke kyslíku než adultní hemoglobiny

# Syntéza hemoglobinu

- probíhá v erytroblastech v kostní dřeni,

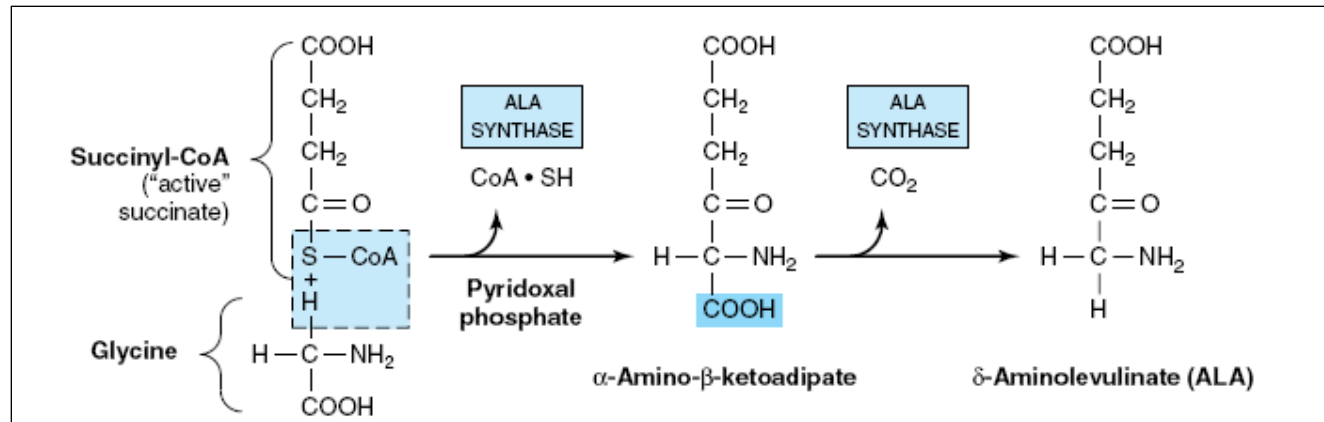
**ne v erythrocytech!**

# Syntéza hemu

- hlavně v kostní dřeni (Hb) a játrech (cytochromy)
- buněčná lokalizace: mitochondrie a cytoplazma
- substráty: **sukcinyl-CoA + glycin**
- významné meziprodukty:
  - **kys.  $\delta$ -aminolevulová** (= 5-aminolevulová, ALA)
  - **porfobilinogen** (PBG = derivát pyrolu)
  - **uroporfyrinogen III** (= porfyrinogen - prekurzor hemu)
  - **protoporfyrin IX** (= přímý prekurzor hemu)
- klíčový regulační enzym: **ALA-syntáza**

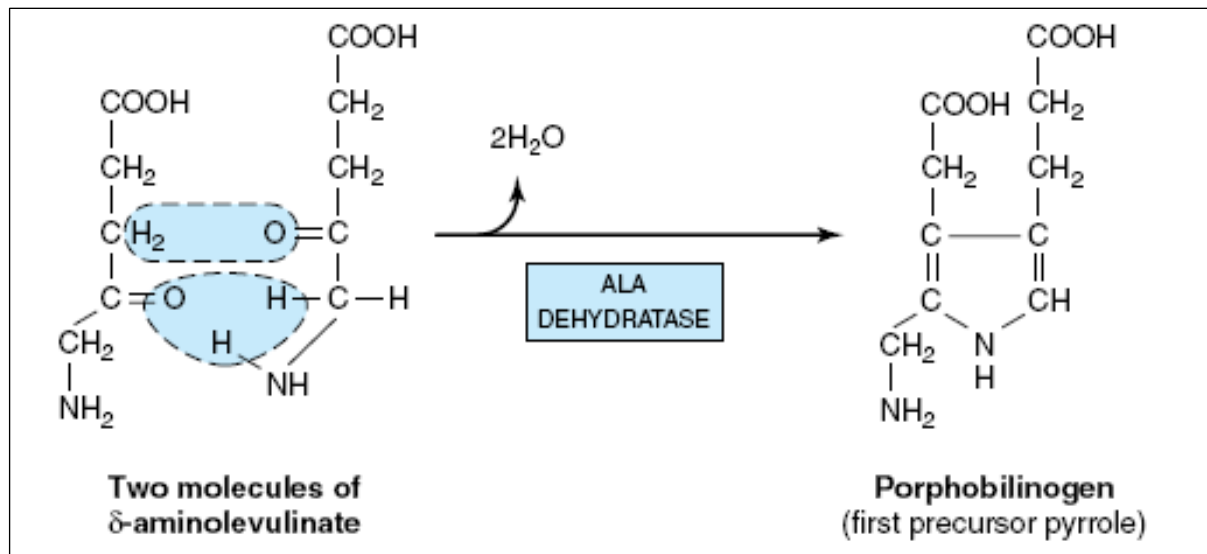
# Kyselina $\delta$ -aminolevulová (ALA)

- syntéza hemu začíná v mitochondrii



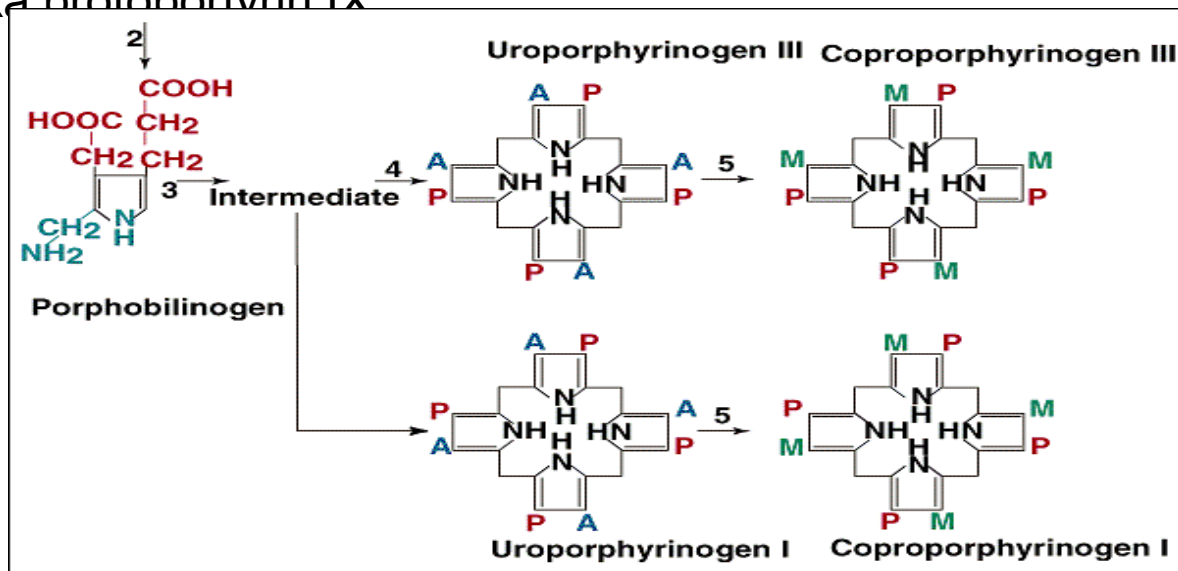


# Porfobilinogen (PBG)

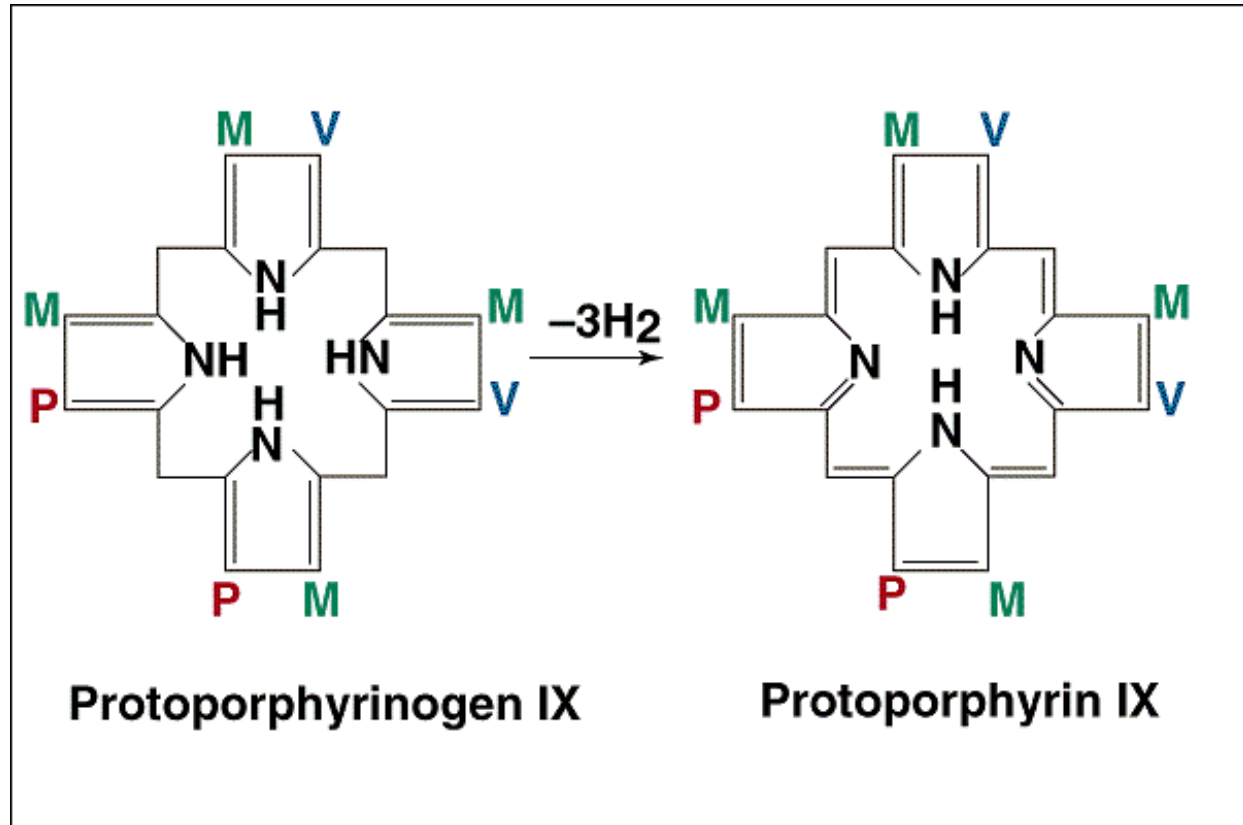


# Uroporfyrinogen → koproporfyrinogen III

- Čtyři porfobilinogeny kondenzují za vzniku lineárního terapyrrolu. Z každého vzniklého methylenového můstku se přitom uvolní jeden ion  $\text{NH}_4^+$ . Tento terapyrrol cyklizuje za odštěpení čtvrtého  $\text{NH}_4^+$  za vzniku porfyrinogenu III, obsahujícího již porfinový skelet. Následující reakce mění postraní řetězce a stupeň nasycenosti porfinu. Dekarboxylace acetátových substituentů A za vzniku methylů vede ke koproporfyrinogenu III. Vytvořením methinových můstků místo methylenových a konverzí dvou propionátů P na vinyly vzniká protoporfyrin IX

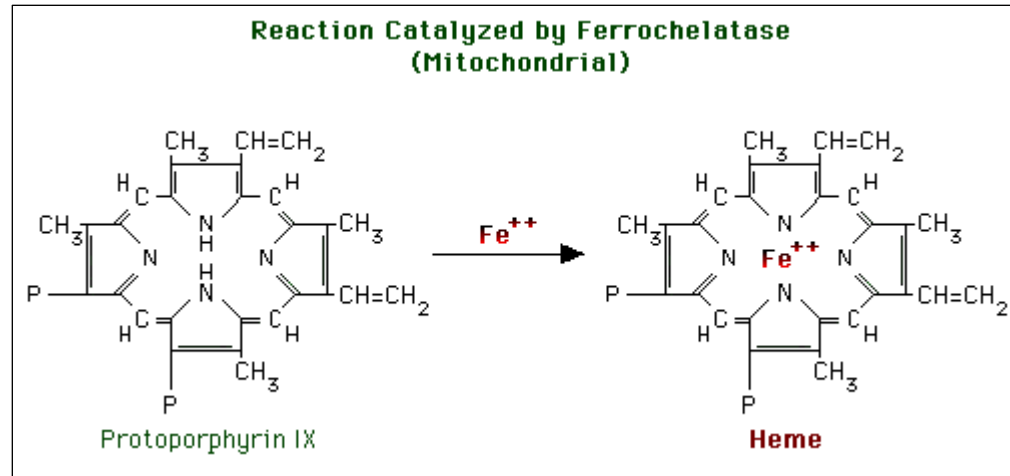


# Protoporphyrinogen IX → protoporphyrin IX



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

# Hem



iont  $\text{Fe}^{2+}$  je inkorporován do protoporfyrinu IX

reakce je katalyzována enzymem **ferrochelatázou**  
(hemsyntázou)

# Regulace biosyntézy hemu

Enzym **ALA-syntáza** je hlavní regulační enzym, který je inhibován hemem na úrovni transkripce i allosterycky.

ALA-syntáza vyžaduje přítomnost pyridoxalfosfátu.

Některá léčiva a steroidní hormony mohou zvyšovat expresi genu pro ALA-syntázu.

Enzym **porfobilinogen syntáza** je inhibován  $Pb^{2+}$  ionty v případě otravy olovem.

Enzym **ferrochelatáza (hemsyntáza)** je také inhibován olovnatými ionty v případě otravy olovem.

Její aktivita je ovlivněna dostupností  $Fe^{2+}$  a kyseliny askorbové.

# Dělení a klasifikace porfyrií

- Porfyrie patří do skupiny poruch biosyntézy hemu, které se projevují charakteristickým klinickým obrazem.
- **Primární a sekundární**
- primární porfyrie označujeme všechny porfyrie způsobené vrozeným defektem některého z enzymů biosynetické dráhy hemu, zatímco za sekundární porfyrie jsou považovány defekty získané, ať už v důsledku například intoxikace (otrava olovem), nebo při některých systémových onemocněních, jako jsou například chronické hepatopatie či lymfoproliferativní onemocnění (nejčastěji se jedná o sekundární koproporfyrinurie).

# Dělení a klasifikace porfyrií

- **Akutní a chronické**
- Tento typ klasifikace nejlépe respektuje způsob manifestace porfyrické choroby. Mezi akutní porfyrie řadíme akutní intermitentní porfyrii (AIP) a dále hereditární koproporfyrii (HK) a porfyrii variegatu (PV). Plumboporfyrie (Dossova porfyrie) způsobená vrozeným defektem dehydratázy kyseliny delta aminolevulové je také akutní porfyrií, je však extrémně vzácná a v České republice nebyla doposud diagnostikována. Mezi chronické porfyrie patří u nás nejčastější *porphyria cutanea tarda* (PCT) a dále pak velmi vzácné erythropoetická protoporfyrie (EPP) a kongenitální erythropoetická porfyrie (CEP, Güntherova porfyrie).

# Dělení a klasifikace porfyrií

- **Další dělení**
- Jiným způsobem klasifikace je dělení patofyziologické v závislosti na zdroji nadměrné produkce porfyrinů. Takto lze tyto choroby dělit na porfyrie erytropoetické a hepatální. Mezi porfyrie erytropoetické patří CEP a EPP, mezi hepatální řadíme AIP, HK, PV a PCT.



# Charakteristiky akutních porfyrií

## - Akutní intermitentní porfyrie (AIP)

- AIP byla poprvé popsána v roce 1889 holandským lékařem Stokvisem.
- Je to nejčastější akutní porfyrie v České republice s incidencí 1/30 000. Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění jehož podkladem je defekt profobilinogen (PBG) deaminázy.
- Zajímavý je fakt, že u značné části jedinců s genetickým defektem nedochází k manifestaci onemocnění, a to i přes zvýšenou exkreci porfyrinů močí. Charakteristickým rysem akutní ataky AIP je vysoký odpad PBG močí (20 až 200 násobek hodnot oproti normálu).
- Z hlediska klinického obrazu je nejvýznamnějším souborem příznaků břišní symptomatologie, i když neurologické symptomy nebývají vzácností. Charakteristickým laboratorním rysem je elevace PBG v moči, která přetrvává často i mezi jednotlivými atakami, při normálním odpadu porfyrinu stolicí.

# Charakteristika akutních porfyrií- Hereditární koproporfyrie (HK)

- HK je onemocnění popsané poprvé v roce 1955, které svou klinickou manifestací velmi připomíná AIP, avšak u pacientů s HK občas dochází i k rozvoji kožních lézí.
- Jedná se tedy o poměrně méně častý typ porfyrické choroby.
- Z hlediska diagnostického je typicky nacházena u pacientů s atakou HK elevace koproporfyrinu v moči a stolici. V této souvislosti nutno však připomenout, že u celé řady onemocnění a stavů, jako jsou například chronické hepatopatie, hemolytické anémie, hemoblastózy či podávání určitých léků, dochází k tzv. sekundární koproporfyrinurii, při které však dochází k exkreci porfyrinu močí maximálně do 500 ug/24 hodin (norma do 200 ug/24 hodin), zatímco u ataky HK je hodnota 500 ug prakticky vždy překročena.

# Charakteristika akutních porfyrií-

## Porphyria variegata (PV)

- PV byla poprvé popsána v roce 1937, variegata se nazývá pro variabilní manifestaci zahrnující neurologické příznaky, kožní symptomatologii nebo obojí. Užíván je i název jihoafrická porfyrie pro její vysokou prevalenci v bělošské populaci Jihoafrické republiky.
- Tato prevalence dosahuje neuvěřitelné tři případy na 1000 obyvatel a je důsledkem četných sňatků v imigrantské populaci holandských osadníků.
- V České republice je poměrně vzácná. Z hlediska klinického obrazu se od AIP liší zejména přítomností kožních příznaků, častějším výskytem neurologické symptomatologie. Exkrece kyseliny delta aminolevulové (ALA) a PBG nebývá v atace tak vysoká, jako je tomu u AIP, mimo ataku pak dochází k normalizaci exkrece těchto prekurzorů.
- Od AIP i HK lze PV odlišit pomocí vyšetření plazmatických porfyrinů a dále zvýšenou exkrecí protoporfyrinů stolicí. Významné je také vyšetření plazmatického emisního maxima porfyrinů. Od HK lze PV odlišit chromatografickou analýzou porfyrinů v moči a ve stolici.

# Shrnutí- akutní porfyrie

- Léčba atak akutních porfyrií je založena na podávání sloučenin hemu, které zpětnovazebně inhibují aktivity enzymů v biosyntetické dráze hemu, a tím snižují produkci jednotlivých meziproduktů vyvolávajících příznaky akutní porfyrie.
- V České republice je k dispozici hem-arginát (Normosang, Leiras).

# Charakteristika chronických porfyrií-

## **Porphyria cutanea tarda (PCT)**

- PCT je nejčastější porfyrií v České republice s výskytem jednoho případu na zhruba pět tisíc obyvatel, což je podstatně více než v jiných zemích.
- Udává se, že výskyt PCT je vyšší v zemích s vysokým abúzem alkoholu (což jistě svádí k nelichotivým asociacím, uvážíme-li vysoký výskyt PCT v České republice) a v oblastech s vysokým výskytem infekce virem hepatitidy C.
- V klinickém obraze dominují kožní příznaky charakterizované bulózními lézemi, kožní vulnerabilitou a jizvením na oblastech kůže exponované slunci, dále pak postižení jaterní tkáně ve formě chronické hepatopatie, která přechází asi v jedné třetině případů v cirhózu jater. Významnou komplikací onemocnění je rozvoj hepatocelulárního karcinomu s popisovanou incidencí čtyři až 47 procent.

## Charakteristika chronických porfyrií - **Kongenitální erythropoetická porfyrie (CEP)**

- Klinický obraz je značně různorodý - od těžké hemolytické anémie vznikající už in utero až po mírné formy s pozdním začátkem příznaků ve formě kožních lézí. U většiny pacientů se však už krátce po narození objevuje výrazná fotosenzitivita vedoucí k těžkému kožnímu postižení rezultujícímu v deformity, jizvení a k mutilacím tkání. K dalším klinickým rysům patří poměrně závažná hemolytická anémie, jizvení rohovky, které má za následek slepotu, erytrodontie, tedy ukládání porfyrinů v zubech, které fluoreskují po ozáření ultrafialovým světlem, a dále osteopatie způsobená také ukládáním porfyrinů v kostech.

## Charakteristika chronických porfyrií- **Erythropoetická protoporfyrie (EPP)**

- Charakteristickým diagnostickým markerem pro EPP je elevace volného protoporfyrinu v erythrocytech, typické emisní maximum zvýšených plazmatických porfyrinů při 633 až 634 nm a také zvýšený odpad protoporfyrinu stolicí. V léčbě se uplatňuje podávání beta-karotenu, který snižuje intenzitu kožních symptomů, dále cholestyramin, který vyvazuje protoporfyrin ve střevním lumen a zabraňuje jeho enterohepatální cirkulaci. Je-li přítomen sekundární hypersplenismus, je na místě indikace k splenektomii. Musí být upravena životospráva a eventuálně korigován deficit železa.

# Hemoglobinopatie

- Definice: vrozené, geneticky podmíněné poruchy primární struktury hemoglobinových řetězců nazýváme hemoglobinopatie. Teoreticky může být postižen kterýkoli z hemoglobinových řetězců ( $\alpha, \beta, \delta, \gamma, \epsilon$ )



# Hemoglobinopatie S – srpkovitá anémie

- Dědičná hemolytická choroba, která se vyskytuje u homozygotních nosičů abnormálního hemoglobinu S (HbS). Heterozygotní nosičství HbS je relativně benigním nálezem většinou bez anemického syndromu, s nevýznamným zkrácením přežívání erytrocytů
- U HbS je v beta řetězci v pozici 6 nahrazen zbytek kyseliny glutamové za valin, a tím dochází ke změně vlastností hemoglobinu. Kyselina glutamová je polární a hydrofilní, váže na svůj postraní řetězec vodu, zatímco valin je hydrofobní, nepolární. Tím se stává HbS po deoxygenaci 50x méně rozpustný než hemoglobin A.

# Hemoglobinopatie C

- Autozomálně recesivně dědičná choroba erytrocytů, kdy postiženými jsou homozygotní nosiči HbC
- Dochází k záměně kyseliny glutamové v 6.pozici na beta řetězci za lyzin. Důsledkem je odlišná rozpustnost hemoglobinu, v deoxygenované formě tento hemoglobin tvoří krystaly

# Další hemoglobinopatie

- Choroby z hemoglobinu D
- Hemoglobinopatie E
- Choroby z nestabilních hemoglobinů
- Hemoglobinopatie s hemoglobiny M
- Hemoglobinopatie s hemoglobiny s odchylnou afinitou ke kyslíku

**Don't Worry Be Happy!!!**

