

Hepatische Porphyrien

**Manfred O. Doss, Institut für Klinische Biochemie im Klinikum der Philipps-Universität
Marburg**

Kurzfassung eines Vortrags auf dem 3. Hepatologischen Colloquium

„Metabolische Erkrankungen der Leber“ am 8. März 2000 im Universitätsklinikum Essen

Die klinisch wichtigste Frage in der Porphyriediagnostik lautet: Hat der Patient tatsächlich eine Porphyrie oder sind gefundene Veränderungen von Parametern des Porphyrinstoffwechsels im Sinne einer sekundären, klinischen asymptomatischen Porphyrinopathie zu deuten. Porphyrinurie heißt nicht zwingend Porphyrie. Eine gering- bis mäßiggradige Porphyrinurie spricht am ehesten für eine asymptomatische sekundäre Koproporphyrinurie als pathobiochemisches Begleitsymptom bei Erkrankungen der Leber und des Blutes.

Eine Porphyrie kann vorliegen

a) bei akuten, meist kolikartigen abdominalen Schmerzen kombiniert mit neurologischen und kardiovaskulären Symptomen (Parästhesien, peripheren Lähmungen, Tachycardie und Hypertonie);

b) bei Photosensitivität, lichtinduzierten Hautschäden, Verletzlichkeit, Erythem- oder Blasenbildung, die zu Narben und Pigmentation führen;

c) bei Kombinationen von a) und b);

d) in einer Latenzphase eines bislang nicht-diagnostizierten Patienten oder eines Verwandten eines bekannten Patienten, die eine Anamnese mit porphyrieartigen Symptomen präsentieren.

Porphyrien sind eine heterogene Gruppe von genetisch determinierten Stoffwechselkrankheiten mit multidisziplinärer Bedeutung. Pathogenetisch liegt den Porphyrien ein hereditärer Defekt eines Enzyms der Hämbiosynthesekette zugrunde (Tabelle 1), der klinisch stumm bleibt. Das klinische Bild wird von den metabolischen Folgereaktionen geprägt, die bei den verschiedenen Porphyrien zu einem diagnostisch charakteristischen Metabolitenexzess führen. Aus einem zunächst subklinischen Porphyrieprozess entwickelt sich die klinische Polysymptomatik der Porphyrien mit abdominalen, neurologisch-psychiatrischen und kutanen Symptomen. Das Auftreten und die Schwere der klinischen Symptome sind vom Ausmaß der Stoffwechselstörung abhängig, die durch den Anstieg von Metaboliten der Porphyrinbiosynthese erkannt und pathobiochemisch objektiviert wird. Die

häufigste Porphyrie ist die Porphyria cutanea tarda, eine nicht-akute Form mit Photodermatose, gefolgt von der akuten intermittierenden Porphyrie (AIP) und der Protoporphyrinurie.

Gene der Enzyme der Häm biosynthese sind auf sechs verschiedenen Chromosomen lokalisiert: 1, 3, 9, 10, 11 und 18. Die Porphyrien zeichnen sich durch eine große molekulare Heterogenität aus. Bei fast allen Porphyrien wurden mehrere Mutationen entdeckt. Insbesondere findet sich eine Vielzahl verschiedener Mutationen bei der AIP. Keine der vielen Mutationen Porphobilinogen-Desaminase-Gen im Chromosom 11q24 zeigte eine Korrelation mit dem klinischen Phänotyp der AIP. Nur etwa 10 bis 20 % der Genträger entwickeln klinische Symptome.

Aus klinischer Sicht werden Porphyrien in akute und nicht-akute differenziert (Tabelle 2). Nur die akuten hepatischen Porphyrien führen zu einem akuten Porphyrie-Syndrom und sind potentiell vital gefährdend im Gegensatz zu den chronischen hepatischen Porphyrien, die, assoziiert mit einem Leberschaden, als Porphyria cutanea tarda manifest werden. Bei den akuten hepatischen Porphyrien steht die AIP mit einer Störung der Regulation der Porphyrin- und Häm biosynthese im Vordergrund. Diese Regulationsstörung mit Induktion der hepatischen δ -Aminolävulinat-Synthase führt über einen komplexen pathogenetischen Prozess zu einem intermittierend akuten klinischen Auftreten der Krankheitssymptome: Plötzlich einsetzende, kolikartige abdominale Schmerzen, die sich bis zur Ileus-Symptomatik verstärken können; Rückenschmerzen, Erbrechen, Obstipation; Tachykardie und Hypertonie; neurologische Symptome wie Muskelschwäche, Parästhesien, periphere Lähmungen und epileptiforme Krämpfe sowie psychische Symptome, die als Psychose oder Depression fehlgedeutet werden. Aufsteigende Lähmungen bis zur Tetra-parese sind die häufigsten Komplikationen einer nicht erkannten und unbehandelten Porphyrie-krise. Unter den Manifestationsfaktoren stehen Medikamente mit porphyrinogener Potenz an erster Stelle (s. Arzneistoffliste in der "Roten Liste"). Deshalb werden die akuten hepatischen Porphyrien auch als pharmakogenetische Erkrankungen bezeichnet. Weitere Manifestationsfaktoren sind Kalorienmangel, Sexualhormone und endokrine Amplituden der Hormonsekretion, Infektionen, Stress und Alkoholexzess.

Tabelle: Hereditäre Enzymdefekte der Hämbiosynthese als Determinanten der Porphyrien

Enzyme	Metabolite	Porphyrien
	Glycin + Succinyl-CoA	
δ-Aminolävulinsäure-Synthase	↓	Sideroblastische Anämie
	δ-Aminolävulinsäure	
δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase*	↓	ALS-Dehydratasedefekt-Porphyrie (Doss-Porphyrie)
	Porphobilinogen	
Porphobilinogen-Desaminase	↓	Akute intermittierende Porphyrie
	Hydroxymethylbilan	
Uroporphyrinogen-III-Synthase	↓	Congenitale erythroetische Porphyrie (M.Günther)
	Uroporphyrinogen	
Uroporphyrinogen - Decarboxylase	↓	Porphyria cutanea tarda
	Koproporphyrinogen	
Koproporphyrinogen – Oxidase	↓	Hereditäre Koproporphyrurie
	Protoporphyrinogen	
Protoporphyrinogen - Oxidase	↓	Porphyria variegata
	Protoporphyrin	
Ferrochelatase	↓	Erythroetische Protoporphyrurie
	Häm	

*Synonym: Porphobilinogen -Synthase

Hepatische Porphyrien: Differenzierung und Enzymdefekte.

Akute Formen

1. Akute intermittierende Porphyrie (autosomal dominant) - Porphobilinogen-Desaminase

2. Porphyria variegata (autosomal dominant) - Protoporphyrinogen-Oxidase

3. Hereditäre Koproporphyrinurie (autosomal dominant) - Koproporphyrinogen-Oxidase

4. δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defekt-Porphyrinurie (autosomal rezessiv)

Nicht-akute Formen

1. Porphyria cutanea tarda als chronische hepatische Porphyrinurie (autosomal dominant in ca. 50% der Fälle) - Uroporphyrinogen-Decarboxylase

2. Protoporphyrinurie - erythroepoetisch und erythrohepatisch (autosomal dominant und rezessiv) – Ferrochelatase

Die Diagnose eines akuten hepatischen Porphyriesyndroms beruht auf dem spezifischen Nachweis einer exzessiv erhöhten Ausscheidung der beiden Porphyrinvorläufer δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen sowie der Porphyrine im Urin. Zur Differentialdiagnose der akuten und zur Abgrenzung der chronischen hepatischen Porphyrien (Tabelle 2) sind weitere Untersuchungen der Porphyrinparameter in Stuhl und Blut erforderlich.

Wichtigstes Therapieprinzip ist eine regulatorische Behandlung mit Glukose und Häm, die beide die δ -Aminolävulinsäure-Synthase in der Leber unterdrücken: "Glukose-Effekt" und "Hämrepression". Häm wirkt schneller und intensiver als Glukose. Bei rechtzeitiger Applikation von Hämarginat kommt es zu einer raschen klinischen Remission, die von einem deutlichen Rückgang der Porphyrinparameter begleitet wird. Glukose-Infusionen sind zur Frühtherapie geeignet. Bei beginnenden neurologischen Symptomen sollte eine Hämbehandlung sofort eingeleitet werden.

Mit Hämarginat steht ein wirksamer Arzneistoff zur Verfügung, der die Induktion und Dysregulation des Porphyrie-Prozesses in der Leber hemmt. Außerdem stabilisiert Hämarginat den Häm-pool in der Leber. Dieses spezifische Wirkprinzip führt über einen Rückgang der metabolischen Expression zur klinischen Remission. Hämarginat sollte erst bei gesicherter Diagnose einer klinisch aktiven AIP oder anderer akuter hepatischen Porphyrien mit Polysymptomatik verabreicht werden. Das heißt, dass die Applikation von Hämarginat bei einer hohen Metabolitenausscheidung von δ -Aminolävulinsäure, Porphobilinogen und Porphyrinen indiziert ist. Gleichzeitig sollte eine kohlenhydrat- und proteinreiche Nahrung per os oder über eine Sonde gegeben werden. Bei schweren Verlaufsformen empfiehlt sich die parallele intravenöse Zufuhr von 300 - 400 g Glukose pro Tag. Zur Objektivierung von Therapieerfolg und Verlaufskontrolle sollten die Exkretionsparameter der Porphyrinbiosynthese

nach der Behandlung kontrolliert werden. Ein Rückgang um mindestens die Hälfte, in der Regel um ca. 80 %, ist zu erwarten.

Die Behandlung mit Hämarginat wurde als Akuttherapie eingeführt mit einer intravenösen Applikation an vier aufeinander folgenden Tagen. Zur Stabilisierung der Latenzphase hat sich in den letzten Jahren auch eine Intervall-Therapie als eine wichtige regulatorische Maßnahme bewährt. Diese Intervall-Therapie, die einmal wöchentlich durchgeführt wird, ist insbesondere bei AIP-Patientinnen indiziert, die zu einer repetierenden klinischen Exazerbation neigen. Sinn dieser Behandlung ist eine Stabilisierung der Regulationskontrolle der Hämbiosynthese durch exogenes Häm. Erfolgreich ist diese Behandlung, wenn die subjektiven Beschwerden gering sind, klinische Symptome nicht auftreten und die Metabolitenausscheidung von d-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen und Porphyrinen nur mäßiggradig erhöht ist. Selbstverständlich kommt diese Therapie auch bei den anderen akuten hepatischen Porphyriformen, wie Porphyria variegata, hereditärer Koproporphyrinurie und Doss-Porphyrinurie in Betracht.

Unmittelbar nach Diagnosestellung sind porphyrinogene Medikamente, die in der Roten Liste im Anhang unter "Arzneistoffe bei akuten hepatischen Porphyrinen" verzeichnet sind, abzusetzen und fortan zu meiden. Weitere Behandlungsmaßnahmen schließen eine symptomatische Therapie ein (z.B. Opiate bei Schmerzen, Propranolol bei Hypertonie und Tachykardie, Ondansetron bei Erbrechen).

Bei der Photodermatose Porphyria cutanea tarda, einer chronischen hepatischen Porphyrinurie, die mit einem Leberschaden unterschiedlicher Pathogenese und Ausprägung assoziiert ist, sind die Porphyrine in Leber und Urin in diagnostisch relevanten Konstellationen erhöht, nicht hingegen die Porphyrin-vorläufer wie bei der AIP. Die Porphyria cutanea tarda als eine Porphyrinspeicherkrankheit wird mit Aderlass und/oder Chloroquin in niedriger Dosierung behandelt, um die Porphyrine aus der Leber zu eliminieren. In den letzten Jahren hat sich die niedrig-dosierte Chloroquin-Behandlung als optimal erwiesen unter der Voraussetzung, dass alkohol- und östrogenhaltige Medikamente gemieden werden.

Leitsymptom der Protoporphyrinurie, der dritthäufigsten Porphyrinurie nach Porphyria cutanea tarda und akuter intermittierender Porphyrinurie, ist eine hohe Photosensitivität infolge pathologischer Protoporphyrinurie. Bei ca. 25 % der Patienten kommt es zu hepatobiliären Komplikationen, die zu einer Leberzirrhose mit schwerer Cholestase fortschreiten können. Ursache ist eine Speicherung von Protoporphyrin in der Leber aufgrund eines Ferrochelatase-mangels und einer verminderten Clearance von vermehrt aus den Erythrozyten anfallendem lipophilen Protoporphyrin, das ausschließlich hepatobiliär ausgeschieden werden kann. In hoher Konzentration wirkt Protoporphyrin hepatotoxisch. Zur Früh-diagnose der subklinischen Leberkomplikation eignet sich eine Koproporphyrinurie-Untersuchung im Urin. Die Behandlung erfolgt mit Ursodesoxycholsäure zur Mobilisation und Elimination von Protoporphyrin aus der Leber. Im fortgeschrittenen Stadium einer cholestatischen Zirrhose ist eine Lebertransplantation die einzige mögliche Therapie.

Literaturhinweise:

1. Doss, M. O.: Krankheiten durch Störungen der Porphyrin- und Hämbiosynthese. In: Gerok, W., Chr. Huber, T. Meinertz, H. Zeidler (Hrsg.): Gross, R., P. Schölmerich, W. Gerok: Die Innere Medizin (10. Aufl.). Schattauer, Stuttgart 2000, S. 1175-1192.
2. Doss, M. O., M. Doss: Krankheiten des Hämstoffwechsels. In: Paumgartner, G. (Hrsg.): Therapie innerer Krankheiten (9. Aufl.). Springer, Heidelberg-New York 1999, S. 798-810.
3. Doss, M. O., M. Honcamp, M. Doss: Arzneistoffe bei akuten hepatischen Porphyrrien und Empfehlungen zur Anästhesie. In: Rote Liste 2000. Edition Cantor, Aulendorf/Württ. 2000, S 564-565.
4. Kappas A., S. Sassa, R. A. Galbraith, Y. Nordmann: The porphyrias. In: Scriver, C. R., A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Vale (eds.): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (7th Edition). McGraw-Hill, Inc., New York 1995, pp. 2103-2159.