

Porphyriák laboratóriumi diagnosztikája

Karvaly Gellért Balázs

Porfiriával foglalkozó szervezetek

- International Porphyria Network
 - <https://ipnet.org/laboratory-diagnosis/>
- Orphanet
 - <https://www.orpha.net/en/expert-centres/network/611846?name=&country=&mode=pat#menu>
- European Porphyria Registry
 - <https://www.porphyraregistry.org/Home/About>
- British Porphyria Association
 - <http://porphyria.org.uk/>

Országos Porphyrria Központ

Ismert betegek
száma

17

1992

495

2015

Az összes beteg
Magyarországon
(becsült adat)

1250



Vezető főorvos

Dr.Pusztai Ágnes PhD.

e-Mail: drpusztaiagnes@gmail.com

Tel: ++36 1 465 1800

71006 vagy 71009 mellék



Fekvőbeteg ellátás

Dr.Oreskovich Károly főorvos

e-Mail: karoly.oreskovics@gmail.com

Tel: ++36 1 475 2634



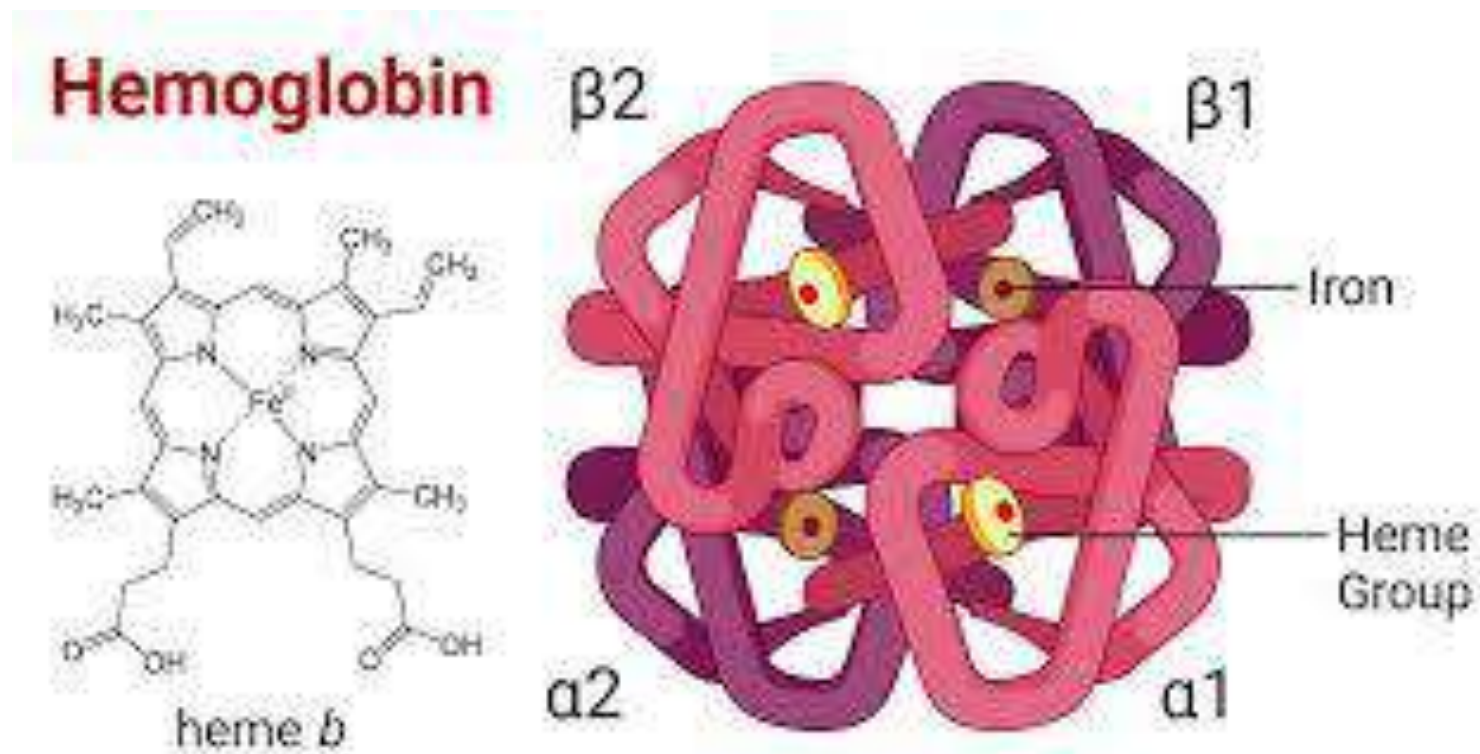
Klinikai toxikofarmakológia részleg

Szaniszló Judit Msc

e-Mail: szaniszló@hm.gov.hu

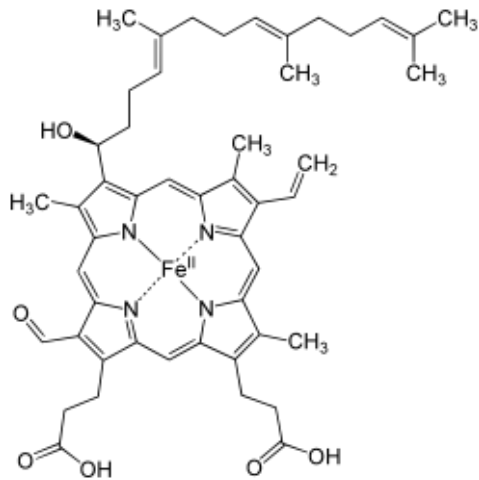
Tel: ++36 1 465 1800 / 72044

A hemoglobinről



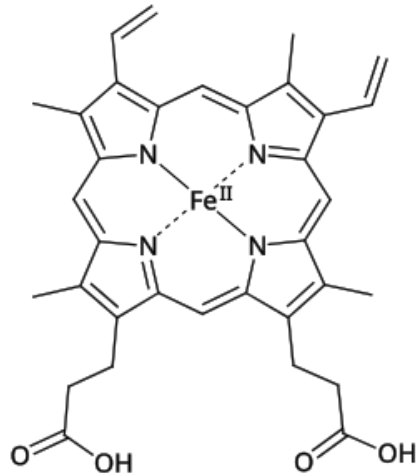
Az emberi sejtekben előforduló hem molekulák

Hem A



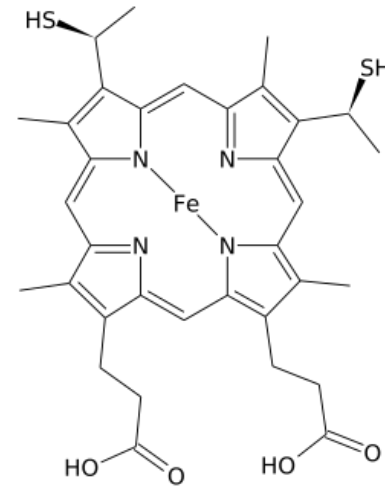
Mitokondriummal rendelkező
eukarióta sejtek
(citokróm C-oxidáz)

Hem B



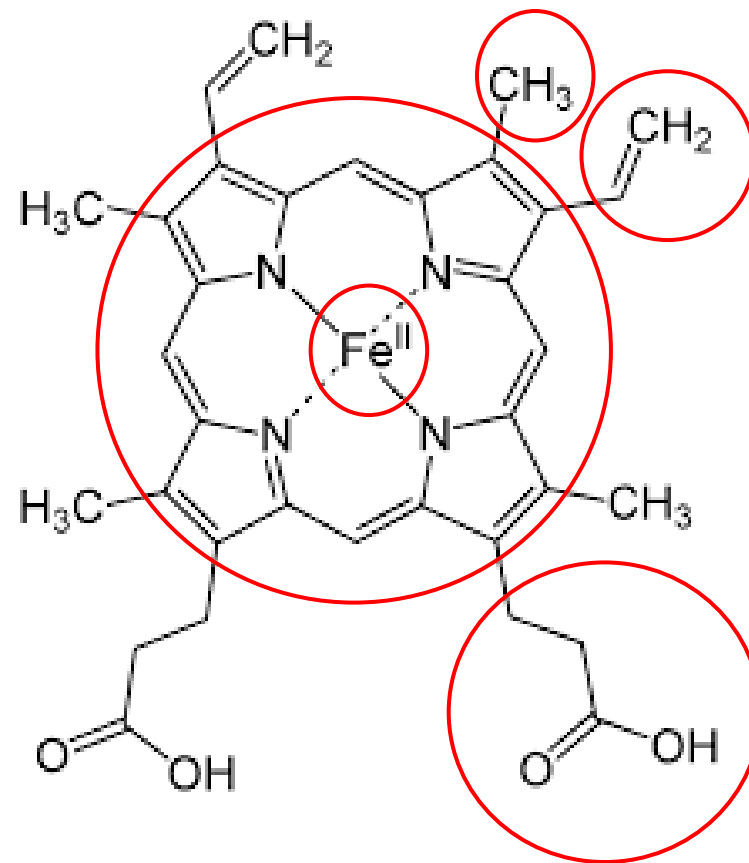
Vörösvértestek
(hemoglobin)

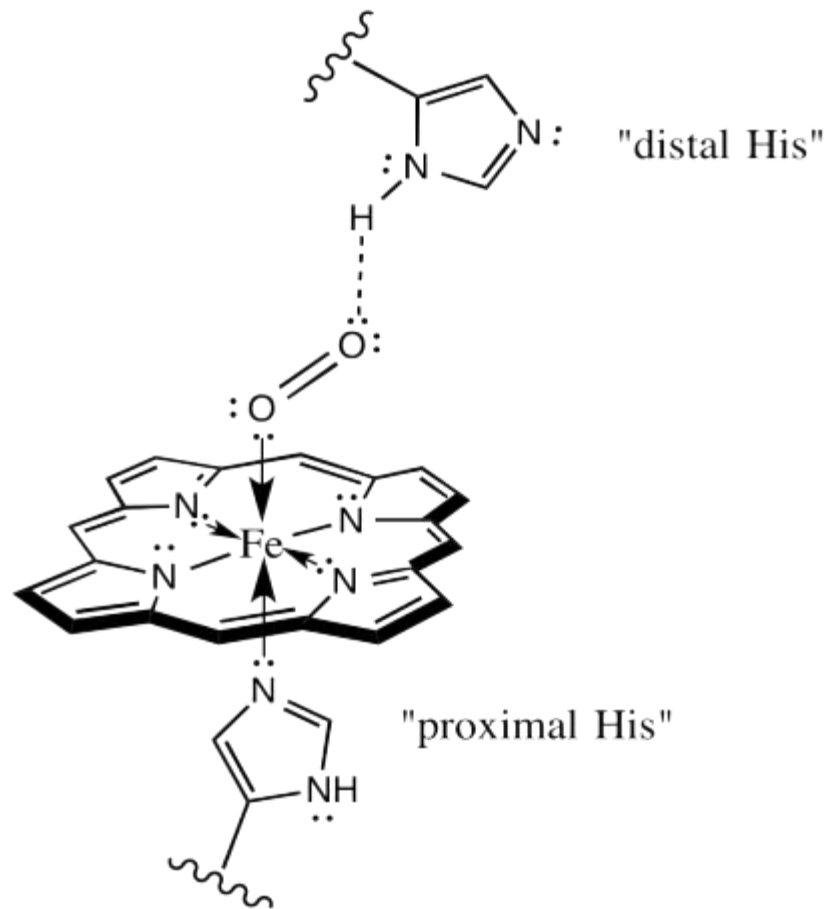
Hem C

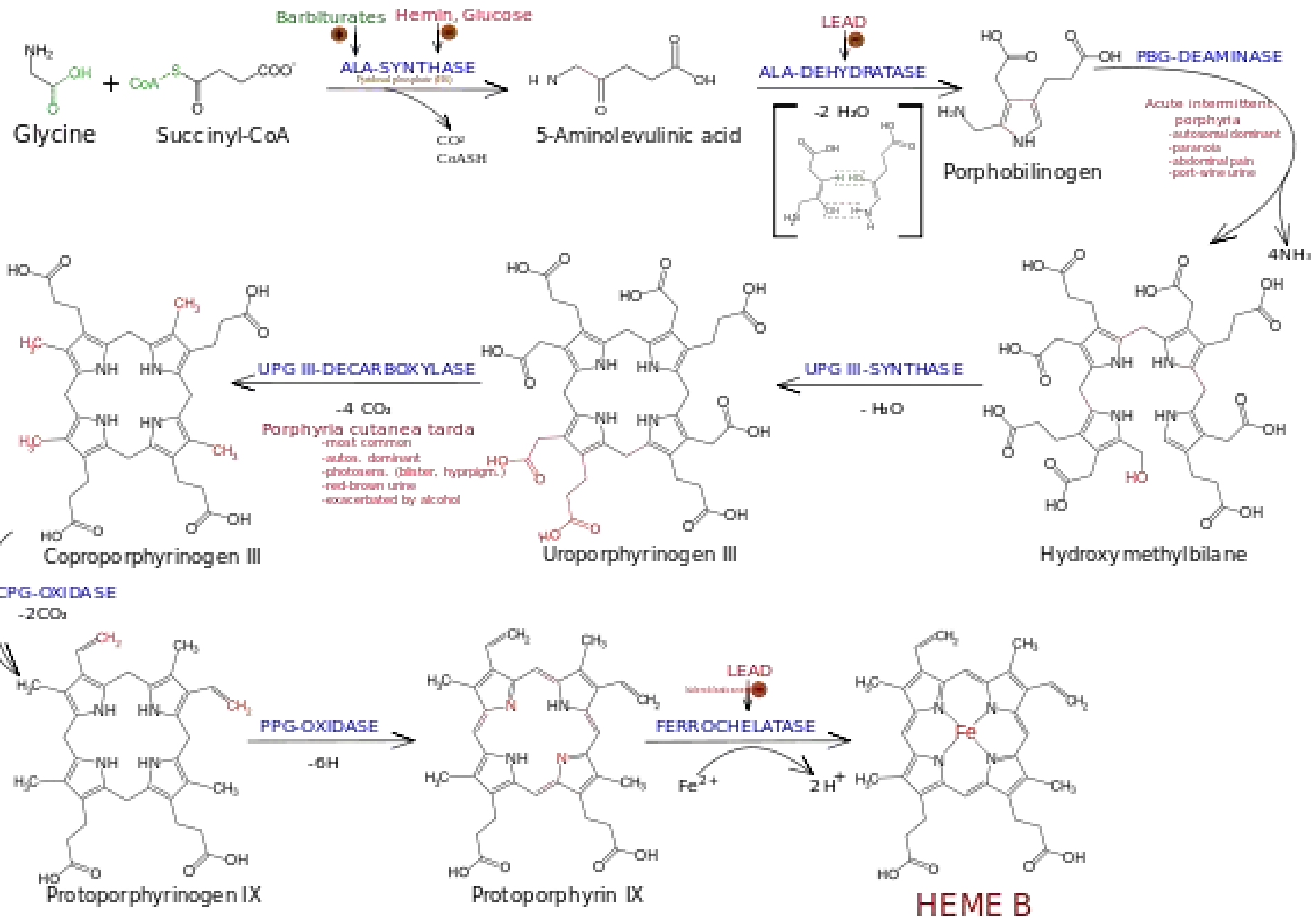


Fehérjékhez kovalensen
kötődik: pl. citokróm C

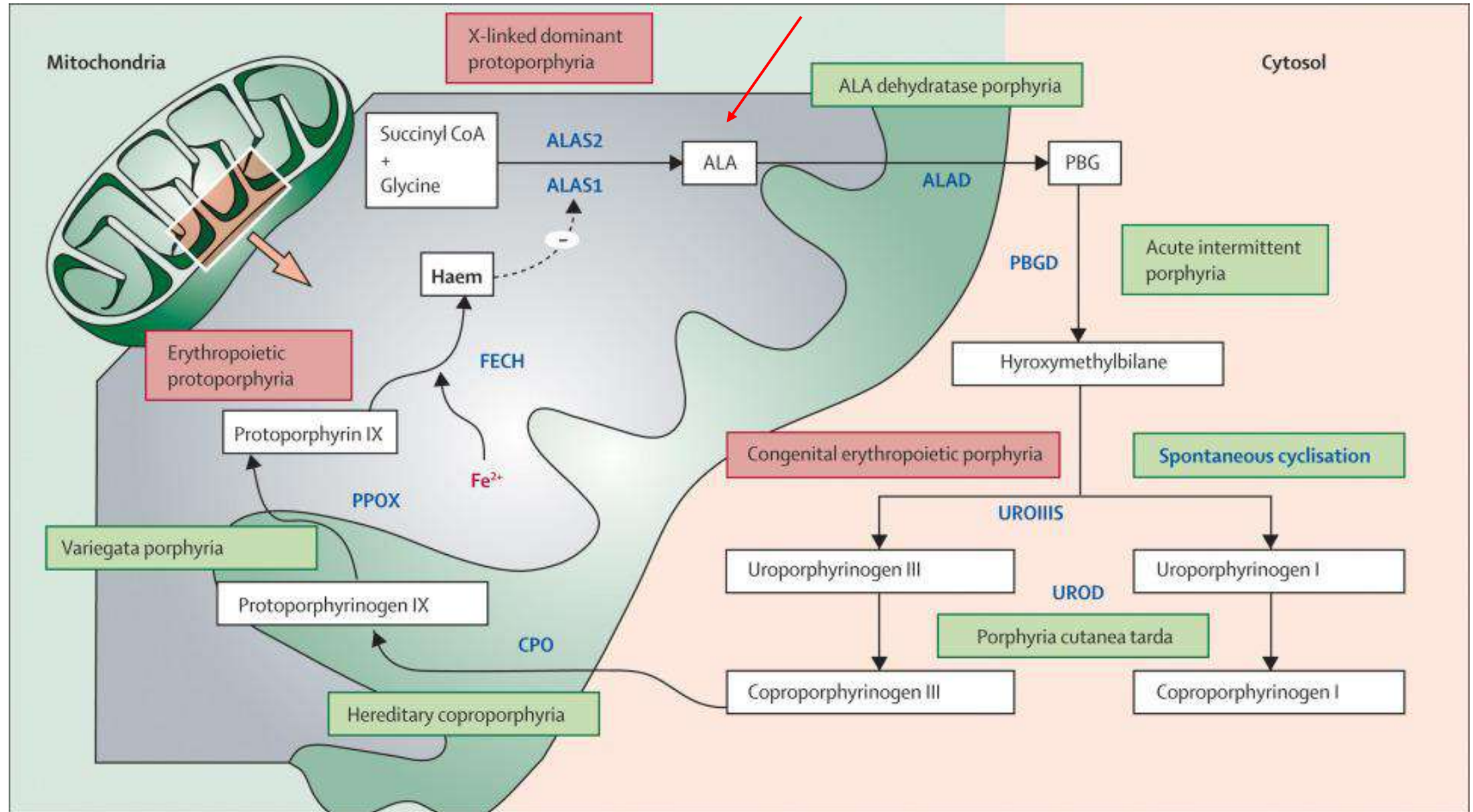
A hem B-ről







Neurotoxikus!



*

Enzim	Defektus előfordulási gyakorisága	Öröklődés típusa	Megjelenési forma
ALAS2	1:1 000 000	X kromoszómához kötött, recesszív	Szideroblasztos anémia férfiakban
ALAD	< 1:10 000 000	Autoszomális recesszív (ALAD gén, 9. kromoszóma)	Akut neuroviszcerális porfiria
PBGD	1:2 000	Autoszomális domináns (HMBS gén, 11. kromoszóma)	Akut intermittens porfiria <50% enzimaktivitás + trigger
UROS	1:1 000 000	Autoszomális recesszív (UROS gén, 10. kromoszóma)	Kongenitális eritropoietikus porfiria
UROD	1:1 000 – 1: 2 000	Autoszomális domináns (UROD gén, 1. kromoszóma)	Porphyria cutanea tarda, felnőttkori megjelenés
CPO(X)	1:10 000 – 1:50 000	Autoszomális domináns (CPOX gén, 3. kromoszóma)	Hereditaer koproporfiria (Günther-kór), felnőttkori megjelenés
PPOX	1:10 000 – 1:20 000 (Dél-Afrikai fehér populáció: 1:300)	Autoszomális domináns (PPOX gén, 1. kromoszóma)	Porphyria variegata
Ferrokelatáz	1:75 000 – 1:200 000	Autoszomális recesszív (FECH gén, 18. kromoszóma)	Eritropoietikus protoporfiria

Porfiriák megjelenési formái

Akut porfiriák
Aminolevulinsav-dehidratáz hiány (ALAD)
Akut intermittens porfiria (AIP)
Hereditaer koproporfiria (HCP)
Porphyria variegata (VP)

Krónikus porfiriák
Kongenitális eritropoietikus porfiria (CEP)
Porphyria cutanea tarda (PCT)
Eritropoietikus protoporfiria (EPP)

Porfiria: akut neuroviszcerális tünetek, hólyagképződéssel járó fotoszenzitivitás, vizeletben ALA, PBG, uroporfirinek

Protoporfiria: nincsenek akut tünetek, hólyagképződés nélküli fotoszenzitivitás, vizelet értékek nem emelkedettek

Signs and symptoms of acute porphyria may include:

- Severe abdominal pain
- Pain in your chest, legs or back
- Constipation or diarrhea
- Nausea and vomiting
- Muscle pain, tingling, numbness, weakness or paralysis
- Red or brown urine
- Mental changes, such as anxiety, confusion, hallucinations, disorientation or paranoia
- Breathing problems
- Urination problems
- Rapid or irregular heartbeats you can feel (palpitations)
- High blood pressure
- Seizures

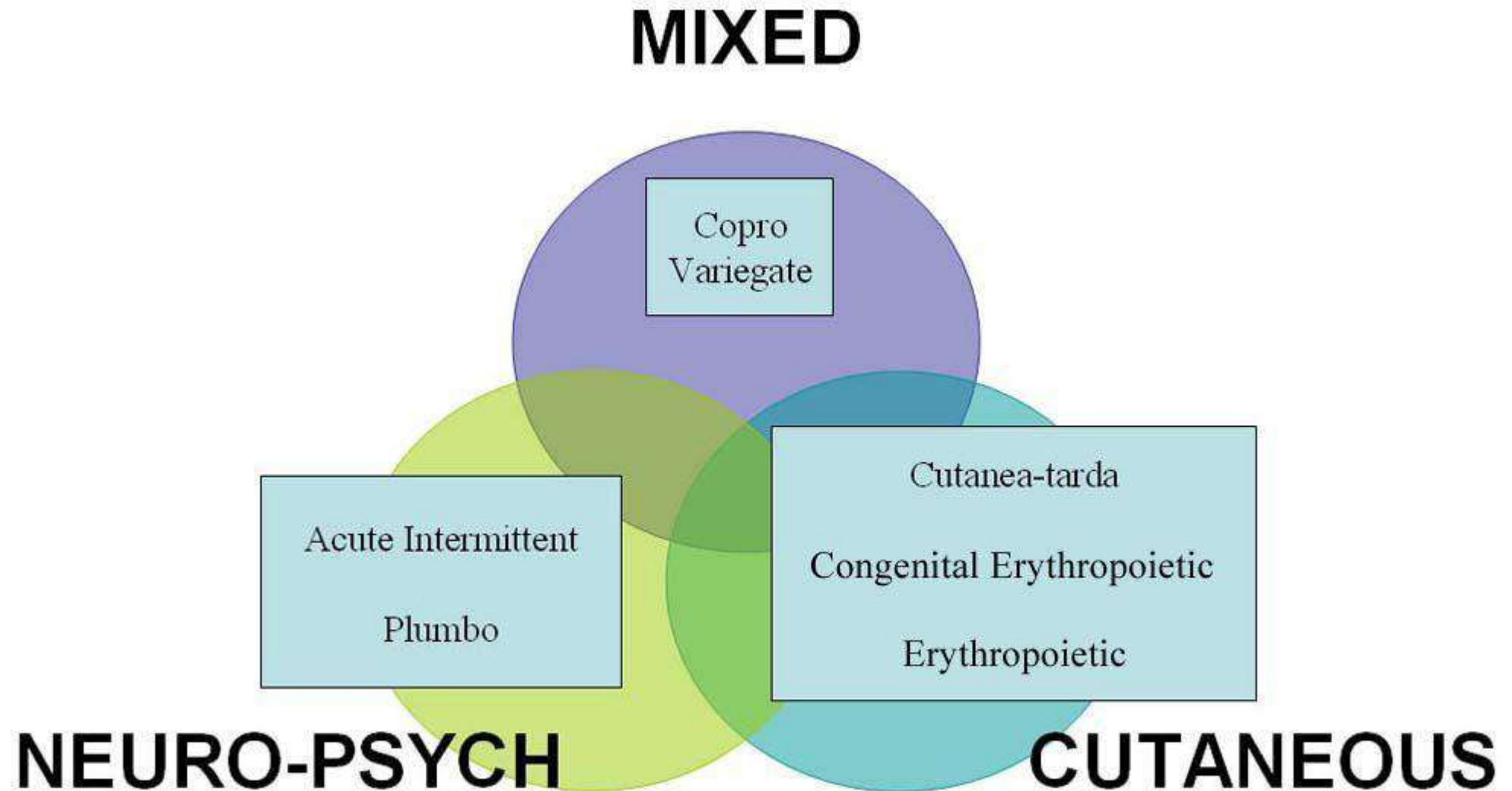
Cutaneous porphyrias

Cutaneous porphyrias include forms of the disease that cause skin symptoms as a result of sensitivity to sunlight, but these forms don't usually affect your nervous system.

Porphyria cutanea tarda (PCT) is the most common type of all the porphyrias.

As a result of sun exposure, you may experience:

- Sensitivity to the sun and sometimes artificial light, causing burning pain
- Sudden painful skin redness (erythema) and swelling (edema)
- Blisters on exposed skin, usually the hands, arms and face
- Fragile thin skin with changes in skin color (pigment)
- Itching
- Excessive hair growth in affected areas
- Red or brown urine



<https://emedicine.medscape.com/article/1389981-overview>



A porfíriák diagnosztikájához szükséges vizsgálati anyagok:

- **Vizeletvizsgálatok:**

A vizsgálathoz spontán vizeletminta szükséges, lehetőleg a vizsgálat napjának reggelén ürített éjszakai vizelet. A vizeletből 5-10 ml elegendő és a laboratóriumba juttatásig 2-8°C-on, fénytől védve kell tárolni. A megfelelő hőmérsékletet a minta szállítása során is biztosítani kell. A vizeletmintát az Országos Porphyria Központba előzetes egyeztetést követően a lehető legrövidebb időn belül (max. 24 óra) kell eljuttatni.

- **Széketvizsgálatok:**

Bármely napszakban ürített, 5-10 g székletmintát standard széketartályba kell tenni, a gondosan lezárt tartályt mélyhűtőben, vagy fagyasztóban elhelyezni (max. 15 nap, -20°C-on) és előzetes egyeztetést követően az Országos Porphyria Központba eljuttatni. A megfelelő hőmérsékletet a minta szállítása során is biztosítani kell.

- **Vérvizsgálatok:**

Járóbetegek részére a vérvétel a szakrendelésen történik.

<http://porphyria.hu/orszagos-porphyria-kozpont/>

Vizsgálati minták feldolgozása

- Vizelet (ALA, PBG): extrakció, származékképzés (fotometria), LC-MS/MS
- Vizelet (porfirin profil): hígítás
- Széklet: porfirinek extrakciója szerves oldószerrel
- Vörösvértestek: centrifugálás, reszuszpendálás és mosás 5% glukóz oldatban, hemolízis
- Plazma: hígítás

A mintákat fénytől óvni kell!

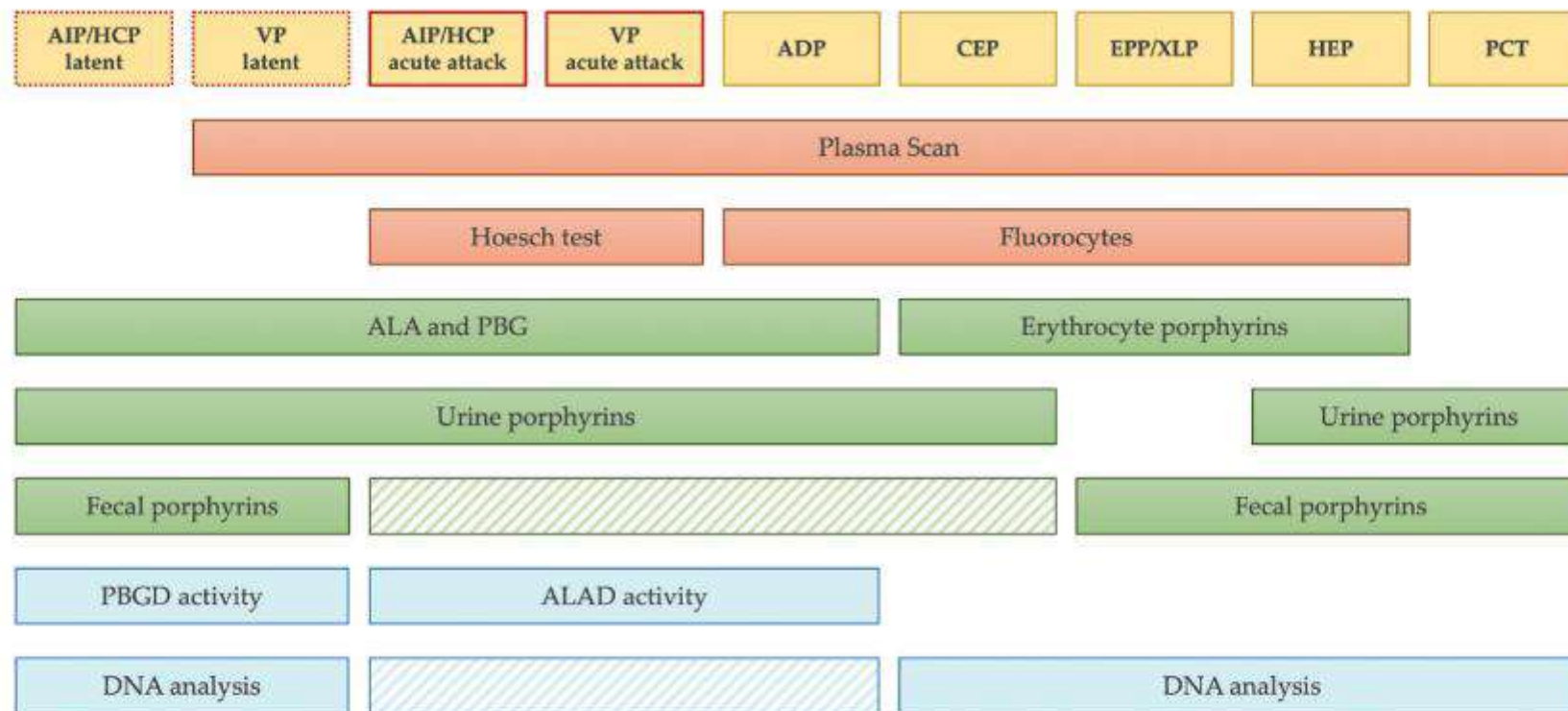
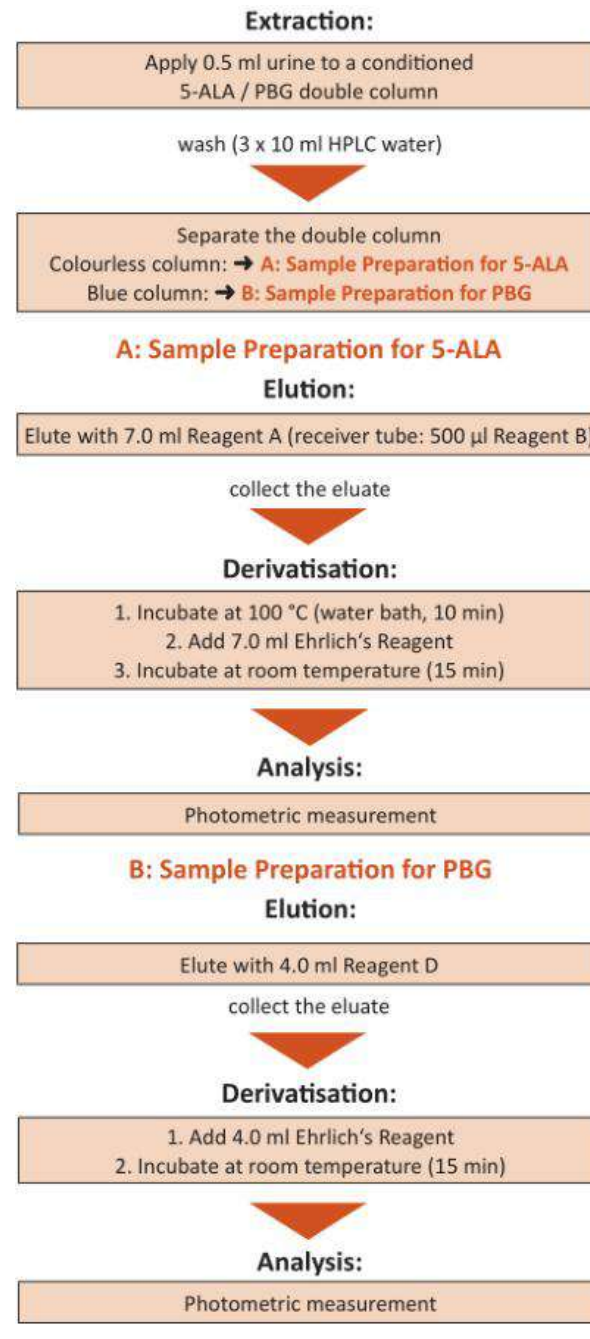


Figure 5. Laboratory diagnostic strategy. The scheme summarizes the appropriate diagnostic testing to prescribe for each form of porphyria. The striped boxes represent the tests that are not mandatory to prescribe before starting a therapy. In particular, fecal porphyrins and DNA analysis could be avoided during acute attack if other tests are positive and they can be postponed to the phases of latency. Of note, in the sporadic form of PCT, no mutation is expected to be found in *UROD* gene.

Table 1. Maximum fluorimetric emission peak in different porphyrias.

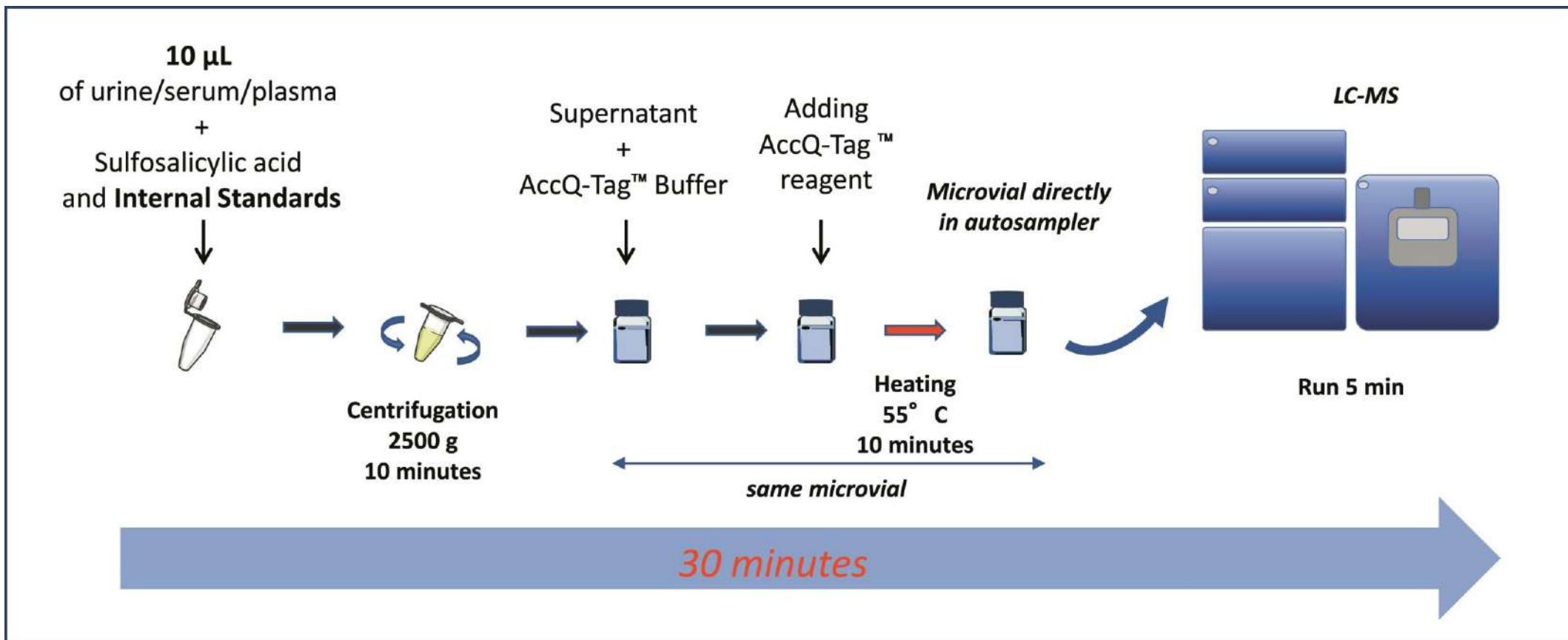
Porphyrias	ADP/AIP/HCP	VP	PCT/HEP/CEP	EPP/XLP
Plasma peak (nm)	618–622	626–628	618–620	632–636

<https://recipe.de/products/5-aminolevulinic-acid-porphobilinogen-urine/>



Watson-Schwartz teszt

ALA, PBG meghatározás vizeletben és plazmában LC-MS/MS-sel



EX: 400 nm
EM: 620 nm

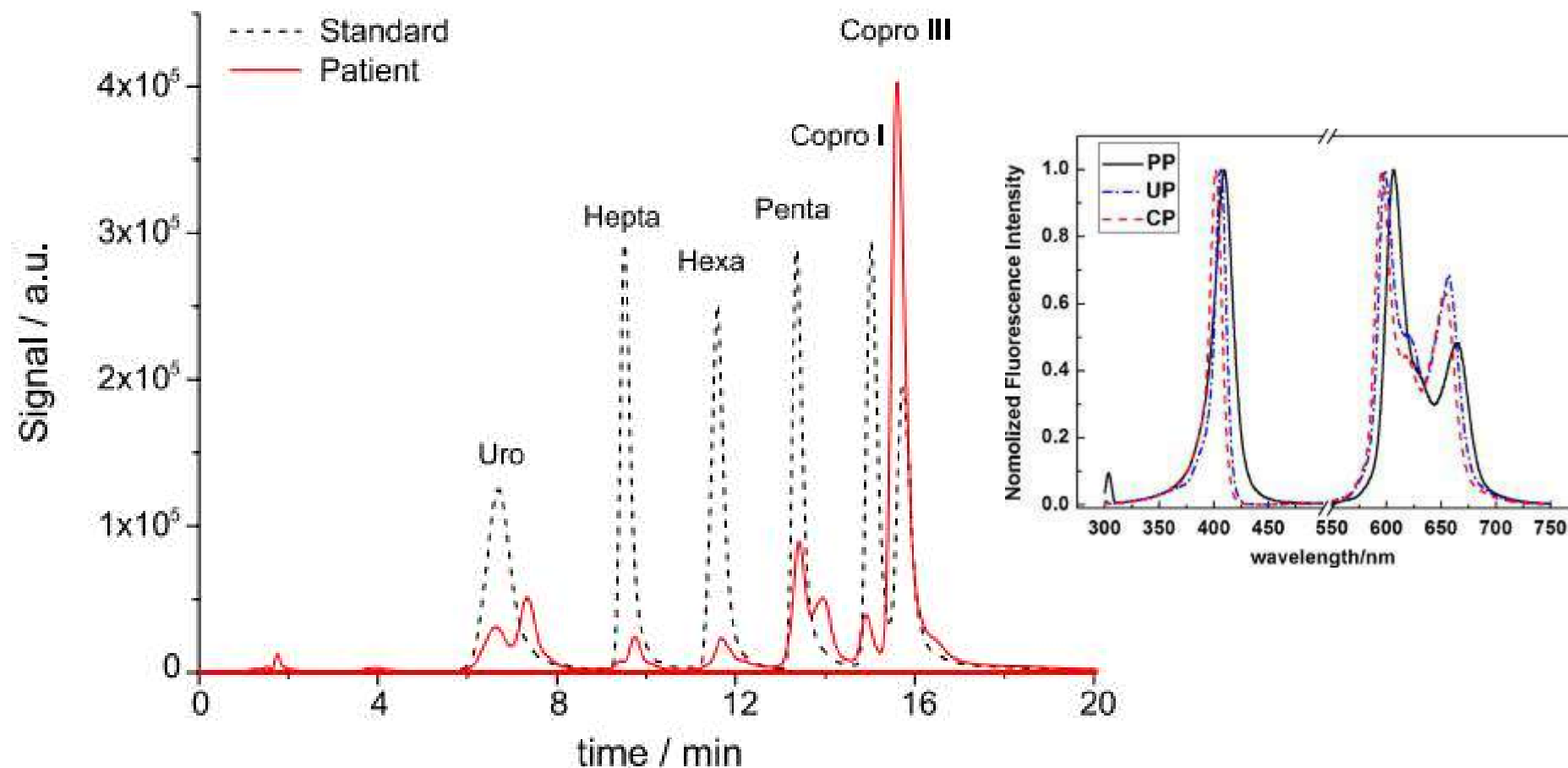
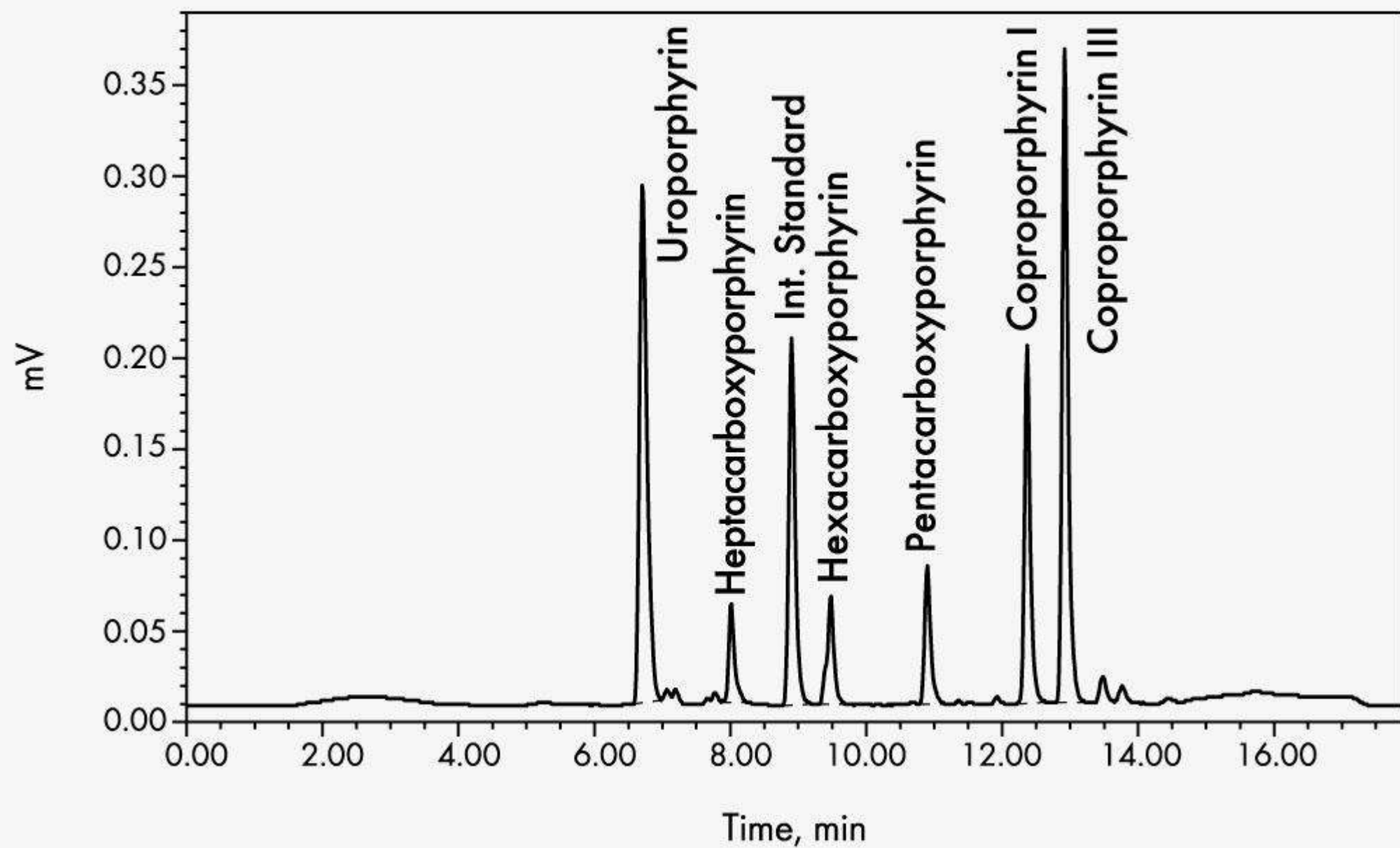


Figure 2. Comparative HPLC/fluorescence traces obtained for a standard mixture of porphyrins (dashed line) and the urine of a porphyric patient (solid line). Eluent A: 1.0 mol L⁻¹ ammonium acetate buffer containing 10% acetonitrile at pH 5.7. Eluent B: methanol:acetonitrile (9:1, v/v). Patient 2 was clinically diagnosed as an acute intermittent porphyria carrier. Porphyrin concentration was 500 nmol L⁻¹.



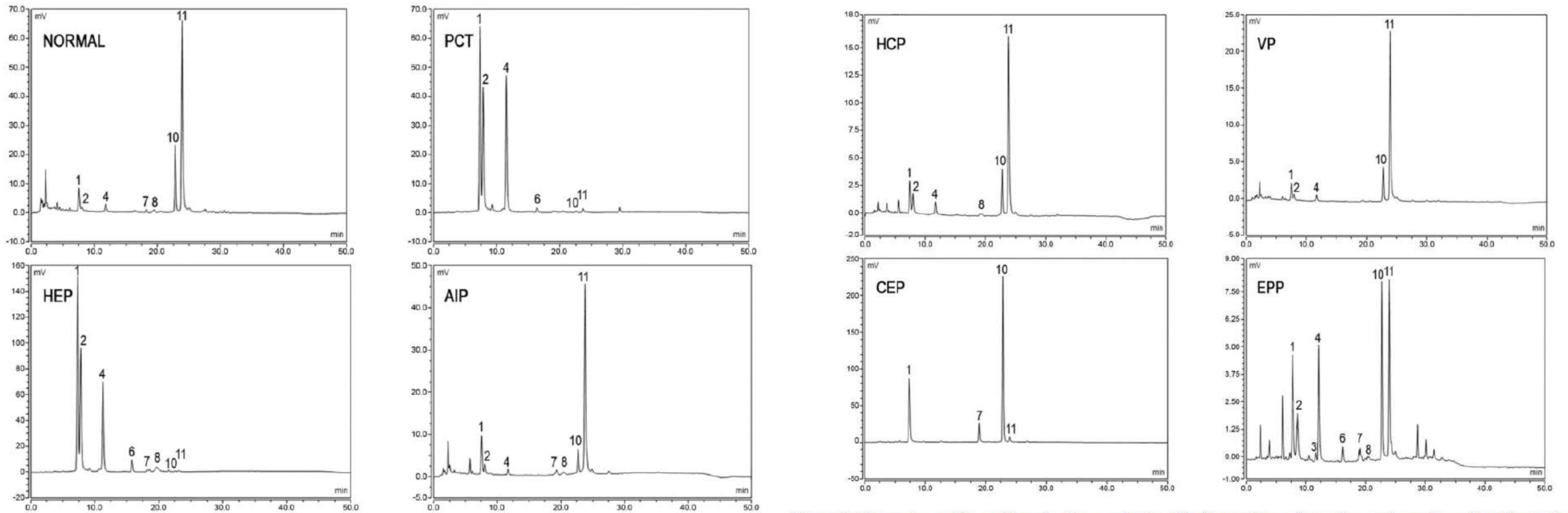


Figure 3. Chromatographic profiles of urine porphyrins. The figure shows the patterns of excretion of healthy individuals (NORMAL) and patients (PCT, HEP, AIP, HCP, VP, CEP, EPP). Fluorescence peaks are identified as uroporphyrin I (1), uroporphyrin III (2), heptacarboxylic acid porphyrin I (3), heptacarboxylic acid porphyrin III (4), hexacarboxylic acid porphyrin III (6), pentacarboxylic acid porphyrin I (7), pentacarboxylic acid porphyrin III (8), coproporphyrin I (10), coproporphyrin III (11).

Porfirinek stabilitása vizeletben

Storage temperature	Storage life	Other storage conditions
+2 to +8 °C	Coproporphyrin III: 24 hours Uroporphyrin: 48 hours all other analytes: 72 hours	Light protection
below -18 °C	Coproporphyrin III: 6 days all other analytes: 7 days	Light protection
Freeze-thaw cycles	1 cycle	—



Szép, meghitt Ünnepet kívánok!