

Porfýrie/Otázky a kazuistiky



Tip: Rozbalte si autorské odpovědi!

Otázky

- Vzplanutí klinických příznaků (bolesti v břiše, neuropsychiatrické příznaky) po podání některých léků (barbituráty, anestetika) jsou způsobeny:**
 - A – Inhibicí ferrochelatasy a tím tvorbou chelátu protoporphyrinu IX se Zn.
 - B – Indukcí zvýšené tvorby delta-aminolevulátsynthasy v játrech.
 - C – Nedostatkem sukcinyl-CoA, který je nutný pro tvorbu počátečního metabolitu, tj. delta-aminolevulátu.
 - D – Akumulací delta-aminolevulátu a porfobilinogenu, které inhibují ATP-asu v nervové tkáni.
- Fotosenzitivita u některých forem porfýrií je způsobena:**
 - A – Nahromaděním porfyrinů, jejichž konjugované dvojné vazby porfyrinového jádra absorbují světlo o vlnové délce 400 nm, což vede k nakupení volných radikálů
 - B – Nahromaděním porfyrinů inhibují enzymy potřebné k tvorbě kožních pigmentů – melaninů.
 - C – Inhibicí glutathion-reduktasy, která je potřebná k odstranění peroxidu vodíku.
 - D – Nahromaděním porfobilinogenu a delta-aminolevulové kyseliny, které způsobují větší vnímavost pokožky k UV záření.
- Jaký je patobiochemický podklad exacerpace porfýria variegata požitím fenobarbitalu?**
- Jaké důsledky má nedostek Fe na krevní obraz?**
- Proč nedostatek pyridoxinu (vitamin B6) je často spojen s mikrocytární hypochromní anémií?**
- Jaký je účinek otravy olovem na metabolismus porfyrinů?**

Odpovědi

Otázka 1.

- A – špatně – defekt ferrochelatasy způsobuje nemožnost inkorporace Fe^{2+} do porfyrinového kruhu; tato porucha může být způsobena sekundárně otravou olovem
- B – správně – některé léky a také alkohol zvýší syntézu delta-aminolevulátu v játrech až 50 krát a tím se výrazně zvýší intermediární produkty biosyntézy porfyrinů, což vede k exacerbaci klinických příznaků
- C – špatně – nedostatek sukcinyl-CoA není příčinou exacerbace klinických příznaků porfýrie
- D – správně – nadměrné množství delta-aminolevulátu a porfobilinogenu způsobené indukcí syntézy delta-aminolevulátsynthasy vede k inhibici ATP-asy v nervové tkáni, což vede k poruše vedení nervového vzruchu; paralýza dýchacích svalů může končit fatálně

Otázka 2.

- A – správně – konjugované dvojné vazby porfyrinového kruhu vedou k zvýšené absorpci světelné energie o vlnové délce kolem 400 nm; tím dochází k uvolnění volných radikálů, které poškozují okolní tkáň; přítomnost Fe^{2+} v molekule hemoglobinu tomuto efektu zabraňuje
- B – špatně – zvýšené množství porfyrinů neovlivňuje tvorbu melaninů v melanocytech v kůži
- C – špatně – porfyriny neovlivňují aktivitu glutathionreduktasy
- D – špatně – porfobilinogen ani delta-aminolevulová kyselina neznají nahromaděním konjugovaných dvojných vazeb, jako je tomu u porfyrinového cyklu

Otázka 3.

- Fenobarbital při biotransformaci v játrech indukuje syntézu systému obsahujícího cytochrom P450; větší potřeba hemu pro syntézu cytochromu P450 sníží jeho koncentraci v hepatocytech, což zvýší tvorbu δ -aminolevulát-synthasy a tím zvýšení produkce prekursoru porfyrinů δ -aminolevulátu s dalšími toxickými účinky na nervový systém.

Otázka 4.

- Vzniká mikrocytová hypochromní anémie. Projevuje se nízkou hladinou hemoglobinu, nízkou koncentrací Fe v plasmě, zvýšeným transferinem s nízkou saturací Fe, nízkým ferritinem, hlavně zvýšenou koncentrací solubilního receptoru pro transferin v plasmě.

Otázka 5.

- Syntéza hemu vyžaduje přítomnost pyridoxalfosfátu (derivát pyridoxinu). Pyridoxalfosfát je kofaktorem δ -aminolevulát-synthasy, která katalyzuje reakci sukcinyl-CoA s glycinem za vzniku δ -aminolevulátu (prekursor porfyrinů a tedy hemu).

Otázka 6.

- ALA-dehydratasa, obsahující Zn, a ferrochelataza jsou inhibovány Pb. Tím se nemetabolizuje δ-aminolevulát stejně jako protoporphyrin IX. Jejich nahromadění snižuje produkci hemu. Výsledkem je snížení tvorby hemoglobinu (→ anémie) a nedostatek cytochromů (→ porucha transportu elektronů v mitochondriích → nedostatek ATP).

Kazuistiky

Pacientka s bolestmi v břiše

Mladá ošetrovatelka z Jižní Afriky emočně rozčilená s hysterií, několik dní po laparotomii pro "intestinální obtíže". Týden před operací brala barbituráty na spaní. Pak měla těžké břišní a svalové bolesti, celkovou slabost, šlachové reflexy nebyly přítomny, zvracela. Moč tmavá, dávala brilantově růžovou fluorescenci v UV světle. Během 24 h došlo k paralýze a za 2 dny k smrti.

Otázky:

1. **Jaká byla diagnóza?**
2. **Mohou mít její příbuzní podobné onemocnění?**
3. **O jaký enzymatický defekt jde?**
4. **Jaké provést konfirmační testy?**

Odpovědi

1. Porfyrria variegata (akutní ataka po barbiturátech týden před operací). Barbituráty indukují syntézu porfyrinových prekurzorů, které mají toxický účinek na nervovou tkáň.
2. Ano, autosomálně dominantní typ
3. Chybí protoporphyrinogenoxidas
4. Ve stolici koproporphyriny a protoporphyriny, hledat kožní fotosenzibilitu v anamnéze.

Pacientka s anemií a průjmem

Pacientka, 72 let, trpěla intermitentním průjmem, ubývala na váze, neměla chuť k jídlu a byla bledá. Játra 9 cm pod oblouk.

Laboratorní výsledky

hemoglobin	66 g/l
S-Fe	4,5 μmol/l
vazebná kapacita pro Fe	88 μmol/l (norma 45–72)
ferritin	6 μg/l (norma 10–200 μg/l)
bilirubin	22 μmol/l
ALP	19,5 μkat/l
ALT	17,9 μkat/l
proteinemie	66 g/l

Krevní obraz

Mikrocytová hypochromní anémie.

Otázky:

1. **Jaké mohou být příčiny anémie z nedostatku Fe?**
2. **Jaký je nejlepší laboratorní test pro rozlišení anémie z nedostatku Fe od anémie u chronických chorob?**

Odpovědi

1. Nedostatek Fe v potravě, zvýšené požadavky (růst, rekonvalescence, těhotenství, laktace); chronická závažná onemocnění: malignity, těžké infekce, kolagenózy, renální selhání; krevní ztráty (zažívací trakt, krvácení po traumatech, metrorhagie).
2. Stanovení solubilního receptoru pro transferin v plasmě. U anémie z nedostatku Fe jsou hodnoty zvýšeny. Ještě lepší výpovědní hodnotu má index ferritin/receptor pro transferin.

Další průběh onemocnění pacientky: Okultní krvácení ve stolici opakovaně pozitivní. Na RTG zjištěn prorůstající nádor v sigmoideu.

Diagnóza: karcinom tlustého střeva (anémie u malignity), zvýšená ALP a ALT bez odpovídajícího zvýšení bilirubinu budí podezření na metastázy do jater.

Pacient, alkoholik, s vyrážkou na rukou a obličeji

Muž, 48 let, který se rád a vydatně napil, přišel na ambulanci s vyrážkou na rukou a v obličeji.

Laboratorní výsledky

bilirubin	16 µmol/l
ALT	3,8 µkat/l
GMT	5,0 µkat/l
ALP	2,1 µkat/l
U-porfobilinogen	11 µmol/l
U-uroporfyrin	2650 µmol/l
U-koproporfyrin	545 µmol/l

Otázky:

1. **Jaká diagnóza je nejpravděpodobnější a proč?**
2. **Jaký je pravděpodobný enzymový defekt?**

Odpovědi

1. Vysoká hladina porfyrinů v moči svědčí pro některou formu porfyrie. Pozitivní “jaterní testy” ukazují na hepatopatii a jsou v souladu s chronickým abusem alkoholu (především zvýšená GMT bez odpovídajícího zvýšení ALP). Kožní projevy na pokožce vystavené slunečnímu záření a jejich výskyt po větší dávce alkoholu (indukce syntézy porfyrinových prekurzorů) je kompatibilní s kožní formou porfyrie (porfyria cutanea tarda). Tu prokazuje značné zvýšení uroporfyrinu a koproporfyrinu v moči a nikoliv porfobilinogenu (počáteční prekurzor, který nemá ještě porfinový cyklus a proto nemá konjugované dvojné vazby, které vedou k fotosenzitivitě kůže).
2. U porphyria cutanea tarda je deficientní uroporfyrinogen-dekarboxylasa.

Odkazy

Související články

- Anémie
- Železo
- Porfyrie

*Další kapitoly z knihy **MASOPUST, J., PRŮŠA, R.: Patobiochemie metabolických drah:***

- **Výživa:** Energetický metabolismus a jeho poruchy • Poruchy výživy • Vyšetření stavu výživy
- **Sacharidy:** Poruchy metabolismu glukózy • Glykogenózy
- **Lipidy:** Poruchy lipidového metabolismu
- **Jiné:** Poruchy ureageneze • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové
- **Voda, stopové prvky a minerály:** Sodík • Draslík
- **Otázky a kazuistiky:** Poruchy metabolismu glukózy • Poruchy výživy • Voda • Acidobazická rovnováha • Bilirubin • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové • Glykogenózy • Poruchy metabolismu lipidů • Eikosanoidy • Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin • Poruchy genové exprese

Zdroj

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 1999. 182 s. s. 120–122. ISBN 80-238-4589-6.