

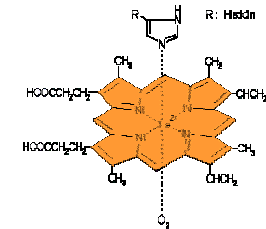
# Metabolismus hemu – bilirubin - ikterus



1

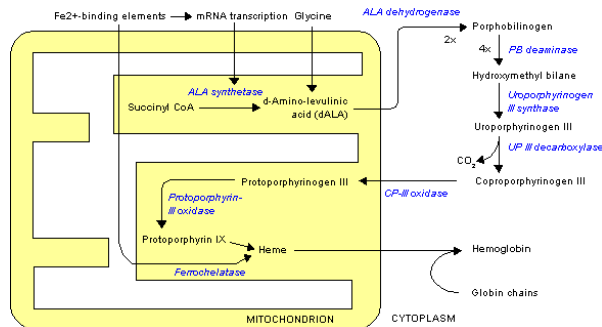
# "Lost in terminology"

- hemoglobin = 4 × hem + 4 × globin
  - globin = 2 × α + 2 × β
    - vazba na Fe prostřednictvím His
  - hem = porfyrin + Fe
  - porfyrin = 4 × pyrolový kruh
  - metaloporfyrin = porfyrin vázající kov (např. Fe, Mg)
- hem slouží jako prostetická skupina proteinů
  - enzym
    - kataláza, peroxidáza
  - cytochrom
    - změny Fe<sup>2+</sup> na Fe<sup>3+</sup> umožňují přenos elektronů
  - hemoglobinu a myoglobinu
    - u Hb je Fe<sup>2+</sup> nežádoucí - není schopen přenosu O<sub>2</sub> (methemoglobin)
- biliverdin = produkt degradace hemu (porfyrinu)
  - linearizace porfyrinu účinkem hemoxygenázy
- bilirubin = metabolit biliverdinu
  - redukce účinkem biliverdinreduktázy
- urobilinogen = vzniká z bilirubinu v tlustém střevě účinkem enzymů střevní mikroflóry
  - urobilin = oxidovaný urobilinogen v moči
- sterkobilinogen = následný produkt urobilinogenu ve střevě
  - sterkobilin = oxidovaný sterkobilinogen ve střevě



2

# Syntéza hemu



- hl. lokalizace
  - v **kostní dřeni** – tvorba Hb - erytropoéza
  - v **játrech** - cytochrom P450 - metabolismus léků a toxinů
- probíhá z části v mitochondriích a z části v cytosolu – **8 reakcí**
  - vychází látkou je **succinyl-CoA** (z citrátového cyklu) a **glycin**
  - rychlost limitujícím enzymem je **ALA syntetáza**
- olovo (**otrava olovem**) inhibuje 3 enzymy syntézy hemu a vede
  - k nedostatečné syntéze a tedy anémii
  - kumulaci meziproductů – toxické (viz dále)

3

# Porfýrie

- kolektivní název pro sk. vzácných vrozených nemocí v důsledku defektu některé enzymy syntézy hemu
  - 8 typů
  - vedou ke kumulaci meziproductů
    - klíčovým enzymem syntézy hemu ke ALA-syntetáza a hem její allosterycký inhibitor, při nedostatku (= porfýrie) je aktivována a syntéza vede k další kumulaci meziproductů
- podle místa, kde se enzymový defekt převážně exprimuje, rozeznáváme **erytroidní** a **játerní** porfýrie
- podle převažující symptomatologie na **kožní** a **neuroviscerální**
  - zjednodušené erytroidní porfýrie se manifestují převážně kožními příznaky a játerní neuroviscerálními
  - dominantním kožním příznakem je **fotosenzitivita** v důsledku kumulace porfyrinů v kůži
    - porfyriny absorbují světlo a emitují za vzniku ROS
  - neuroviscerálními příznaky** (jako akutní bříšní příhoda) – abdominální bolest, porucha střevní motility, svalová paralýza, popř. respirační selhání
    - některé prekursory porfyrinů mají charakter neurotoxinů

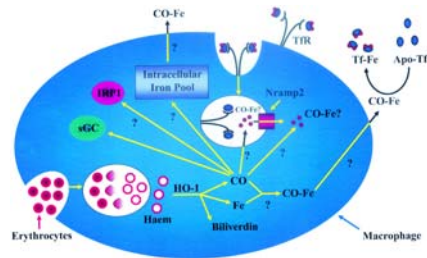


PORFÝRIE	ENZYMATICKÝ DEFEKT	SYMPTOMATOLOGIE
<b>Erytroidní</b>		
Kongenitální erytroidní porfýrie	uroporfyrinogen III syntetáza	fotosenzitivita
Erytroidní protoporfýrie	ferochelatáza	fotosenzitivita
<b>Játerní</b>		
Deficience ALA-dehydratázy	ALA-dehydratáza	neuroviscerální
Akutní intermitentní porfýrie	uroporfyrinogensyntetáza	neuroviscerální
Hereditární koproporfýrie	koproporfyrinogenoxidáza	neuroviscerální, ev. fotosenzitivita
Porphyria variegata	protoporfyrinogenoxidáza	neuroviscerální, ev. fotosenzitivita
Porphyria cutanea tarda	uroporfyrinogendekarboxyláza	fotosenzitivita
Hepatoerytroidní porfýrie	uroporfyrinogendekarboxyláza	fotosenzitivita, ev. neuroviscerální

4

## Katabolismus hemu

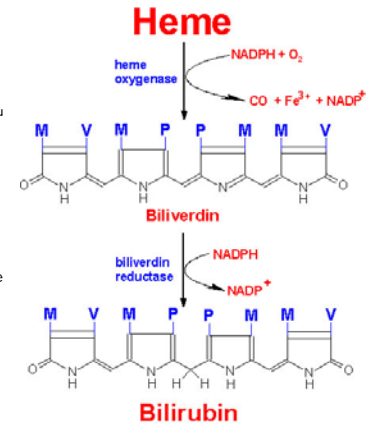
- 80-85% hemu z Ery, zbytek enzymy a cytochormy
- Ery po cca 120 dnech odstraňovány buňkami (monocyty/makrofágy/Kupferovy bb.) RES (k. dřeh/slezina/játra)
  - erytrofagocytóza - účinkem hydrolytických enzymů degradovány a z hemoglobinu (denní obrát cca 6 g) se uvolňuje hem a globin
- globin je recyklován na aminokyselin
- katabolismus hemu zahrnuje linearizaci porfyrinového řetězce pomocí hemoxygenázy za vzniku
  - biliverdinu
  - $Fe^{2+}$  (váže na transferin a je znovu transportováno do kostní dřeh)
  - oxidu uhelnatého (jediný CO vzniklý endogenně, transportován jako karboxy-Hb)



5

## Metabolismus bilirubinu – do jater

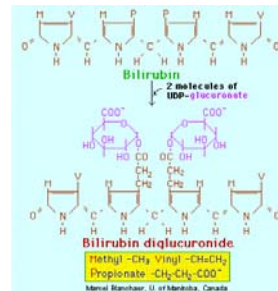
- účinkem **biliverdinreduktázy** (v cytosolu) vzniká **bilirubin**
- není rozpustný ve vodě - v plazmě se váže na albumin
  - každá molekula albuminu má 2 vazebná místa pro bilirubin
  - tzv. nekonjugovaný nebo nepřímý
  - má **antioxidační vlastnosti**, v populačních studiích byly opakovaně nízké hladiny bilirubinu jsou spojeny s vyšší kardiovaskulární morbiditou
- v jaterních kapilárách se odděluje od albuminu a pomocí **bilkovinného nosiče** se dostává do hepatocytu
  - velká kapacita tohoto transportu
- podléhá **konjugaci** – mění se na ve vodě rozpustnou sloučeninu a může být vyloučen do žluči
- Hb uvolněný při intravaskulární hemolyze (fyziologicky cca 10–20%) je v plazmě rychle navázan na **haptoglobin** a vychytán játry a buňkami RES
  - malá část volného Hb v plazmě je degradována na hem, ten je vázán na **hemopexin** a vychytán játry
    - protože volné železo katalyzuje Fentonovu reakci  $\rightarrow$  ROS  $\rightarrow$  poškození



6

## Metabolismus bilirubinu – v játrech

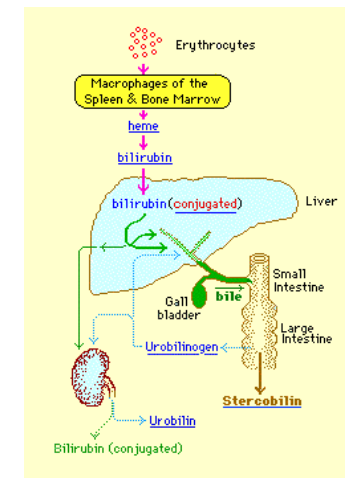
- enzym uridindifosfát (UDP)-glukuronyltransferáza katalyzuje v endoplazmatickém retikulu hepatocytu konjugaci bilirubinu s glukuronovou kyselinou za vzniku mono- a diglukuronidů
  - konjugovaný bilirubin
- vyloučení z hepatocytu do žluči: ATP-dependentní transportér
  - vylučování glukuronidu žluči je rychlost-limitující faktor transportu bilirubinu z plazmy do žluči



7

## Metabolismus bilirubinu – za játry

- žlučovými cestami se bilirubin dostává do tenk. střeva
  - zčásti dekonjugace a zpětná resorpce (**enterohepatální oběh**)
  - zčásti vyloučen stolicí
  - z části přeměněn střevními bakteriemi tl. střeva na bezbarvý **urobilinogen**
    - tohoto se část vstřebává a je vyloučena močí
    - zbytek se mění na sterkobilinogen a oxiduje na hnědý sterkobilin (zbarvení stolice)



8

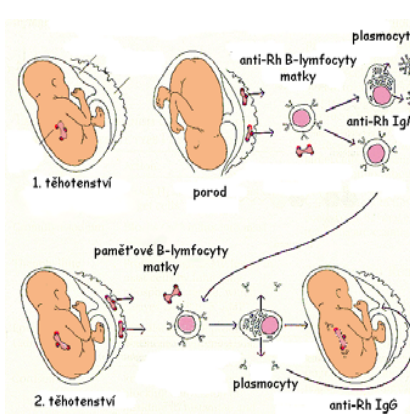
# Hyperbilirubinemie/ikterus

- stav, kdy je zvýšena koncentrace celkového bilirubinu v plazmě
  - normálně celk. Bi <17 μmol/l
- v závislosti na konkrétní plazmatické hladině se projevuje jistým stupněm **ikteru** (žloutenky)
  - ikterus = žluté zbarvení kůže a sliznic způsobené zvýšeným obsahem bilirubinu v plazmě a tkáních
  - zvýšení cca >35-40 μmol/l
- je to **pouze klinický symptom**, který upozorňuje na přítomnost jiného problému
  - játra, žlučové cesty, hemolýza
- pro dospělého člověka není bilirubin toxický
- u dětí
  - (a) fyziologická novorozenecká žloutenka (icterus neonatorum) – nekonjugovaný Bi
    - vrchol v prvních pěti dnech, téměř u poloviny novorozenců
    - v důsledku
      - zvýšeného zániku erytrocytů (fetální Hb)
      - nedokonalé jaterní konjugací a transportní systémy
      - zvýšené zpětné vstřebávání bilirubinu ze střeva a jeho snížená vazba na albumin
  - (B) hemolytická nemoc novorozenců
    - inkompatibilita kr. skupin mezi matkou Rh- a plodem Rh+
    - tvorba protilátek – hemolýza, žloutenka už během prvních dvou dnů života
    - kernikterus (jádrový ikterus)
      - výrazné zvýšení koncentrace bilirubinu v krvi – proniká přes hematoencefalickou bariéru
      - poškození bazálních ganglií



9

# Hemolytická nemoc



- má podobný průběh jako transfuzní reakce
  - anti-Rh IgM produkované matkou během 1. těhotenství neprochází placentou a nepoškodí dítě
  - po porodu prvního dítěte odstraní tyto protilátky Rh+ antigen dítěte z oběhu Rh- matky
  - paměťové anti-Rh B-lymfocyty v matčině oběhu produkují anti-Rh+ IgG během následující gravidity
    - IgG prochází placentou a poškodí plod (hemolýza plodu)
  - nutná prevence podáním anti-Rh protilátek do 48 hodin po prvním porodu
    - předěje se senzibilizací matky

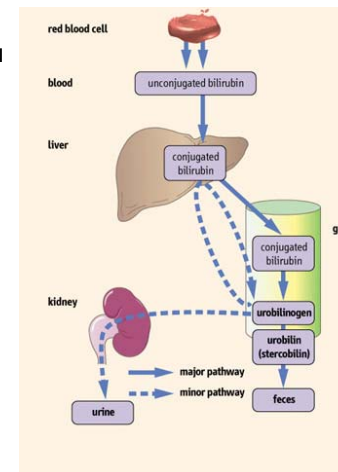
10

## Schéma klasifikace nejčastějších příčin ikteru

Typ ikteru	Hemoglobin	Příčina
Ikterus prehepatální	Bilirubin	Hemolytické anémie
Ikterus hepatální	Hepatocyt Konjugace Žlučová kapilára Intrahepatální žlučové cesty Duktulus Duktus	Gilbertův syndrom Hepatitidy - virové - alkoholické - polékové Cirhózy
Ikterus cholestatický	Extrahepatální žlučové cesty Žlučník Slinivka břišní	Primární biliární cirhóza Primární sklerózující cholangitida Poléková cholestáza Metastázy do jater  Žlučové kameny Záněty žlučových cest Nádory žlučových cest Karcinom hlavy pankreatu

# Prehepatální ikterus

- nadměrné zatížení jaterní buňky bilirubinem většinou následkem hemolýzy
  - hemolytické anemie
    - korpuskulární
    - extrakorpuskulární
  - zvýšený nekonjugovaný bilirubin
- zvýšená nabídka – zvýšený přísun do střeva
  - v moči urobilinogen
  - bilirubin není v moči
  - hypercholická stolice



12

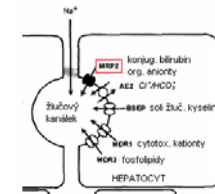
## Hepatální ikterus

- způsoben poruchou na úrovni jater
  - vychytávání
  - konjugace
  - vylučování z hepatocytu
  - rozpad hepatocytů a uvolnění bilirubinu do cirkulace
- zvýšen je celk. Bi
  - poměr mezi konjugovaným a nekonjugovaným závisí na typu poruchy
- v moči urobilinogen popř. i bilirubin (konjugovaný)
  - při poškození jaterní architektury – komunikace mezi jaterními a žlučovými kapilárami – je Bi v moči
- typická jaterní poškození
  - hepatitida – zejm. virová
  - dekomp. cirhóza
  - toxické poškození (léky, chemikálie, otravy)
  - dědičné hyperbilirubinémie
    - familiární nekonjugované hyperbilirubinémie
      - Gilbertův syndrom
      - Crigler-Najjarův syndrom
    - familiární konjugované hyperbilirubinémie
      - Dubin-Johnsonův syndrom
      - Rotorův syndrom

13

## Dědičné hyperbilirubinémie

- **Gilbertův syndrom**
  - geneticky podmíněné onemocnění charakterizované mírnou chronickou nekonjugovanou hyperbilirubinemií bez přítomnosti jaterního onemocnění či zjevné hemolýzy
  - populační frekvence 2–5%
  - jednou z příčin mutace v promotoru genu pro UDP-glucuronosyltransferázu
    - snížení aktivity enzymu asi o 30% normální hodnoty
  - benigní syndrom, celoživotní hyperbilirubinémie
    - typický bilirubin do 100  $\mu\text{mol/l}$
  - jsou náznaky, že by mohl být i protektivní ( $\downarrow$  kardiovaskulárních nemocí)
- **Crigler-Najjarův syndrom**
  - těžká forma hereditární hyperbilirubinémie (autozomálně recesivní) při nedostatek UDPGT v játrech
  - velmi vysoké hodnoty nekonjugovaného bilirubinu v krvi
    - typ I
      - bilirubin více než 350  $\mu\text{mol/l}$
      - v játrech úplně chybí UDPGT
    - typ II
      - bilirubin do 350  $\mu\text{mol/l}$
      - enzymová aktivita <10% (proto nižší koncentrace Bi)
- **Dubin-Johnsonův syndrom**
  - benigní familiární převážně konjugovaná hyperbilirubinémie (autozomálně recesivní)
  - mutace v genu pro MRP2 (= ATP-dependenční transportér konj. Bi do žluče)



14

## Posthepatální ikterus

- výsledek poruchy (částečné nebo kompletní) vylučování bilirubinu do střeva po jeho konjugaci v hepatocytech
- cholestáza – porucha odtoku žluči
  - intrahepatální – porucha uvnitř jater
  - extrahepatální – zablokování žlučového
    - choledocholitíza
    - nádor
- zvýšený konjugovaný bilirubin
  - při úplné obstrukci v moči jen bilirubin
  - acholická stolice
  - urobilinogen není v moči

15



Cirrhosis of the river.

16