



# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

-HAYAT BATCH-

SUBJECT : Porphyria

LEC NO. : Sub 4

DONE BY : Tala Almomani

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

## Porphyria Hemolytic anemias

By  
*Dr. Wasaa Bayoumie El Gazzar*

بهاي المحاضره رح نعرف ان شاء ال hem كيف منصنوه  
هلا وين احنا منشوف ال hem؟  
في ال hemogloben وكمان

**Hem is a ferrous protoporphyrin III**

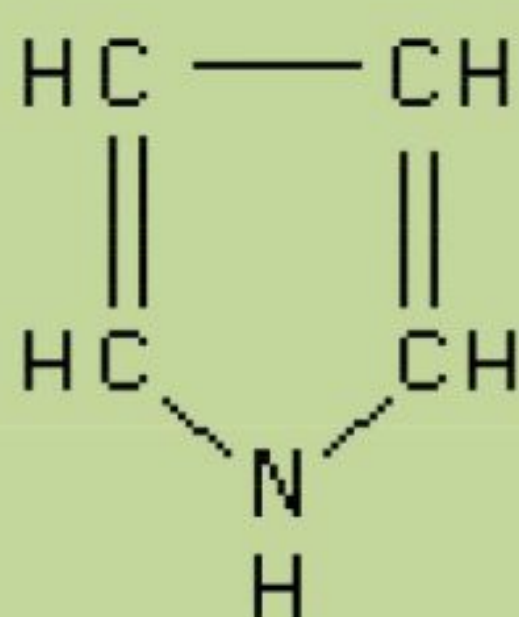
او منقده نحكم عنه ال، 9 protoporphyrin

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

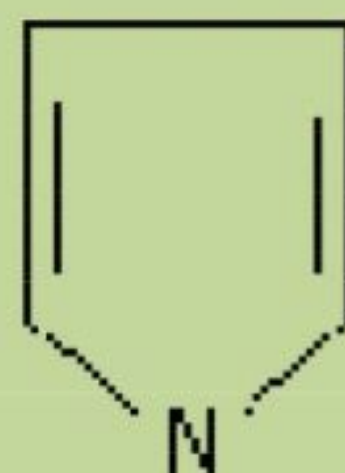




# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM



Pyrrole



Abbreviated version of pyrrole

هنا نتذكر انه كان فيه ring منسميها pyrrole ring يلي كانت ch دبل بوند ch وفيها النايروجين يلي على اليمين

- **Pyrrole ring**
  - **Porphin ring = cyclic tetrapyrrole united by 4 methene (=CH-) bridges.**
  - **Porphyrins = derivatives of Porphin**
- (Porphyrins found in nature differ in the substituents replacing the hydrogen atoms at C 1,2,3,.....8)**

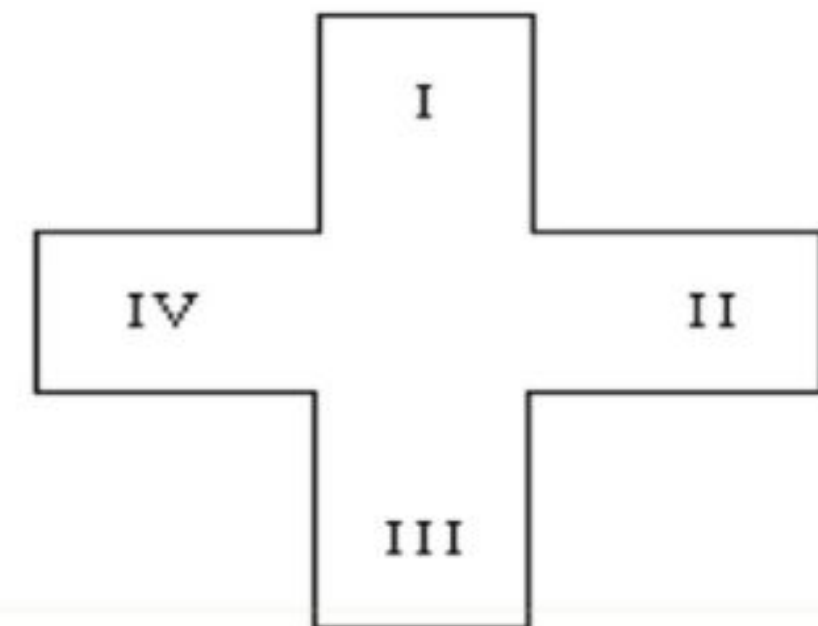
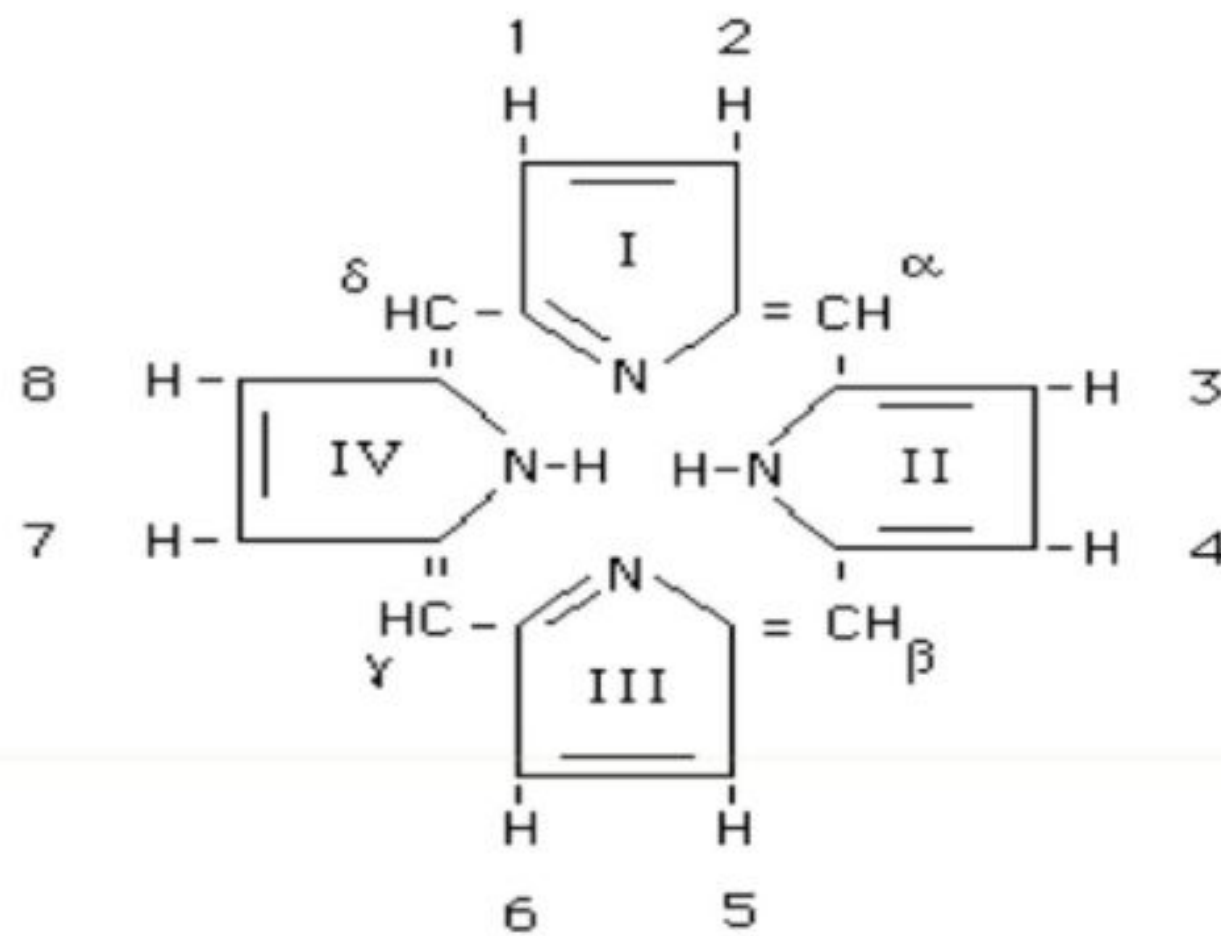
هنا نتذكر انه لو جينا 4pyrrol ring وشبكناهم مع بعض وعملنا cyclic tetrapyrrol فنحن هيك عملنا ال ring الكبيره يلي كان اسمها porphin ring وال pyrrol ring كانوا يتشبكة بروابط اسمها 4methene bridges كملت الشرح ع الرسمه يلي تحت  
هنا كمان عندي اشياء اسمها ال porphyrins هيه مشتقه من ال porphen هنا اختلاف ال porphyrins ring تبع ال ايش يكون ؟  
تبع ال اختلاف ال substituents يلي ماسكه بدال الهايروجين  
احنا حكينا انه ذرات الهايروجين ممكن اشيلهم واحط اشياء ثانيه منسميه ال porphyrins ring

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

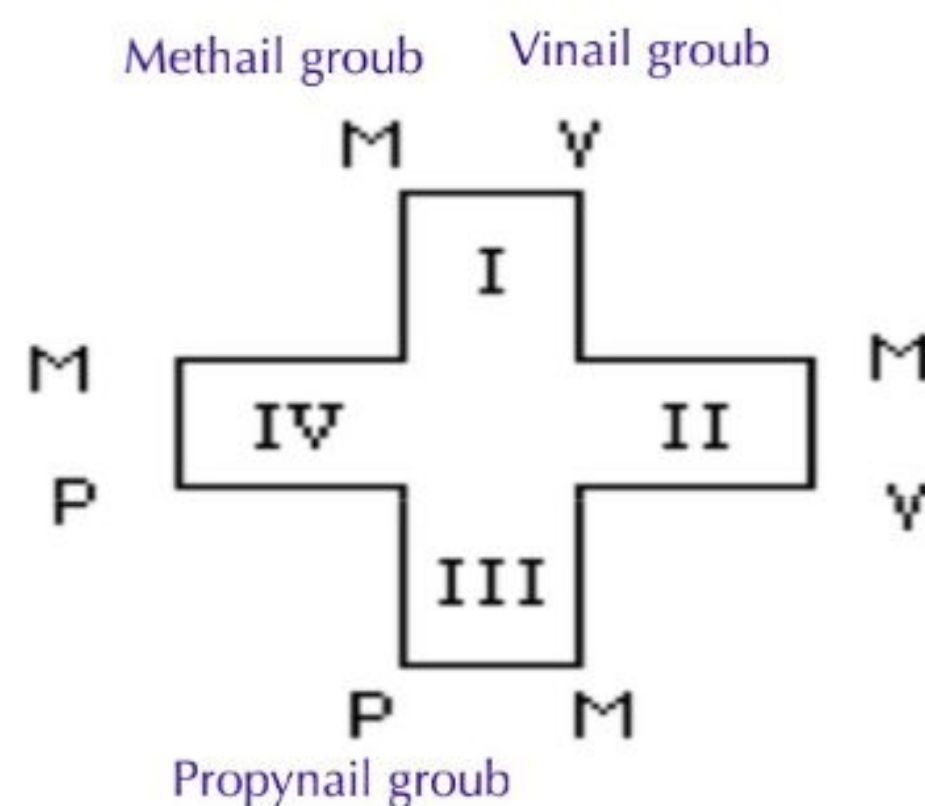


Porphin, showing the four pyrrole rings and the Roman numerals which designate them. Arabic numbers indicate positions at which substituents may be attached. Greek letters denote the methene bridges.

Schematic representation of porphin.

ال porphen ring عبارة عن tetra pyrrol الارقام الرومانية هاي منرمز لل pyrrol ring المختلفه والارقام العربيه يلي هيه (1,2,3,4,.....)هدول منرمز فيها لل deffernt supstansه يلي ممكن تمسك بهاي ال porphen ring ممكن طبعا تمسك فيها ال methain او غيره رح نعرفهم كمان شوي وعندي كمان الالف والبيتا والغاما والدلتا (يلي ماشره عليهم بالازرق) منرمز لل methene bridge مشان يكونولي cyclic tetrapyrrol وطبعا الرسمه يلي عاليين مختصر فيها ال porphen ring الكبيره

## PROTOPORPHYRIN III (IX)



This diagram represents a protoporphyrin because the substituents are M ( $-\text{CH}_3$ ), P ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) and V ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )

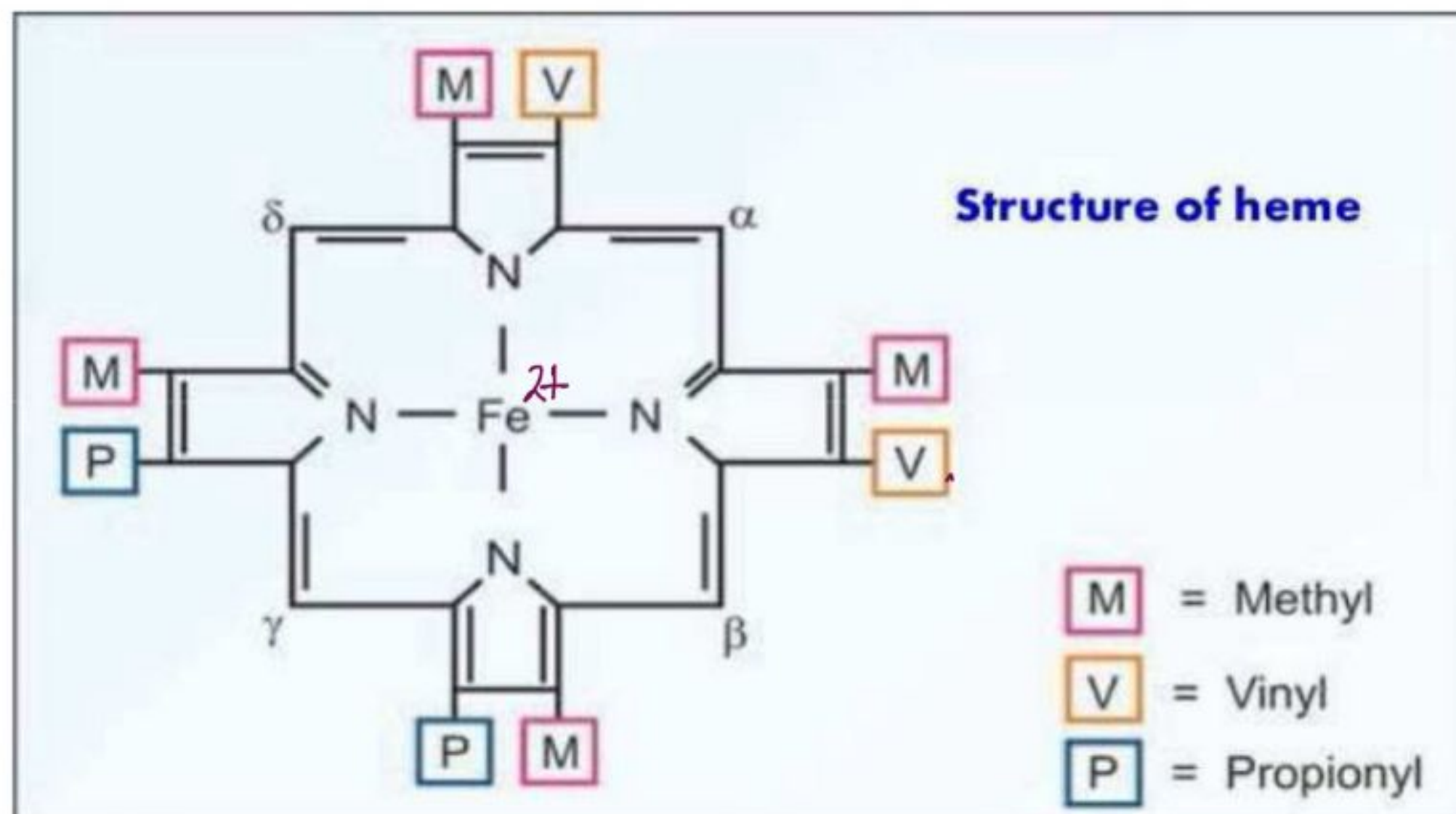
وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

الستركتشر هون مهم انه نعرف انه الترتيب (M,V,M,V,M,P,P,M) 1 2 3 4 5 6 7 8



## Biosynthesis of heme

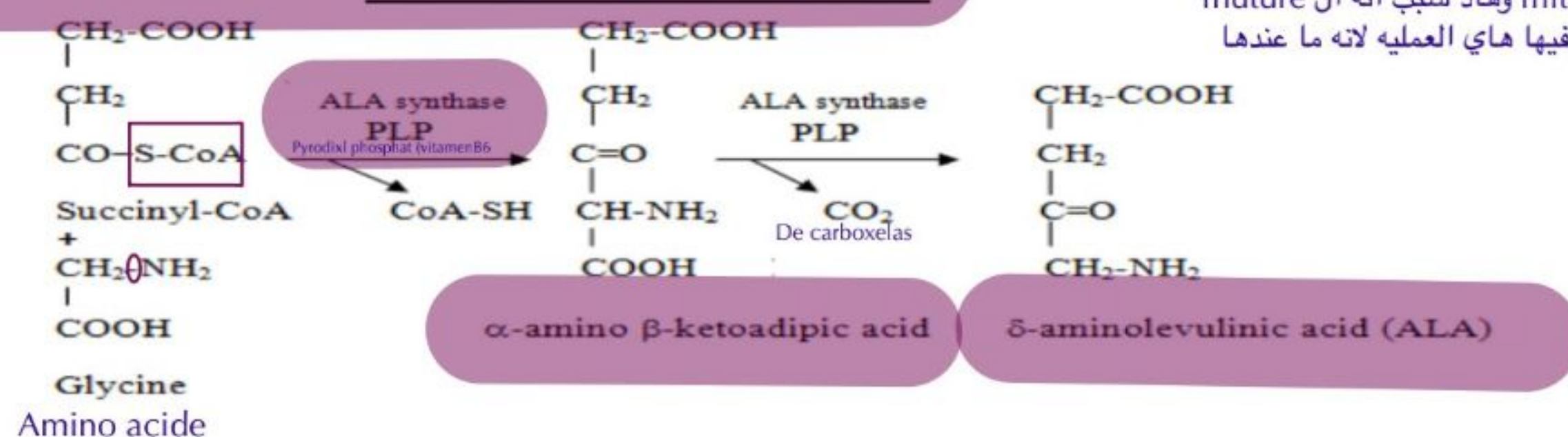
وين تتم عملية تصنيع الهيم ؟  
 بتصير بكل الخلايا تقريبا ما عدا ال mature RBC  
 بس فيه خلايا بتصير فيها اكر من غيرها زي الكبد وال bone marrow  
 وخصه بال erythroid cell لانه حكينا انه هيم مو بس الهيموغلوبين  
 انما بدخل في تركيب هيموبروتين زي ال Cytochrom b5

- **Site:** mainly in the liver and bone marrow (both in mitochondria and cytoplasm).

### Steps:

#### 1-Formation of $\delta$ -aminolevulinic acid (ALA):

It occurs in *the mitochondria*.



جزئ من العملية بتصير في ال cytosol وجزئ  
 بال mitochondria وهاد سبب انه ال mature RBC  
 ما بتصير فيها هاي العملية لانه ما عندها  
 مايكوكتريا

ال succinyl Co A: هاد intermediat من ال كريبس سايكل واحنا عارفين انه الكريبس سايكل بتصير بالميتوكتندريا كان يطلع انترميديت  
 كثير بستخدمها في pathway مختلفه

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

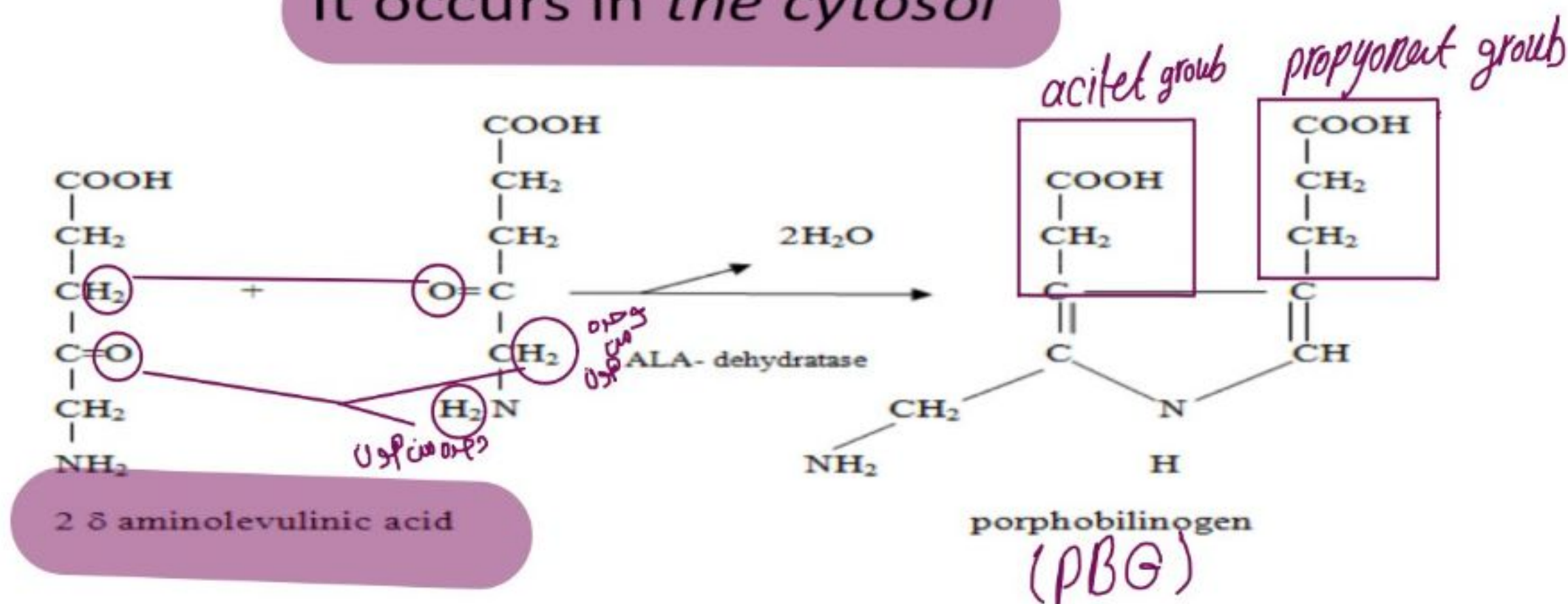




# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

## • 2-Formation of porphobilinogen (PBG):

It occurs in *the cytosol*



منوخذ 2ALA منعمللهم دمج مع بعض عن طريق انزيم اسمه ALA dehydratase

9

## • 3-Formation of uroporphyrinogen III:

It occurs in *the cytosol*

الدكتور انتقلت للرسمه

four molecules of porphobilinogen condense in the presence **uroporphyrinogen I synthase (PBG deaminase)** to give a linear hydroxymethylbilane which is converted to uroporphyrinogen III by the action of **uroporphyrinogen III synthase**.

The four acetyl groups of uroporphyrinogen III undergo decarboxylation into methyl groups by **uroporphyrinogen decarboxylase** forming **coproporphyrinogen III**.

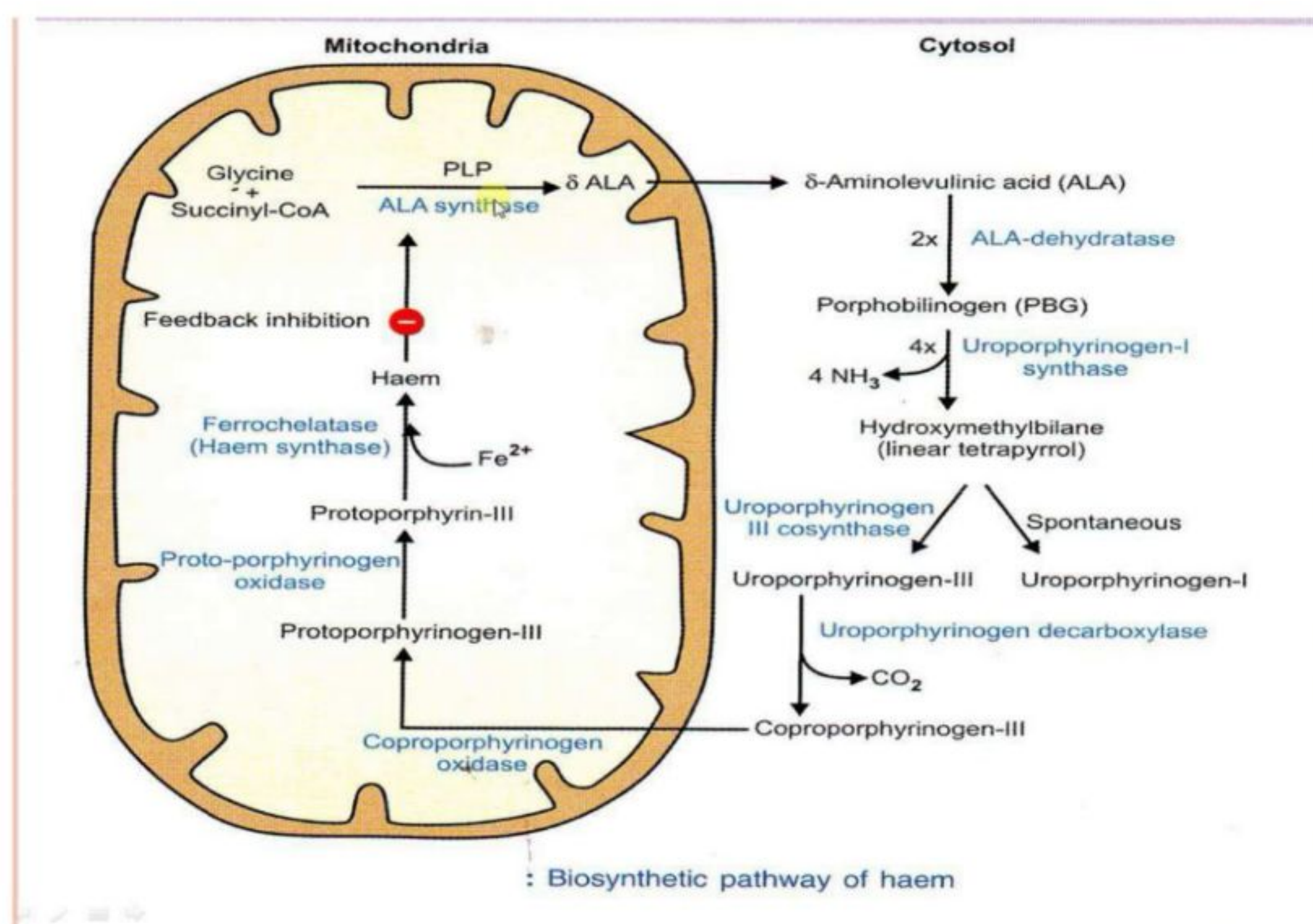
وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

- **4-Formation of protoporphyrinogen III:** In *the mitochondria*, two propionate side chains are converted into vinyl groups by **coproporphyrinogen oxidase** forming protoporphyrinogen III. This enzyme acts only on type III coproporphyrinogen.
- **5-Formation of protoporphyrin IX:** In *the mitochondria*, oxidation of protoporphyrinogen to protoporphyrin IX is catalyzed by mitochondrial enzyme **protoporphyrinogen oxidase**.
- **6- Formation of heme:** Iron (ferrous form) is inserted into the centre of the protoporphyrin ring which is catalyzed by **ferrochelatase (heme synthase)** to form heme.
- **Ferrochelatase enzyme** is inhibited by lead in lead poisoning.



منوخذ اربعة من ال PBG وبعدين عن طريق انزيم اسمه uroporphyrinogen 1 synthase او (pBG de aminos) هاد رح يشبك 4 مع بعض على هيئة lener يعني تحت بعض بعلمي مولكيو اسمه hydroxymethulbilane هاد رح يشتغل عليه انزيم ثاني اسمه uroporphyrinogen 3 co synthase ويحوله ل uroporphyrinogen 3 او ممكن ال hydroxymethulbilane لحاله بدون انزيمات يتحول ل uroporphyrinogen 1 هاد بكون شكله دائري

ال uroporphyrinogen 3 يشتغل عليه انزيم ثاني اسمه uroporphyrinogen decarboxylase ورح يطلع co2 من ال acetate ويتحول ل methel group بدالها بتالي صار عنا ring فيها prpaynat و methel ايش ضل بدنا ال valien وتحول ل coproporphyrinogen 3 هلا ال coproporphyrinogen 3 يشتغل عليه انزيم اسمه coproporphyrinogen oxidas رح يحوللي تتين من ال papynal group ل venail group عن طريق decarboxilation and oxidation بحول ال coproporphyrinogen 3 ل protoporphyrinogen 3 طبعا هاي الخطوه جوا المايوتوكندريا

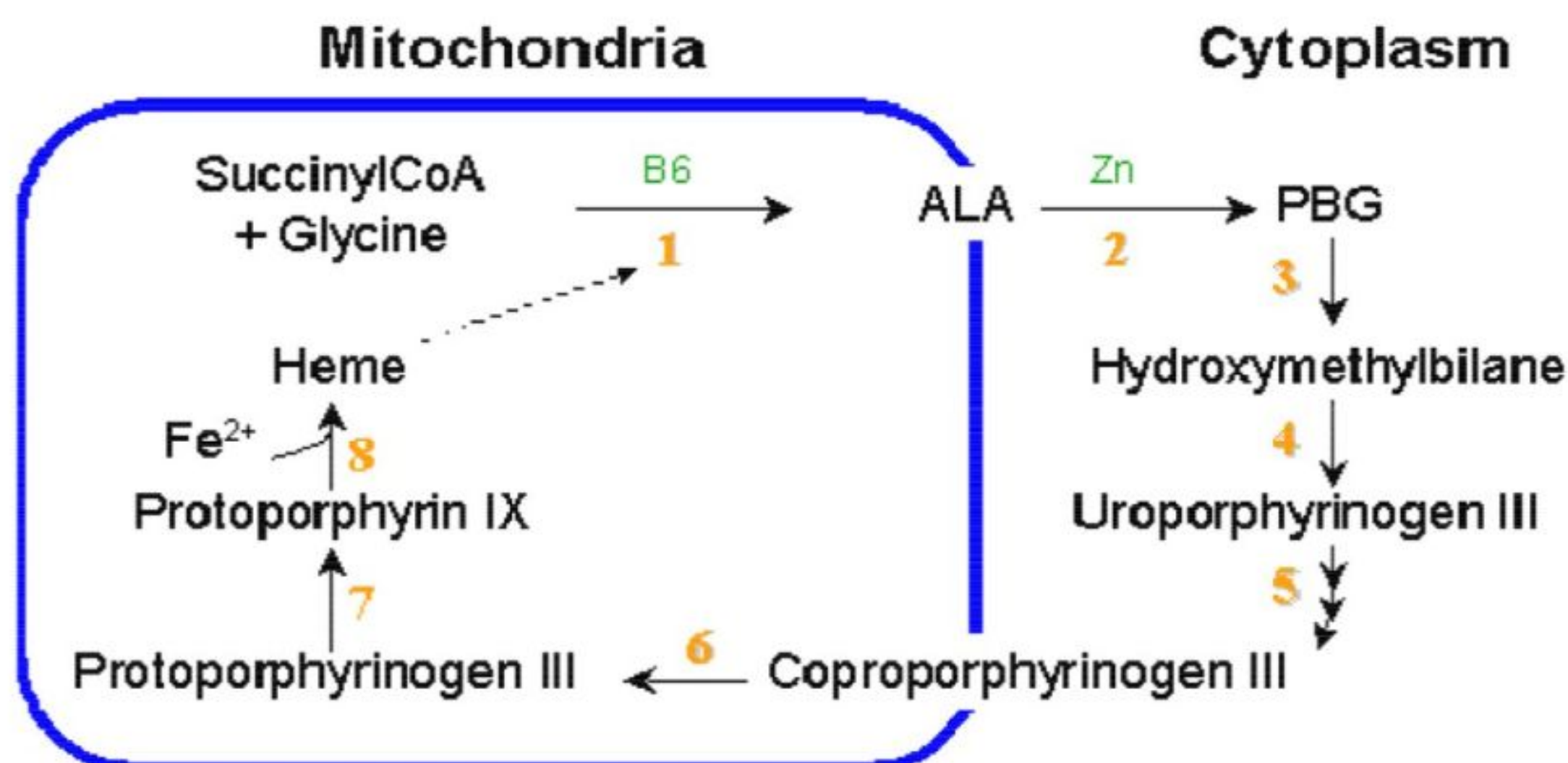
بعدين ال protoporphyrinogen رح يشتغل عليه انزيم اسمه proto porphrinogen oxidas ويتحول ل protoporphyrine وبعدين منضيف ال Fe2 عن طريق انزيم اسمه Ferochelatase





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

هناك الرسومات كمان تلخيص للي فوق



## ✨ Porphyria

### • Definition:

Porphyria is a metabolic disease caused by congenital deficiency of one of the enzymes needed for heme synthesis. This leads to accumulation of the metabolic products before the site of the deficient enzyme.

-The symptoms depend on the site of the defect as following:

يعني ب اي خطوه في ال pathway يلي صار لها deficiency يعني لو عندي deficiency بوحده من الانزيمات يلي قبل تصنيع ال porphyrinogen لما احكي porphyrinogen يعني ال (protoporphyrinogen, coproporphyrinogen, uroporphyrinogen) المهم لما يتعطل انزيم اكير رح يتراكم يلي قبله ويصير نقص بالناتج

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

## • Enzyme defect before the formation of porphyrinogens:

- ❑ It leads to accumulation of  $\delta$ -aminolevulinic acid and porphobilinogen. Both have neurotoxic effect on sympathetic and somatic nerves and central nervous system leading to abdominal pain, peripheral neuritis and neuropsychiatric symptoms.   
 (1) تراكم همدون المادتين كثير خطير (2) الأعراض (3) (4)
- ❑ This occurs in acute intermittent porphyria due to deficiency of uroporphyrinogen I synthase.

من الناس المريض بهاد المرض من النساء 80%

المريضه بتيجي عندها وجع كثير ببطنها لما تفحصها ما بتلاقي ولا اشي او مرض عندها

## • Enzyme defect after the formation of porphyrinogens:

- Porphyrinogens will accumulate and undergo oxidation into corresponding porphyrin. On exposure to light, porphyrins become excited and react with oxygen forming reactive oxygen species that destroy lysosomal membrane and release its degradative enzymes producing photosensitivity and skin damage and scarring.
- As in porphyria cutanea tarda which is caused by deficiency of uroporphyrinogen decarboxylase and in hereditary coproporphyria which is caused by deficiency of coproporphyrinogen oxidase.

لو صار inzyme deffect بعد ما تكون الporphyrinogen هاي الporphyrinogen لما تتراكم بصيرلها oxidation وتتحوّل لcorresponding porphyrin يعني مثلاً الuroporphyrinogen تتحوّل لuroporphyrin هاي لما تتعرض للاشعه بتتفاعل مع الاكسوجين وتكون ROS وهي بتروح تدمر المبرين وتعمل skin damag

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

## Hemolytic anemias

- They may be classified according to the means of hemolysis into:

🦠 **Intrinsic** : in cases where the cause is related to the red blood cell (RBC) itself

🦠 **Extrinsic** : in cases where factors external to the RBC dominate

### ■ Intrinsic causes:

- Defects of red blood cell membrane include abnormalities of membrane proteins (as in **hereditary spherocytosis** and **hereditary elliptocytosis**). Principally caused by abnormalities in the amount or structure of spectrin (the major protein of the cytoskeleton).
- Causes inside the RBC include **hemoglobinopathies** (as in sickle cell anemia, thalassemias) and **enzymopathies** (abnormalities of enzymes in the pentose phosphate pathway and in glycolysis)

ال hereditary spherocytoses انه المفروض شكل ال RBC تكون biconcave بس بهاي الحالة بتكون مدوره وال elliptocytoses بتكون ماخده شكل ال بيضوي

وممكن كمان جوا ال RBC الهيموغلوبين نقص مثل التلاسييميا او وحده من الانزيمات نقصت وهكذا!!!

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

## ■ Extrinsic causes:

لحذف نسبة تركيز الـ RBC اعلمت الـ normal

- Any of the causes of hypersplenism (increased activity of the spleen), such as portal hypertension.
- Immunologic abnormalities as in autoimmune diseases such as (systemic lupus erythematosus), (rheumatoid arthritis).
- Low-grade hemolytic anemia occurs in 70% of prosthetic heart valve recipients, and severe hemolytic anemia occurs in 3%

هون الـ RBC بتتكسر على الصمات الصناعيه

## Laboratory investigations that aid in the diagnosis of hemolytic anemia:

### • General tests and findings:

- 1- increased nonconjugated (indirect) bilirubin
- 2- reticulocytosis
- 3- hemoglobinemia
- 4- low level of plasma haptoglobin

### • Specific tests and findings:

- 1- Hb electrophoresis (eg, HbS)
- 2- red cell enzymes (eg, G6PD or PK deficiency) the common enzyme deficiency in RBC
- 3- osmotic fragility (eg, hereditary spherocytosis)
- 4- coombs test

بالصفحة الجاي رح اشرح كل عرض لحال 🙏

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

١١) increase indirect biliroben : نتذكر المحاضره الماضيه وكل المحاضرات حكيئا انه الهيموغلوبين بتكسر ل غلوبين  
ول hem الغلوبين رح يرجع للسايكل ويتحول ل امينو اسد وال hem بتكسر ل حديد يلي يرجع للسايكل ومنستفيد منه ك  
مخزون حديد وكمان رح ينقسم ل indirect biliroben يلي كان ينحمل على ال alpomen لحتى يوصله للكبد بالكبد ال  
nonconjugation bilirubin رح يصيرله conjugation مع ال glucoronic acide ويتحول ل conjugation ووممكن  
اذا زاد كثير يروح للدماغ ويعمل kinectrans الصفار عند الاطفال

٢) reticulocytes : هلا ايش هيه ال reticulocytes هيه ال immature RBC ليه بترتفع طيب ؟  
هلانه الجسم بصير يفكر انه ما فيه عنا RBC فبصير يحفز ال bone marrow ويزيد الانتاج تا ع ال RBC

٣) hemoglobinemia : لانه حكيئا انه الهيموغلوبين رح يتكسروتزيد نسبه بالدم وفيه انزيم هناك اسمه ال  
heptoglobin يلي بنفرز من الكبد وبروح يمسك بالهيموغلوبين ويودييه على الكبد كمان وهلا الكبد بكون بنتج  
heptoglobin بس مو بالكميات يلي قادره تتحمل الهيموغلوبين

٤ نفس فكره ثلاث

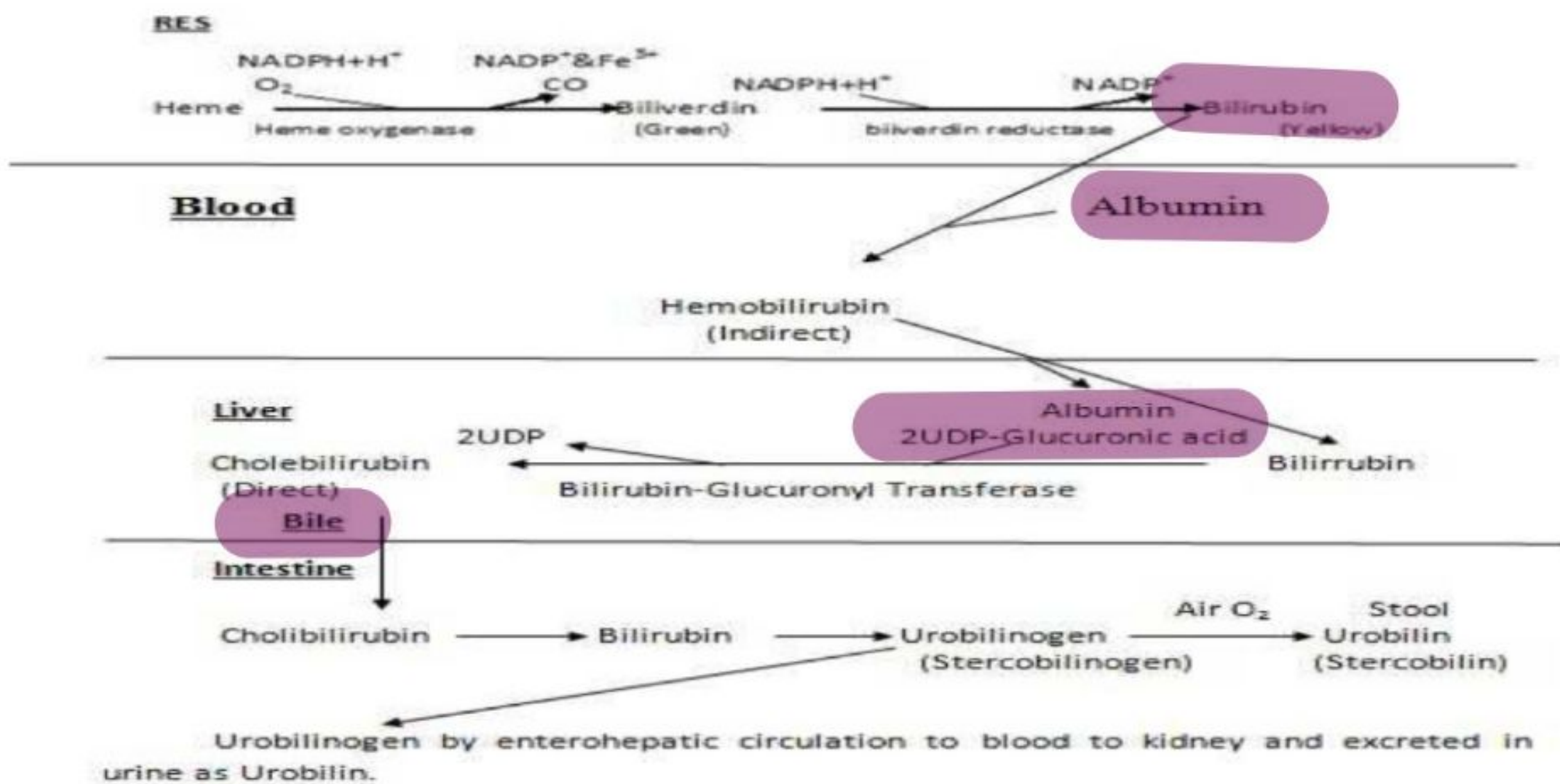
وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

The end products of heme catabolism are bile pigments (bilirubin & biliverdin)



## Reticulocyte count:

- Reticulocytes are newly produced, relatively immature red blood cells (RBCs). A reticulocyte test determines the number and/or percentage of reticulocytes in the blood and **is a reflection of recent bone marrow function or activity.**
- When hemolysis occurs, the body compensates by increasing the rate of RBC production and by releasing RBCs sooner into the blood, before they become more mature.
- This test provides information **on the number of relatively immature red blood cells** in a person's blood sample.
- When someone has anemia (low RBC count, hemoglobin, and hematocrit), the results of this test can help determine the cause and/or help classify the type of anemia. **For example**, for a person with anemia, an inappropriately low reticulocyte count often indicates decrease in red blood cell production in the bone marrow.

هناك زيادة في  
فعلية ال  
bone marrow

هناك نسبة ال RBC بالنسبة

لو واحد عنده انيميا وانا رحت عملته تست لل reticulocytes عنده قليله معناته انه  
ال bonemarrow هون هو يلي فيه المشكله

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

## Haptoglobin

- Haptoglobin is a protein produced by the liver that the body uses to clear free hemoglobin (found outside of red blood cells) from circulation.
- Haptoglobin binds to free hemoglobin in the blood. This forms a haptoglobin-hemoglobin complex that is rapidly cleared out of circulation for degradation and iron recycling.
- When large numbers of RBCs are destroyed, haptoglobin concentrations in the blood **will temporarily decrease as the haptoglobin is used up faster than the liver can produce it.**
- A decrease in the amount of haptoglobin may be a sign that a person has a condition that is causing red blood cells to be destroyed or break apart. **When the binding capacity of haptoglobin is exceeded, free hemoglobin level in circulation goes up and may cause tissue damage and organ dysfunction.**

شرحنا عنه فوق  
هوه بروتين بطلع من الكبد ويمسك بالهيموغلوبين يلي موجود بال دم ويعمل هبتوغلوبين  
هيموغلوبين كومبليكس وطبعاً هاي سهل التخلص منها بس حكيكنا لما ال RBC يتكسر بزيد  
الهيموغلوبين هيبقى temporarily decreases انه يستهلك بسرعة وحكيكنا انه الكبد يكون  
سليم بس مو قادر يلحق لما الهيببتوغلوبين يتشبع بالهيموغلوبين فحتزيرد نسبة الهيموغلوبين  
ويعمل tusse damag

## Osmotic fragility test:

- In this test, the RBCs are exposed in vitro to decreasing concentrations of NaCl. The physiologic concentration of NaCl is 0.85 g/dl. When exposed to a concentration of NaCl of 0.5 g/dl, very few normal RBCs are hemolyzed, whereas approximately 50% of spherocytes would lyse under these conditions.
- The explanation is that the **spherocyte, being almost circular, has little potential extra volume to accommodate additional water and thus lyses readily** when exposed to a slightly lower osmotic pressure than is normal.

هاد يستخدمه في حالت ال spherocytes بعمله عن طريق انه ال RBC يحطها  
فيه مكان فيه نسبة قليلة من NaCl هلا النسبة الطبيعية لل NaCl هيه 0.85 انا حطيت  
في 0.5. بتبلش المي تدخل جوا ال RBC هلا ال biconcave RBC شويه قليلة منها  
بتتكسر  
اما في حالات ال 90% spherocytes منهم رح يتكسرو لانهم اصلا منفوخين  
وكمان رح ينفخو اكثر ما عندها مساحة تكبر اكثر من هيك

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا





# HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

## coombs test:

- The direct coombs test detects the presence of antibodies on red cells, whereas the indirect test detects the presence of circulating Abs to Ags present on red cells.

هون انا بعمله بس مشان اشوف انه فيه RBC ال antibody aginost فيه (1) نوع اسمه direct بعمل فيه antibody ل detection موجوده على RBC ال (2) indirect بشوف فيها اذا فيه antibody في ال circulating وطبعاً رايحه لل antigen يلي على ال RBC

الحمد لله 🙏🙏🙏🙏🙏🙏  
اللهم اني ستودعتك ما كتبت وما حفظت وما قرأت  
فرده لي عند حاجتي اليه انه على كل شيء قدير ❤️❤️



وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا