

**Wissenschaftliche Leitung**  
G. Hasenfuß, Göttingen  
E. Märker-Hermann, Wiesbaden  
J. Mössner, Leipzig (Schriftleitung)  
A. Neubauer, Marburg



Ulrich Stölzel<sup>1</sup> · Thomas Stauch<sup>2</sup> · Ilja Kubisch<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Porphyrie Zentrum, Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz, Deutschland

<sup>2</sup> Porphyrie-Speziallabor EPNET, MVZ Labor PD Dr. med. Volkmann und Kollegen GbR, Karlsruhe, Deutschland

#### Zusammenfassung

Porphyrien werden durch Enzymdefekte der Hämbiosynthese hervorgerufen und anhand spezifischer biochemischer Muster von Porphyrinen und deren Vorläufern in Urin, Stuhl und Blut diagnostiziert. Das jeweilige Muster der akkumulierten Porphyrine, Vorläufer und Derivate ist verbunden mit der klinischen Ausprägung, die abdominale, neurologische, psychiatrische, endokrine, kardiovaskuläre Symptome, Leberschaden und/oder Lichtempfindlichkeit der Haut umfassen kann. Klinisch werden akute und nichtakute Porphyrien unterschieden. Bei symptomatischen (klinisch aktiven), akuten hepatischen Porphyrien – hierzu gehören akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie und Doss-Porphyrie – kommt es aufgrund einer Regulationsstörung zur Kumulation der Porphyrinvorläufer 5-Aminolävulinat-Säure und Porphobilinogen. Bei den nichtakuten Formen – u. a. Porphyria cutanea tarda, erythropoetische und X-chromosomale Protoporphyrinurie sowie kongenitale erythropoetische Porphyrie – führen akkumulierte Porphyrine zu Lichtempfindlichkeit (Fotodermatose) und mitunter auch zu schweren Leberschäden. Zur Therapie der Porphyrien stehen sowohl bewährte und sichere als auch innovative Optionen zur Verfügung.

#### Schlüsselwörter

Häm · Bauchschmerz · Lähmungen · Lichtempfindlichkeit · Leberschaden

**Online teilnehmen unter:**  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
(kostenfrei in Deutschland)  
E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

#### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.

#### Lernziele

##### Nach Lektüre dieses Beitrags

- werden Sie Porphyrien in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbeziehen.
- werden Sie über Symptome und Diagnose von Porphyrien klare Vorstellungen entwickeln.
- werden Sie neue Therapieprinzipien kennenlernen.
- werden Sie häufigen Fehlern und Fallstricken ausweichen können.
- werden Sie Ihr allgemeininternistisches Wissen fachübergreifend schulen.

## Einleitung

Häm ist funktioneller Bestandteil des Hämoglobins, Myoglobins, von Enzymen der Zytochrom-P450-Familie, der mitochondrialen Zytochrome und weiterer Enzyme. Es wird überwiegend im Knochenmark (80 %) und in der Leber (20 %) synthetisiert. Porphyrien sind Störungen der **Hämbiosynthese** ([1]; **Abb. 1**). Sie werden klinisch in *akute und nichtakute Porphyrien* sowie entsprechend dem Hauptmanifestationsorgan der Synthesestörung in *hepatische bzw. erythropoetische Porphyrien* differenziert.

Im vorliegenden CME-Beitrag werden eine Kurzkasuistik, ferner die unterschiedlichen klinischen Präsentationen, Diagnostiken und Therapien der Porphyrien behandelt (**Tab. 1**). In welchem Gewebe sich eine Hämsynthesestörung a priori auswirkt, wird durch Art und Ausmaß des jeweiligen **Enzymdefekts** und die Regulation der Hämsynthese in den betreffenden Zellen bestimmt. So kommt es z. B. bei Flaschenhalsdefekten (Störungen, die leistungsbegrenzende Schritte der Hämsynthese betreffen), gepaart mit einem Feedbackinhibitionsmechanismus durch Häm als Endprodukt, zur Ausprägung der akuten hepatischen Porphyrien. Die Feedbackhemmung des Initialschrittes der Hämsynthese, der in der Bildung der **5-Aminolävulinsäure** besteht, ist Grundlage der pulsatilen Hämbereitstellung in der Leber (z. B. nach Zufuhr von Xenobiotika, nach verstärkter Hämdegradation bei Akute-Phase-Reaktion etc.) und gewährleistet eine rasche Adaptation an exogene oder endogene Änderungen des hepatischen Hämbedarfs. Dieser (negative)

### Abkürzungen

ADH	antidiuretisches Hormon
AHP	Akute hepatische Porphyrie
AIP	Akute intermittierende Porphyrie
ALA	5-Aminolävulinsäure
ALAD	5-Aminolävulinsäure-Dehydratase
ALADP/DP	5-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defekt-Porphyrie/Doss-Porphyrie
ALAS	5-Aminolävulinsäure-Synthase
CAR	„Constitutive androstane receptor“
CEP	Kongenitale erythropoetische Porphyrie
CPOX	Koproporphyrinogenoxidase
CYP	Zytochrom P450
EPP	Erythropoetische Protoporphyrin
FECH	Ferrochelatase
GNPAT	Glycerolphosphat-O-Acyltransferase
HCP	Hereditäre Koproporphyrin
HEP	Hepatoerythropoetische Porphyrie
HFE	Hereditäre Fe (Eisen)
HIV	„Human immunodeficiency virus“
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PBG	Porphobilinogen
PBGD	Porphobilinogendesaminase
PCT	Porphyria cutanea tarda
PGC-1 $\alpha$	„Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha“
PPIX	Protoporphyrin IX
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
UROD	Uroporphyrinogendecarboxylase
UROS	Uroporphyrinogen-III(Ko)-Synthase
VP	Porphyria variegata
XLP	X-chromosomale Protoporphyrin

## Porphyria

Porphyrias are caused by enzyme defects along the heme biosynthetic pathway. The first line diagnosis of porphyria is based on specific biochemical patterns of elevated porphyrins and porphyrin precursors in urine, feces, and blood. In clinically active disease accumulated porphyrin precursors and/or porphyrins lead to abdominal, neurologic, psychiatric, endocrine and cardiovascular symptoms, liver damage and/or skin photosensitivity. Porphyrias are classified into acute and nonacute forms. Patients with symptomatic (clinically active) acute hepatic porphyria, e.g. acute intermittent porphyria, porphyria variegata, hereditary coproporphyrin, and aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria, display accumulation of porphyrin precursors, 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen due to regulation disorder. In the non-acute forms of porphyria, such as porphyria cutanea tarda, erythropoietic porphyria, X-linked protoporphyria and congenital erythropoietic porphyria, accumulated porphyrins lead to skin photosensitivity and occasionally also to severe liver damage. Several different options for treatment, proven and innovative ones, are available for most porphyrias.

### Keywords

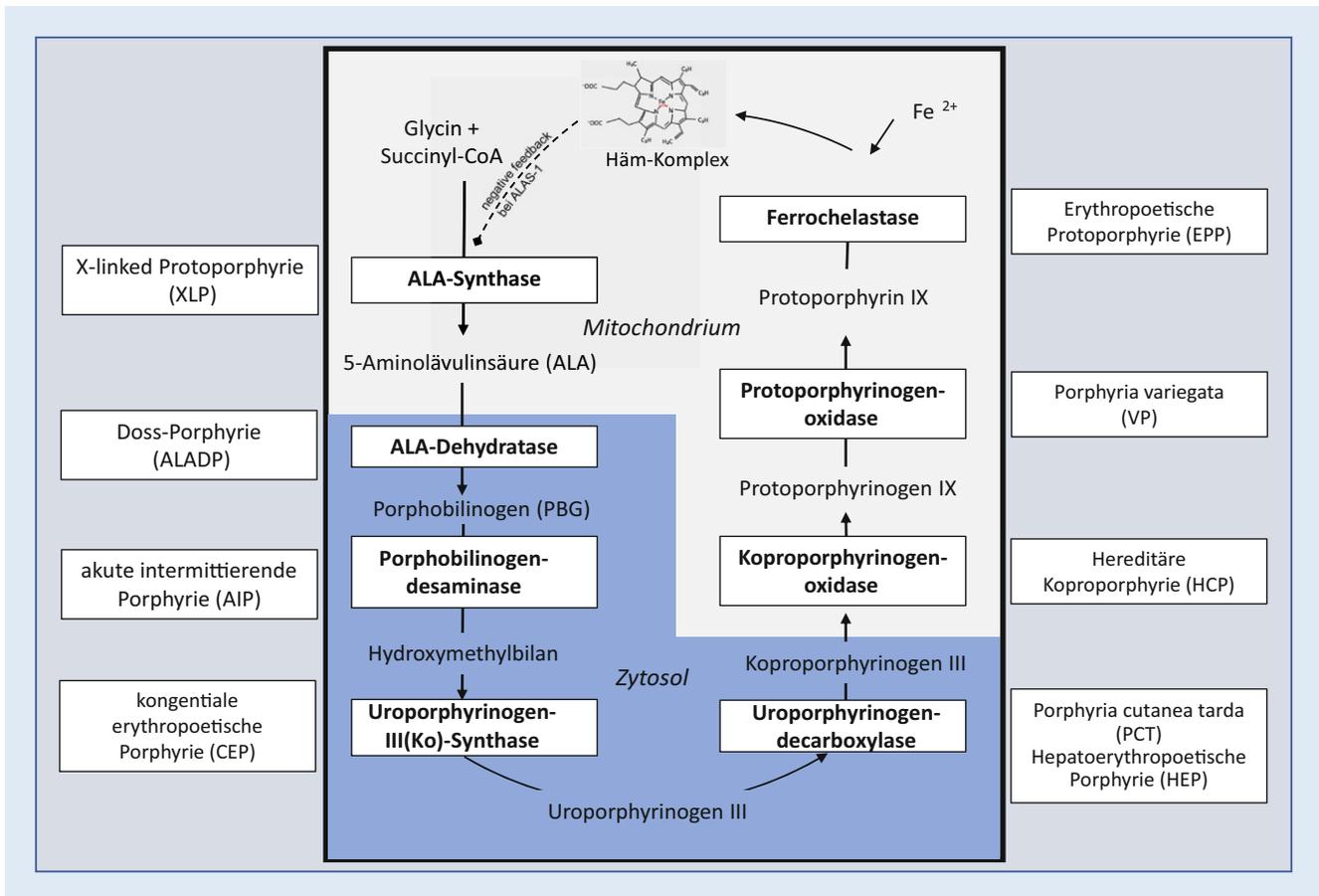
Heme · Abdominal pain · Paresis · Photosensitivity · Liver damage

Steuerungsmechanismus ist im Gegenzug naturgemäß anfällig für metabolische Dysregulationen im Sinne sog. **Regulationskrankheiten** [2].

Störungen im Bereich zunächst nichtleistungsbegrenzender Passagen der Hämbiosynthese gemeinsam mit einer stimulativen (positiven) Regulation, z. B. Eisen im Rahmen der Erythropoese, führen hingegen lediglich zu einer Akkumulation entsprechender Intermediate, die der beeinträchtigten Umsetzung vorausgehen. Da hierbei keine Dysregulation besteht bzw. entsteht, spricht man von den sog. **Speicherkrankheiten**. Die „Speicherung“ der anflutenden Intermediate ist ursächlich für das resultierende klinische Beschwerdebild bzw. die mit diesen Störungen assoziierten Symptome.

## Genetik

Porphyrien zeichnen sich durch eine **molekulargenetische Heterogenität** aus (**Tab. 2**). Die bislang identifizierten Mutationen sind u. a. in der Human Gene Mutation Database ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)) erfasst. Mit Ausnahme von ALADP, der HEP und CEP, die autosomal-rezessiv vererbt werden, sowie der ALAS2-abhängigen Protoporphyrin XLP mit X-chromosomalem Erbgang werden hereditäre Porphyrien autosomal-dominant vererbt. Die Mutation auf einem Allel führt häufig zu einer Halbierung der Enzymaktivität, wobei diese Mangelzustände oft durch eine großzügige Auslegung der jeweiligen Umwandlungskapazitäten kompensiert werden und sich lediglich unter ungünstigen Umständen bei zusätzlichen Einschränkungen und/oder extremen Hämabforderungen z. B. unter exogen-toxischen Einflüssen auswirken (geringe phänotypische Penetranz). Bei der EPP wird auf dem nicht von der Hauptmutation betroffenen zweiten Allel ein Polymorphismus gefunden, der die phänotypische Expression bedingt, ein so genannter **Mindersynthesepolymorphismus** oder eine hypomorphe Mutation. Sind beide gegenüberliegenden Allele mit funktioneller Auswirkung unterschiedlich verändert/mutiert, liegt



**Abb. 1** ▲ Häm-synthese und Lokalisation der entsprechenden Enzymdefekte mit korrespondierenden Porphyrien. In der Leber reguliert Häm via negativem Feedback das Schrittmacherenzym (ALAS1). Im Knochenmark wird die ALAS2 durch Eisen und Erythropoetin reguliert (Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis)

eine **Compound-Heterozygotie** vor (z. B. im Fall einer ALADP oder CEP). Bei ansonsten autosomal-dominant vererbten, akuten hepatischen Porphyrien finden sich selten auch homozygote bzw. compound-heterozygote Formen.

## Epidemiologie

Die klinisch häufigsten Formen sind Porphyria cutanea tarda (PCT), akute intermittierende Porphyrie (AIP) und erythroetische Protoporphyririe (EPP). Zwischen 1965 und 2017 wurden im „German Competence Center for Porphyria Diagnosis and Consultation“ mehr als 4500 Porphyrien diagnostiziert (Tab. 2).

### ► Merke

Die klinisch häufigsten Formen sind Porphyria cutanea tarda (PCT), akute intermittierende Porphyrie (AIP) und erythroetische Protoporphyririe (EPP).

## Pathophysiologie

### Akute hepatische Porphyrien (AIP, VP, HCP, ALADP)

Akuten hepatischen Porphyrien liegen – genetisch bedingt – defekte Enzyme der Häm-synthese zugrunde (Tab. 1). Erst die Induktion der **hepatischen Häm-synthese** durchbricht die Latenz und löst klinische Symptome aus. Porphyrinogene Arzneistoffe ([www.drugs-porphyria.org](http://www.drugs-porphyria.org)), Xenobiotika, Sexualhormone, Alkohol, Nikotin, Nahrungskarenz oder erhöhter Energieverbrauch, z. B. durch Ausdauersport o. Ä., erzeugen einen erhöhten Hämbedarf und stimulieren die hepatische Häm-synthese. Die unmittelbare Interaktion mit definierten Sequenzen des *ALAS1*-Gens („drug-responsive elements“) und nukleären Rezeptoren (z. B. CAR, PXR) vermitteln die hierfür erforderliche Induktion der **hepatischen 5-Aminolävulinsäure-Synthase 1** (ALAS1) auf molekularer Ebene. Darüber hinaus führen Stress, Entzündung und Infektionen zur Induktion der **Hämoxxygenase-1**, einem Akute-Phase-Reaktanden [3]. Über dieses Enzym wird Häm abgebaut. Kompensatorisch kommt es zu erhöhter Synthese von Porphyrinvorläufern (ALA und PBG) sowie Porphyrinen [4].

Durch den Konzentrationsanstieg des **Porphobilinogens** und damit ein erhöhtes Substratangebot zur Bildung von Uroporphyrin

Tab. 1 Biochemische, diagnostische und klinische Charakteristika von Porphyrinen und der Bleivergiftung								
Porphyrinen und Bleivergiftung	Enzymaktivität	Diagnostische Charakteristika		Plasma-screen (nm) <sup>h</sup>	Neuroviszerale Symptome	Kutane Symptome	Anämie	Leberschaden
		„First line“	„Second line“					
<i>Akute hepatische Porphyrinen</i>								
Akute intermittierende Porphyrinurie (AIP)	PBGD ↓	Im Urin ALA ↑↑, PBG ↑↑ und Porphyrine ↑↑	Gensequenzierung PBGD <sup>f</sup>	618–620	++	–	–	± <sup>j</sup>
Porphyria variegata (VP)	PPOX ↓	Im Urin ALA ↑↑, PBG ↑↑ und Porphyrine ↑↑	Gensequenzierung fäkales Koproporphyrin ↑ und PPXI ↑	625–627	+	±	–	±
Hereditäre Koproporphyrinurie (HCP)	CPOX <sup>a</sup> ↓	Im Urin ALA ↑↑, PBG ↑↑ und Porphyrine ↑↑	Gensequenzierung fäkales Koproporphyrin ↑	618–620	+	±	–	±
5-Aminolävulinat-Synthase-Defekt Porphyrie (ALADP)	ALAD ↓	Im Urin ALA ↑↑, PBG normal oder ↑	Gensequenzierung	615–619	++	–	±	–
<i>Weitere (nichtakute) hepatische Porphyrinen</i>								
Porphyria cutanea tarda (PCT)	– UROD ↓	Im Urin Porphyrine ↑↑	Gensequenzierung UROD <sup>g</sup>	618–620	–	+	–	+
Hepatoerythropoetische Porphyrie (HEP)		Uro- >> Koproporphyrin <sup>c</sup>			–	++	+	+
<i>Erythropoetische Porphyrinen</i>								
Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP)	FECH ↓	In Erythrozyten freies-PPIX ↑↑, Zink-PPIX <sup>d</sup> ↑	Gensequenzierung	634–635	–	++	±	±
X-linked Protoporphyrinurie (XLP)	ALAS2 <sup>b</sup> ↑	In Erythrozyten freies-PPIX ↑↑, Zink-PPIX <sup>e</sup> ↑↑	Gensequenzierung	624–635	–	++	±	±
Kongenitale erythropoetische Porphyrie (CEP)	UROD ↓	In Urin und Stuhl Uro- und Koproporphyrin isomer I ↑↑	Gensequenzierung	615–618	–	++	+	–
<i>Andere</i>								
Bleivergiftung	ALAD ↓	Im Urin ALA ↑↑, PBG normal oder ↑	Im Blut: Bleikonzentration ↑	615–618	++	–	+ <sup>i</sup>	+

Reihenfolge geordnet nach Kategorie und Prävalenz  
 Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis  
 ↑ erhöht, ↓ erniedrigt, –, ±, + klinische Zeichen nicht, variabel oder typisch präsent bei klinischer Manifestation  
<sup>a</sup>Eine spezifische homozygote Mutation oder ein Nullallel im *CPOX*-Gen löst die seltene Harder-Porphyrinurie aus, die (phänotypisch unterschiedlich) nicht zu abdominalen und neurologischen Symptomen führt  
<sup>b</sup>5-Aminolävulinat-Synthase-2 im Knochenmark  
<sup>c</sup>↑ fäkales Isokoproporphyrin ist ein spezifischer Marker für die PCT/HEP, nur bei HEP werden erhöhte Werte des freien und zinkgebundenen Protoporphyrins in Erythrozyten gefunden  
<sup>d</sup>Bei EPP ist der Anteil an Zink gebundenem vs. freiem Protoporphyrin signifikant geringer (< 15 %) im Vergleich zur XLP  
<sup>e</sup>Bei XLP ist der Anteil an zinkgebundenem vs. freiem Protoporphyrin > 25 %  
<sup>f</sup>↓ Enzymaktivität im Blut, normal nur in der nichterythroiden Spleißmutationsvariante  
<sup>g</sup>↓ Enzymaktivität im Blut, normale Aktivität im Blut nur in der erworbenen Form der PCT (Typ 1)  
<sup>h</sup>Fluoreszenzemissionsmaximum (nm) von Plasmaporphyrinen bei Exzitation mit 405 nm  
<sup>i</sup>Mikrozytäre Anämie bei Bleivergiftung, da Blei die Ferrochelatase hemmt  
<sup>j</sup>Konzentrationserhöhungen von ALT und AST bis zum 3-Fachen der Norm in der Akutphase, erhöhtes Risiko für ein HCC

wird der partielle Enzymmangel bei der AIP größtenteils kompensiert. Trotz genetisch verminderter Enzymaktivität kommt es zu hinreichender Porphyrinogensynthese, um den hepatischen Hämbedarf zu sichern. Dieses wichtige Phänomen erklärt dynamisch nicht nur erhöhte Konzentrationen von ALA und PBG im Urin, sondern auch von Porphyrinen. Die zunächst paradox erscheinende Erhöhung von Metaboliten „stromabwärts“ des Enzymdefekts veranschaulicht das „Durchbrechen“ des pathophysiologischen Eng-

passes im Zuge der Hochregulation der Porphyrinvorläufer und illustriert, warum die akuten Porphyrinen als Dysregulationskrankheiten zu verstehen sind. Die erhöhten Konzentrationen der Porphyrine bedingen die **Urinrotfärbung**. Der exkretorische Anstieg von ALA und PBG bei HCP und VP resultiert, neben den genannten regulatorischen Gründen, u. a. aus der Hemmung der **hepatischen Porphobilinogendesaminase** durch akkumulierende Metabolite.

**Tab. 2** Porphyrien, OMIM-Nummer, Anzahl bislang bekannter Mutationen und Genloci, publizierte Prävalenz im Vergleich zu Porphyrien die im „German Competence Center for Porphyrin Diagnostics and Consultation“ von 1965 bis 2019 gefunden wurden

Porphyrie	OMIM-Nr.	Anzahl der bisher bekannten Mutationen	Genloci	Publizierte Prävalenz <sup>a</sup>	Diagnostizierte Porphyrien <sup>b</sup>
ALADP	612740	13	9q32	Selten <sup>c</sup>	3
AIP	176000	421	11q23.2	10	909
CEP	263700	51	10q26.2	Selten	35
PCT, HEP <sup>d</sup>	176100	122	1p34.1	40	3175
HCP	121300	71	3q12.1	1	82
VP <sup>e</sup>	176200	184	1q23.3	3	144
EPP	177000	195	18q21.31	9	302
XLP	300752	4	Xp11.2	Selten <sup>f</sup>	3

Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis  
<sup>a</sup>Prävalenz der Erkrankung: Fälle/1.000.000 Einwohner  
<sup>b</sup>Porphyrien, die im „German Competence Center for Porphyrin Diagnostics and Consultation“ von 1965 bis 2019 gefunden wurden: 4550 Porphyrien in folgender Proportion PCT: AIP: EPP: VP: HCP: CEP = 91: 26: 9: 4: 2: 1  
<sup>c</sup>Bisher 6 Fälle beschrieben  
<sup>d</sup>Bisher 20 Fälle mit HEP beschrieben  
<sup>e</sup>Hohe Prävalenz in Südafrika und Südamerika (Founder-Effekt)  
<sup>f</sup>Seit der Erstbeschreibung der XLP 2008 konnten etwa 2–10% der EPP der XLP nachträglich zugeordnet werden

**Tab. 3** Multifaktorielle Genese der Porphyria cutanea tarda<sup>a</sup>

Erworbene Faktoren	Genetische Faktoren
Lebersiderose	UROD-Mutationen
Hexachlorbenzol	HFE-Mutationen
Alkohol	D519G-Polymorphismen des GNPAT-Gens <sup>b</sup>
Östrogene	CYP-Gene <sup>c</sup>
Hepatitis-C- und HIV-Infektion	–

<sup>a</sup>Erworbene und genetische Faktoren führen zu einer verminderten (< 20%) Aktivität der UROD in der Leber und zur klinischen Manifestation der PCT  
<sup>b</sup>Patienten mit familiärer PCT (Typ 2) exprimieren häufiger GNPAT-Gen-Polymorphismen, die Hcpidin negativ regulieren und zur Eisenakkumulation bei HFE-assoziiertes Hämochromatose beitragen  
<sup>c</sup>Patienten mit erworbener PCT (Typ 1) weisen häufig CYP-Gen-Polymorphismen, die zu erhöhter Enzymaktivität prädisponieren, auf

► **Merke**

Zwei Mechanismen führen zu erhöhter Synthese der Porphyrinvorläufer ALA und PBG sowie von Porphyrinen bei akuten hepatischen Porphyrien:

1. die Induktion der hepatischen ALAS1 (direkt),
2. die reduzierte oder fehlende Feedbackhemmung der Expressierung des Enzyms durch das Endprodukt Häm (indirekt).

**Porphyria cutanea tarda (PCT, HEP)**

Es gibt eine erworbene (Typ 1) und eine familiäre Form (Typ 2)[5]. Bei der **familiären Form** bewirken heterozygote Mutationen im UROD-Gen eine Aktivitätsminderung um etwa 50%. Meist führen zusätzliche Trigger zum Ausbruch der Erkrankung (Tab. 3). Ein wichtiger Prädispositionsfaktor ist **Eisen**, das Uroporphyrinogen zu Uroporphomethen, einem kompetitiven Inhibitor der UROD, oxidiert [6]. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten werden HFE(Hereditary Fe Gen)-Gen-Mutationen gefunden [7]. Die PCT kann ferner durch Hexachlorbenzol, Dioxin, Alkohol und hormonale Kontrazeptiva/postmenopausale Hormonersatztherapie ausgelöst werden [8]. Bei chronischer Niereninsuffizienz mit Hämodialyse werden gelegentlich ähnliche Hautveränderungen gefunden, die

als **Pseudoporphyrie** bezeichnet werden. Die Differenzialdiagnose Pseudoporphyrie vs. echte PCT ist eine der seltenen Indikationen für eine **Porphyrinbestimmung** im Serum bzw. im Plasma. Mit der PCT sind gehäuft Hepatitis-C- und auch HIV-Infektionen assoziiert [9].

Die **hepatoerythropoetische Porphyrie (HEP)** ist eine seltene homozygote oder compound-heterozygote Form, mit ausgeprägt erniedrigter UROD-Aktivität (< 20%). Die Manifestation der **Fotodermatose** und einer milden hämolytischen Anämie erfolgt bereits in der Kindheit.

► **Merke**

Ein wichtiger Prädispositionsfaktor ist hepatisch akkumuliertes Eisen.

**Erythropoetische Protoporphyrinen**

Aufgrund eines Defekts der **Ferrochelatase** steigt die Protoporphyrinkonzentration in den Erythrozyten (> 4500 nmol/l, normal < 89 nmol/l). Es handelt sich überwiegend um freies Protoporphyrin im Gegensatz zum zinkgebundenen Protoporphyrin bei sekundären Protoporphyrinämien (z. B. bei Eisenmangel und Blei-intoxikation). Das lipophile Protoporphyrin wird biliär eliminiert und ist in höheren Konzentrationen toxisch. Histologisch können

Eine 28-jährige Frau klagte über zyklusabhängige Bauchschmerzen. Eine umfangreiche Diagnostik ergab keinen wegweisenden Befund. Eine psychosomatische Behandlung wurde empfohlen. Im Verlauf verstärkten sich die Beschwerden nach einer Fastenkur. Es traten schmerzhafte Parästhesien in den Oberschenkeln, Übelkeit, Obstipation und Erbrechen auf. Symptomatisch wurde Metamizol verordnet. Beginnende Lähmungen der Streckmuskulatur beider Hände, eine schwere Hyponatriämie (Natriumkonzentration 105 mmol/l) und Halluzinationen führten zu stationärer Aufnahme und sofortiger Intensivtherapie. Nachdem im Urinbeutel rötlicher Urin (Abb. 2) und in einer Urinprobe massiv erhöhte ALA- und PBG-Konzentrationen gefunden wurden, konnte die Diagnose einer AHP gestellt werden. Es wurde mit Hämarginat i.v. (3 mg/kgKG in 100 ml 20 %iger Albuminlösung über 30 min) für 4 Tage therapiert. Wegen des Erbrechens musste die kalorische Versorgung parenteral über Infusionen erfolgen. In der Akutphase wurde eine Kalorienmenge von 24 kcal/kgKG und Tag angestrebt. Im Hinblick auf die individuelle metabolische Toleranz erfolgten tägliche Serumphosphatbestimmungen sowie 6-stündlich Blutzuckerkontrollen zur Vermeidung eines Refeeding-Syndroms.

Die Hyponatriämie wurde mithilfe einer Infusion von 150 ml einer hyperosmolaren Natriumchloridlösung (3 %ig) über 20 min therapiert. Nachfolgend wurde die Serumnatriumkonzentration kontrolliert. Dieser Therapieschritt wurde wiederholt, bis ein Anstieg um 5 mmol/l erreicht war. Die weitere Infusionstherapie erfolgte mit isotonische Natriumchloridlösung (0,9 %) unter initial stündlicher Überwachung der Serumnatriumkonzentration. Es wurde beachtet, den Serumnatriumwert in den ersten 24 h nicht über 10 mmol/l zu erhöhen, in den folgenden Tagen nicht über 8 mmol/l und Tag. Unter diesem Therapieregime erholte sich die Patientin rasch; die Lähmungen bildeten sich zurück. Die Ernährung war wieder enteral möglich.

protoporphyrinhaltige Strukturen als „Malteserkreuze“ im Lebergewebe nachgewiesen werden (Abb. 3). Diese sind für die EPP und XLP pathognomonisch. **Protoporphyrinhaltige Gallensteine**, die unter langwelligem UV-Licht rot fluoreszieren, kommen bei etwa 10 % der Patienten vor. Im Jahr 2008 wurde eine neu gefundene X-chromosomal vererbte Deletion im ALAS2-Gen publiziert (betrifft den ersten Schritt der erythropoetischen Hämbiosynthese, [10]). Diese **hypermorphen Mutationen** führen zu einer neuen Protoporphyrin (XLP) mit erhöhter ALAS2-Enzym-Konzentration („gain-of-function mutation“) und sich daraus ergebender Akkumulation von freiem, aber auch zinkgebundenem Protoporphyrin.

#### ► Merke

Bei Protoporphyrin kommt es zu einer massiven Erhöhung von freiem Protoporphyrin im Blut.

### Erythropoetische Harder-Porphyrin

Bei dieser sehr seltenen Erkrankung stagniert die durch die Koproporphyrinogenoxidase katalysierte Umwandlung von Koproporphyrin in Protoporphyrin nach einem Decarboxylierungsschritt. Folglich akkumuliert **tricarboxyliertes Porphyrin** (Harder-Porphyrin) in Erythrozyten und wird vermehrt im Stuhl ausgeschieden. Ursache ist eine spezifische homozygote Mutation oder ein Nullallel im Exon 6 der Koproporphyrinogenoxidase.



**Abb. 2** ▲ Rötlicher, nachdunkelnder Urin bei der Patientin mit schweren Bauchschmerzen, Hyponatriämie (Natriumkonzentration 105 mmol/l) und neuropsychiatrischen Veränderungen im Rahmen einer akuten intermittierenden Porphyrinurie

### Kongenitale erythropoetische Porphyrinurie

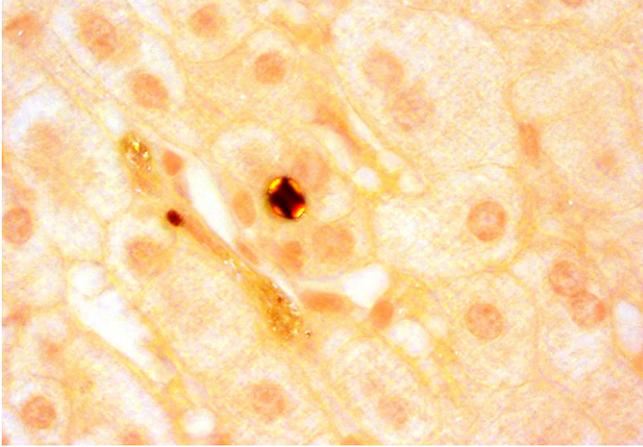
Die kongenitale erythropoetische Porphyrinurie (CEP) oder **M. Günther** wurde nach dem Leipziger Arzt Hans Günther benannt, der diese seltene angeborene Erkrankung 1911 beschrieben hat. Die verfügbare Aktivität bzw. Restmenge des Enzyms „**Uroporphyrinogen-III-Kosynthase**“ (UROS) ist aufgrund von compound-heterozygoten oder homozygoten Genmutation, die die Stabilität des Enzymproteins vermindern und zu dessen rascher Degradation führen, sehr gering. Dies führt infolge spontaner (nichtenzymatischer) Zyklisierung von Hydroxymethylbilan zu Uroporphyrinogen I und damit zu einer Anflutung von Porphyrinogenen der Isomerenreihe I, deren weitere Metabolisierung beim Koproporphyrinogen I in einer Sackgasse endet, da die weitere Umsetzung zu Häm nicht möglich ist. Die Porphyrinogene oxidieren anteilig spontan zu Porphyrinen und akkumulieren ubiquitär (z. B. fluoreszierende Zähne).

### Klinische Zeichen

#### Akute hepatische Porphyrin (AIP, VP, HCP, ALADP)

Akute hepatische Porphyrin manifestieren sich meist nicht vor der Pubertät. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (3–4:1).

**Abdominalschmerzen**, intermittierend und kolikartig, sind ein initiales und häufiges Symptom, gleichzeitig oder später evtl. Rücken-, Extremitätenschmerzen und Parästhesien. Den Schmerzen im mittleren und im unteren Abdomen folgen evtl. Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und eine Ileussyndromatik. Tachykardie, Hypertonie und ein rot nachdunkelnder Urin (Abb. 2) sind wichtige diagnostische Hinweise. Bei Nichterkennen, Fortschreiten oder Verstärkung des Porphyrinprozesses durch inadäquate Maßnahmen (Medikamente, Fehlernährung etc.) und Fehldiagnosen kommt es zur **peripheren motorischen Neuropathie**, die zuerst die Streck-



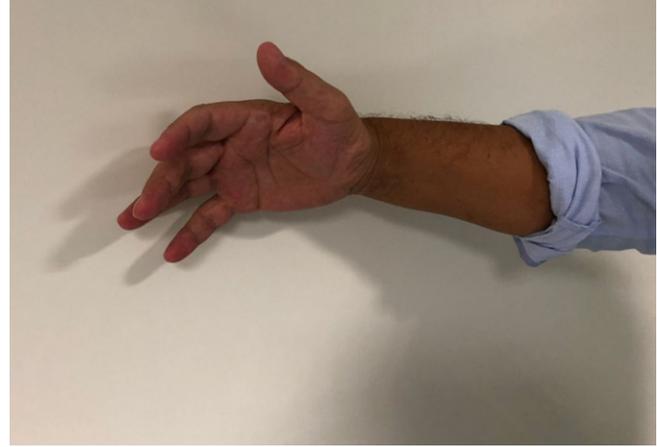
**Abb. 3** ▲ Pathognomonische Protoporphyrinablagerungen in der Leber bei Protoporphyrurie als Malteserkreuze unter polarisiertem Licht. (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. med. J. O. Habeck, ehemaliger Chefarzt des Institutes für Pathologie am Klinikum Chemnitz). 100-fache Vergrößerung

muskulatur an Händen (**Abb. 4**) und Armen befällt. Die Lähmungen können aufsteigen und eine Tetraparese mit Atemlähmung auslösen. Bei einigen Patienten kommt es zu Vigilanzstörungen, Krampfanfällen, Verstimmungs- und/oder Erregungszuständen bis hin zu Halluzinationen. Es gibt Hinweise, dass die Prävalenz akuter Porphyrien bei psychiatrischen Kranken deutlich höher ist. Eine inadäquat hohe ADH-Sekretion (**Schwartz-Bartter-Syndrom**) geht mit einer Hyponatriämie einher, die bei abdominalen Symptomatik für die Diagnose eines akuten hepatischen Porphyriesyndroms wegweisend sein kann. Das Risiko für hepatozelluläre Karzinome sowie hypertensive Nierenschäden ist erhöht.

Bei hereditärer Koproporphyrurie und Porphyria variegata können zudem lichtabhängige Hautsymptome auftreten. Bei Frauen kommt es nicht selten zu **prämenstruellen Manifestationen**. Darüber hinaus gibt es inter- und individuell eine erhebliche Variabilität der Polysymptomatik klinischer Manifestationen. Etwa 8% aller Patienten mit akuten Porphyrien entwickeln rekurrend klinische Manifestationen und auch chronische Symptome. In der EXPLORE-Studie wurde dies prospektiv und multizentrisch erfasst [11]. Nicht selten haben die Patienten täglich Beschwerden und eine geminderte Lebensqualität.

### Porphyria cutanea tarda (PCT, HEP)

Bei der Porphyria cutanea tarda entstehen **Blasen** (**Abb. 5**) und Narben an sonnenlichtexponierten Hautpartien, leichte Verletzbarkeit an den Händen und Hypertrichose im Schläfen- und im Jochbeinbereich sowie periorbital. Bereits ab einer Urinausscheidung von 2 mmol/Tag ist die Leber voll beladen mit Porphyrinen, sodass der Biopsiezylinder unter langwelligem UV-Licht (366 nm) eine leuchtende intensive **Rotfluoreszenz** zeigt (**Abb. 6**). Gelegentlich werden bei Porphyria cutanea tarda fokale echoreiche bzw. echoreich ringförmige Leberveränderungen im Ultraschall gefunden, die sich in der Kontrastmittelsonographie nicht vom umgebenden Lebergewebe demarkieren (**Abb. 7**).



**Abb. 4** ▲ Motorische, axonale Neuropathie der Handstrecker bei einem Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie und über Jahre rekurrenden Attacken

Im Rahmen der Abklärung erhöhter Konzentrationen der Serumaminotransferasen (ALT, AST) können latente PCT-Phasen ohne Hautsymptome erkannt werden.

#### ► Merke

**Im Rahmen der Abklärung erhöhter Konzentrationen der Serumaminotransferasen können latente PCT-Phasen ohne Hautsymptome mithilfe von Sonographie und Analysen der Porphyrine im Urin erkannt werden.**

### Protoporphyrin (EPP, XLP)

Die Lichtdermatose bei Protoporphyrurie tritt meist schon in der Kindheit auf und geht an den exponierten Hautarealen mit Brennen, Jucken, Schmerzen, Erythemen und Ödemen („**Sonnenurtikaria**“) einher. Dieser erythropoetischen, kutanen Phase folgt bei 25% der Betroffenen eine **erythrohepato biliäre Phase**, die bei ca. 10% der Protoporphyruriepatienten zu Leberzirrhose mit Hepatomegalie, Cholestase, Ikterus und abdominalen Schmerzen führt. Aus klinischer Sicht sollte an die Protoporphyrurie bei ungeklärter Cholestase, bei Hepatomegalie und/oder abdominalen Schmerzen gedacht werden.

### Kongenitale erythropoetische Porphyrie

Dominierend ist eine **schwere Fotodermatose** mit Mutilationen bereits im Säuglings- und Kindesalter. Eine Anämie und Splenomegalie entwickeln sich erst später. Porphyrinakkumulation in den Zähnen, die rötlichbraun verfärbt sein können, resultiert in einer „**Erythrodontie**“; die Zähne fluoreszieren im langwelligem UV-Licht leuchtend rot. Es gibt Hinweise, dass die Patienten mit CEP von einer **Eisendepletion** profitieren [12]. Im Hinblick auf Diagnostik und Therapie dieser seltenen Erkrankung wird auf weiterführende Literatur verwiesen.



**Abb. 5** ▲ Blasenbildung an sonnenlichtexponierten Hautarealen (Handrücken) bei Porphyria cutanea tarda



**Abb. 6** ▲ Intensive Rotfluoreszenz abgelagerter Porphyrine im Lebergewebe (Biopsie) unter langwelligem UV-Licht (366 nm)

## Diagnostik

### Akute hepatische Porphyrien

Die klinischen Zeichen akuter hepatischer Porphyrien gehen immer mit erheblich erhöhter Ausscheidung beider Porphyrinvorläufer ALA und PBG sowie der Porphyrine im Urin einher, die in der Remissionsphase abfällt und in den Latenzphasen meist noch signifikant über dem jeweiligen Cut-off-Wert liegt. Die hohe ALA- und PBG-Ausscheidung beruht neben der metabolischen Dysregulation infolge des Hämangels bei AIP auf dem PBGD-Defekt. Diese Enzymreaktion ist physiologisch der sekundär limitierende Schritt („Flaschenhals“) der Porphyrinbiosynthese und führt somit bei HCP und VP zu einer AIP-analogen Exkretionskonstellation. Hohe Metabolitenspiegel ohne klinische Symptome reflektieren eine dekompensierte Latenzphase. Die Betroffenen werden als **symptomfreie Hochausscheider** bezeichnet.



**Abb. 7** ▲ Fokale echoreiche bzw. echoreich ringförmige Leberveränderungen (Pfeile) im Ultraschall bei Porphyria cutanea tarda, die sich in der Kontrastmittelsonographie nicht vom umgebenden Lebergewebe demarkieren

#### ► Merke

Die klinischen Zeichen akuter hepatischer Porphyrien gehen bei unbehandelten Patienten immer mit einer ausgeprägten erhöhten Ausscheidung beider Porphyrinvorläufer (ALA und PBG) sowie der Porphyrine im Urin einher.

**Metabolitenuntersuchungen** des Porphyrinstoffwechsels in Urin und Stuhl sind obligat (Tab. 3). Anhand der Metabolitenausscheidung können die metabolische und klinische Aktivität sowie die Wirksamkeit der Therapie überprüft werden. Möglicherweise korreliert die zeitliche Dynamik/Steilheit der Exkretionsanstiege ( $\Delta c_{\text{Vorläufer}}/\Delta t$ ) besser mit der klinischen Situation und der Symptomausprägung als die absolute Wertelage. Auch in beschwerdefreien Phasen wird eine jährliche **Urinuntersuchung** empfohlen. Der Urin sollte lichtgeschützt (dunkles Röhrchen oder Umwicklung mit Alufolie) transportiert werden. Eine **Kreatininkonzentrationsmessung** im Spontanurin (20 ml) ist ausreichend. Liegt eine mithilfe der Urinanalyse gesicherte akute Porphyrie vor, sollte eine **Stuhluntersuchung** auf Porphyrine zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung der VP bzw. der HCP erfolgen. Die Diagnose einer AIP kann durch eine Aktivitätsbestimmung der PBGD und evtl. eine **molekulargenetische Analyse** bestätigt werden. Da bei biochemisch gesicherter HCP und VP routinetaugliche Enzymtests nicht zur Verfügung stehen, ist ggf. eine molekulargenetische Analyse empfehlenswert. Bei Kenntnis der Mutation des Indexpatienten kann erstgradig Verwandten eine gezielte Genanalyse angeboten werden, um symptomfreie Mutationsträger zu identifizieren und über porphyrieauslösende Situationen zu informieren (Medikamente, Alkohol, Fasten, Rauchen). Bis > 90% der Genträger (in betroffenen Familien bis 77%) bleiben lebenslang symptomfrei.

### Porphyria cutanea tarda (PCT, HEP)

Bei der Porphyria cutanea tarda und der sehr seltenen HEP sind die Konzentrationen der Porphyrine in Urin und Plasma extrem erhöht. Es dominieren die höhercarboxylierten Fraktionen Uro- und Heptacarboxyporphyrin. Der Nachweis von **Isokoproporphyrin** im

Stuhl ist ein pathognomonischer Befund. Bei der HEP zeigen auch die Konzentrationen der **Erythrozytenporphyrine** signifikante Anstiege.

► **Merke**

Bei der Porphyria cutanea tarda und der sehr seltenen HEP sind die Porphyrine im Urin und Plasma extrem erhöht. Es dominieren Uro- und Hep-tacarboxyoporphyrin.

## Erythropoetische Protoporphyrinurie

Die Protoporphyrinurie wird durch erhöhte Konzentrationen von freiem Protoporphyrin (> 4500 nmol/l, Referenzbereich < 89 nmol/l) im antikoagulierten Vollblut (Erythrozyten und Plasma) diagnostiziert. Bei XLP ist zusätzlich der Anteil des zinkgebundene Protoporphyrins (> 25 %) erhöht. Im Verlauf ansteigende erythrozytäre Protoporphyrinkonzentrationen (Gesamtoporphyrin > 25.000 nmol/l; Referenzbereich < 500 nmol/l) und eine Dominanz von **Koproporphyrin isomer I** gegenüber Koproporphyrin isomer III im Urin können prognostisch die Gefahr einer Leberbeteiligung anzeigen.

► **Merke**

Die Protoporphyrinurie wird durch erhöhte Konzentrationen von freiem Protoporphyrin im antikoagulierten Vollblut (Erythrozyten und Plasma) diagnostiziert. Bei XLP ist zusätzlich das zinkgebundene Protoporphyrin IX erhöht.

## Erythropoetische Harder-Porphyrinurie

Diagnostisch wegweisend ist die erhöhte fäkale Exkretion von tri-carboxyliertem Porphyrin (Harder-Porphyrin). Mutationsanalysen im CPOX-Gen bestätigen die Diagnose.

## Differenzialdiagnose

Erhöhte Porphyrinausscheidungen in Urin und Stuhl sowie Protoporphyrinämie gelten als Kennzeichen der Porphyrien, kommen aber häufiger im Kontext anderer Krankheiten vor, die die Häm-biosynthese nur sekundär betreffen. Bei diesen, klinisch symptomfreien, **sekundären Koproporphyrinurien** und Protoporphyrinämien handelt es sich entweder um metabolische Mitreaktionen des Porphyrinstoffwechsels bei einer heterogenen Gruppe von Krankheiten und Syndromen oder (insbesondere bei **Protoporphyrinämien**) um kompensatorische Reaktionen der Erythropoese bei erhöhtem Hämbedarf.

Dazu gehören toxische Leberschäden, Fettleber, Hepatitis, intra- und extrahepatische Cholestasen, Pankreatitis, Eisen- und Bilirubin-stoffwechselstörungen (Dubin-Johnson-, Rotor-, Gilbert-Meulengracht- und Crigler-Najjar-Syndrom), HIV-Infektion, Hämolyse, neoplastische bzw. hämatologische Grunderkrankungen sowie Medikamentennebenwirkungen.

Durch Analysen von Porphyrinvorläufern, Porphyrinen und Enzymen in Urin, Stuhl, Plasma und Heparinblut können im Kontext klinischer Informationen und fachgerechter Interpretation sekundäre Porphyrienurien und Porphyrienämien von Porphyrien differenziert werden [13].

Bei der Bleivergiftung, Tyrosinämie Typ 1 und der ALADP sind die ALA- und weniger die PBG-Spiegel im Urin erhöht (Tab. 1; [14]).

► **Cave**

Erhöhte Porphyrinausscheidungen in Urin und Stuhl sowie Protoporphyrinämie sind typische biochemische Zeichen der Porphyrien, kommen aber häufiger im Kontext anderer Krankheiten vor, die die Häm-biosynthese nur sekundär betreffen.

## Therapie

### Akute hepatische Porphyrien

Die Therapiemöglichkeiten bei akuten hepatischen Porphyrien sind in Tab. 4 zusammengefasst. Die regulatorische Therapie mit **Glucose** und Häm ist pathophysiologisch begründet. Die supprimierende Wirkung von Glucose auf die hepatische ALAS1 und damit auf die Häm-synthese wird über einen hepatischen Rezeptorkoaktivator vermittelt („peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha“, PGC-1 $\alpha$ , [15]). Zeigen AHP-Patienten neurologische Ausfallerscheinungen, ist eine Hämtherapie indiziert. Bei frühzeitiger Gabe von **Hämarginat** kommt es meist innerhalb von 72 h zu einer Besserung [16]. Hämarginat kann allerdings zu **venösen Obliterationen** führen. Alternativ werden deshalb Ports und Shunts angelegt. Die Gefahr, absehbar jeglichen venösen Zugang zu verlieren, und progrediente neurologische Symptome trotz adäquater Therapie sollten die Überprüfung und Verlaufsbeobachtung in einem Porphyriezentrum nach sich ziehen. Die **Lebertransplantation** als Ultima Ratio führt zu einer vollständigen sowie dauerhaften biochemischen und klinischen Remission [17]. Damit wird einerseits die Lokalisation dieser Stoffwechselstörungen in der Leber offenbar und andererseits die Indolenz der medullären Häm-synthese gegenüber diesen Enzymdefekten transparent. Durch die prophylaktische Gabe (sog. Intervalltherapie) von Hämarginat kann eine Verringerung klinischer Manifestationen erreicht werden. Die konsekutive Gabe in kurzen Zeitintervallen (<3 Wochen) wird jedoch zunehmend kritisch bewertet. Im Hämarginat enthaltenes Eisen und toxisch-inflammatorische Nebenwirkungen können zum Wirkverlust führen.

Zur Behandlung der ovulozyklischen Form der akuten intermittierenden Porphyrie mit rekurrenden prämenstruellen Manifestationen werden agonistische **LHRH-Analoga** (LHRH: luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon) mit Erfolg angewandt. Im Tiermodell und in einer klinischen Phase-1-Studie konnte gezeigt werden, dass die Inhibition der hepatischen ALAS1-m-RNA durch monatlich s.c. applizierte Doppelstrang-RNA-Fragmente (**Givosiran**) therapeutisch effektiv ist. Die an Galaktose gekoppelten Doppelstrang-RNA-Fragmente werden über den **Asialoglykoproteinrezeptor** in Hepatozyten aufgenommen und intrazellulär zu Einzelstrang-RNA gespalten (20 Basenpaare Länge), die selektiv an die komplementäre ALAS1-m-RNA binden. Es folgen eine Verminderung der Translation des ALAS1-Proteins und somit Reduzierung der ALAS1-Aktivitätskonzentration. In der ENVISION-Studie wurden 94 symptomatische Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie aus 18 Ländern, prospektiv randomisiert, entweder mit Givosiran, 2,5 mg/kgKG, oder Placebo behandelt [18]. Bei Patienten mit AIP

<b>Tab. 4</b> Therapie des akuten Porphyrisesyndroms
<b>1. Absetzen porphyrinogener Medikamente<sup>a</sup> und intensivmedizinische Überwachung</b>
<b>2. Kalorien:</b> Infusionen 24 kcal/kgKG und Tag (Glucose 4 g/kgKG und Tag, Protein) <i>Cave:</i> Refeeding-Syndrom, zunehmende Hyponatriämie! Serumnatrium, -kalium, -magnesium, -phosphat mindestens täglich überwachen
<b>3. Hämarginat</b> , bei schwerem Verlauf und neurologischer Symptomatik 3 mg/kgKG und Tag (max. 250 mg/Tag) i.v., 30 min über großlumige Vene bzw. ZVK an bis zu 4 aufeinander folgenden Tagen <i>Cave:</i> Hämpräparate sind vasotoxisch und führen zu signifikanten venösen Obliterationen. Viele Zentren empfehlen, Hämpräparate in Humanalbumin (z. B. in 100 ml, 20 %ig) zu lösen. Nachspülen der Vene mit 150 ml physiologischer NaCl-Lösung
<b>4. Weitere Maßnahmen</b> Elektrolyt- und Volumenkontrolle bzw. -ausgleich: Bei Hyponatriämie (< 125 mmol/l): Infusion mit 150 ml einer hyperosmolaren Natriumchloridlösung (3 %ig) über 20 min. Nachfolgend Kontrolle der Serumnatriumkonzentration. Dieser Therapieschritt wird wiederholt, bis ein Anstieg der Serumnatriumkonzentration um 5 mmol/l erreicht ist. Die weitere Infusionstherapie mit isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %ig) unter initial stündlicher Überwachung der Serumnatriumkonzentration. Den Serumnatriumwert in den ersten 24 h nicht über 10 mmol/l erhöhen, in den folgenden Tagen nicht über 8 mmol/l pro Tag Bei Schmerzen Acetylsalicylsäure, Morphinderivate, Gabapentin Bei Tachykardie und Hypertonie Propranolol, Metoprolol, Valsartan Bei Unruhe oder Brechreiz Lorazepam, Chlorpromazin, Chloralhydrat, Ondansetron Bei Ileussyptomatik Neostigmin Bei Atemlähmung assistierte oder kontrollierte Beatmung (evtl. Tracheotomie) Bei Infektionen Penicilline, Cephalosporine, Imipenem, Gentamicin, Amikacin, Vancomycin Bei Paresen sofort physiotherapeutische Maßnahmen
ZVK zentraler Venenkatheter <sup>a</sup> <a href="http://www.drugs-porphyrria.org">www.drugs-porphyrria.org</a>

konnte unter Givosirananwendung ( $n = 46$ ) gegenüber Placebo ( $n = 43$ ) die auf 12 Monate hochgerechnete Häufigkeit von Attacken im Mittel um 74 % reduziert werden (primärer Endpunkt). In der Givosirangruppe konnten ein signifikanter Konzentrationsabfall von ALA, PBG, des täglichen Schmerz-Scores und ein verringerter Bedarf an Hämtherapie gezeigt werden (sekundäre Endpunkte). Im Vergleich zu Placebo wurden vermehrt Hautreaktion am Injektionsort, Exanthem, Übelkeit, Fatigue, renale Nebenwirkungen (7 vs. 15 %) und erhöhte Konzentrationen der Serumaminotransferasen (2 vs. 15 %) beobachtet. Die Behandlung wird insbesondere den Patienten mit AIP mit wiederkehrenden klinischen Manifestationen und chronischen Symptomen gerecht [19].

Die Patienten sollten über Faktoren, die die Erkrankung auslösen, informiert werden (Medikamente, Fasten, Stress, Alkohol, Rauchen). **Internationale Porphyrieausweise** werden über den Hersteller von Hämarginat, Recordati Rare Diseases Orphan Europe, kostenlos zur Verfügung gestellt [18], sollten jedoch nur von einem die Diagnose sichernden, erfahrenen Porphyriezentrum ausgestellt werden, um die Zementierung von Fehldiagnosen zu vermeiden. Prophylaktische Maßnahmen zur Lebensführung sind für den weiteren Verlauf einer AHP entscheidend. Mithilfe einer **kalorienreichen Ernährung** wird die Latenzphase stabilisiert. Die Patienten sollten ggf. Traubenzuckerstücke oder Dextro-Sirup mit sich führen, deren/dessen Einnahme bei beginnenden abdominalen Schmerzen eine kritische Symptomentwicklung verhindern kann.

► **Merke**

- **Treten neurologische Symptome hinzu ist eine Hämtherapie indiziert.**
- **Die Behandlung mit Givosiran erscheint insbesondere bei AHP-Patienten mit wiederkehrenden klinischen Manifestationen und unzureichendem Ansprechen auf Häm indiziert.**

## Porphyria cutanea tarda

Hydroxychloroquintherapie und Eisendepletion via **Aderlass** sind wirksame „First-line“-Maßnahmen bei Porphyria cutanea tarda [20, 21]. Hydroxychloroquin stimuliert die renale Exkretion von Porphyrinen, begleitet von einer Mobilisation aus den peripheren Geweben. Deshalb kommt es innerhalb der ersten 3 Monate zur weiteren Zunahme der Ausscheidung von Porphyrinen im Urin und möglicherweise auch der Lichtempfindlichkeit. Eine Behandlung mit Hydroxychloroquin in niedriger Dosierung gilt als Therapie der Wahl (2-mal/Woche 100 mg). Meist wird nach 3 Monaten eine klinische und nach 6 bis 12 Monaten auch eine biochemische Remission erreicht. Bei PCT und homozygoter Mutation C282Y muss mit Aderlässen wie bei Hämochromatose behandelt werden.

Bei PCT und ausschließlich heterozygoten Mutationen im HFE-Gen (keine Veränderungen in den *TFR2*, *Hämajuvelin*- sowie *Ferroportingenen*) ist die Behandlung mit Hydroxychloroquin ausreichend, da sich keine schwere Eisenüberladung entwickelt. Aderlass und Hydroxychloroquin können kombiniert werden. In einer prospektiven Studie zeigte die Therapie mit Chloroquin vs. Aderlass eine vergleichbare Effektivität. Im Vergleich zu Aderlass waren unter der pharmakologischen Therapie mit Chloroquin ein Jahr nach Therapie die Rezidive erhöht (20 % vs. 36 %). **Alkoholka-renz** bewirkt bereits eine klinische Besserung mit metabolischem Rückgang der Porphyrinakkumulation. Frauen müssen hormonale Kontrazeptiva bzw. eine evtl. Hormonersatztherapie absetzen. Die hoch effektive antivirale Therapie der Hepatitis C führte ebenso zur klinischen und zur biochemischen Remission der PCT.

► **Merke**

**Hydroxychloroquintherapie, Eisendepletion und antivirale Therapie (bei Hepatitis C) sind wirksame „First-line“-Maßnahmen bei Porphyria cutanea tarda.**

## Infobox 1

### Internetadressen

[www.porphyrrie.de](http://www.porphyrrie.de)  
[www.drugs-porphyrria.org](http://www.drugs-porphyrria.org)  
[www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)  
[www.porphyrria-europe.com](http://www.porphyrria-europe.com)

## Erythropoetische Protoporphyrrie

Bei einer Protoporphyrrie ist **adäquater Lichtschutz** unabdingbar. Da eine Empfindlichkeit v. a. auch gegenüber sichtbarem (blauem) Licht besteht, sind herkömmliche Sonnenschutzcremes, die gegen UV-Strahlung (besonders UV-B) schützen, für gewöhnlich unzureichend. Reflektierender Sonnenschutz auf der Basis von Titandioxid oder Zinkoxid schützt sowohl gegen UV-A, UV-B und sichtbares Licht und ist deshalb oft wirkungsvoller. Mitunter helfen diese Präparate nicht oder sie sind unverträglich. Die Lichtempfindlichkeit impliziert die strikte Notwendigkeit einer **Vitamin-D-Überwachung** und -Substitution. Das  $\alpha$ -MSH-Analogon Afamelanotid wird als kleiner Stift alle 3 Monate s.c. implantiert und ist zur Anwendung in Porphyriezentren zugelassen. Nicht wenige Betroffene können durch Afamelanotid erstmalig ein weitgehend unbeeinträchtigtes Leben mit Sonnenlichtexposition führen [22].

Bei ausgeprägter Cholestase und fibrotischem Umbau (Zirrhose) ist eine Lebertransplantation unausweichlich. Plasma- und Erythrozytapherese können toxisches PPIX effektiv entfernen und ggf. die Zeit bis zu einer Lebertransplantation überbrücken. Die erste erfolgreiche Stammzelltransplantation wurde in Schweden durchgeführt. Es gibt Hinweise, dass eine **Eisensubstitution** die Protoporphyrinkonzentrationen verringert und damit die klinischen Zeichen bei XLP dramatisch verbessert [23]. Dies ist pathophysiologisch erwartbar, da die Funktion der Ferrochelatase unbeeinträchtigt ist und das Enzym das kumulierte Protoporphyrin durch Chelatisierung von Eisen oder Zink verbraucht. Obwohl auch bei EPP ein „Eisenmangel“ beobachtet werden kann, kommt es bei einer Eisensubstitution zu einer direkten Induktion der Erythropoese über das geschwindigkeitsbestimmende Enzym (ALAS2) mit erhöhter Protoporphyrinbildung und korrespondierend zunehmender Lichtempfindlichkeit [24].

### ► Merke

**Patienten mit EPP und XLP können durch Afamelanotidanwendung erstmalig ein weitgehend unbeeinträchtigtes Leben mit Sonnenlicht führen.**

### Fazit für die Praxis

- Porphyrien umfassen Stoffwechselkrankheiten der Hämbiosynthese, die durch spezifische biochemische Muster von Porphyrinen und Porphyrinvorläufern in Urin (10 ml Spontanurin sind für die Diagnostik völlig ausreichend), Stuhl und Blut diagnostiziert und differenziert werden.
- Bei unklaren abdominalen und/oder neuropsychiatrischen Symptomen sowie bei einer Fotodermatose sollten Porphyrien grundsätzlich differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

- Die Hyponatriämie ist für akute Porphyrien ein wegweisender Befund. Der Nachweis von erhöhten Konzentrationen der Koproporphyrinen im Urin bei vielen Erkrankungen (sekundäre Koproporphyrinurie) führt häufig zur Fehldiagnose einer „Porphyrie“. Europäisch zertifizierte Porphyriezentren ([porphyria.eu](http://porphyria.eu)) sollten die Diagnose einer Porphyrie grundsätzlich bestätigen.
- Die Behandlungsmöglichkeiten für Porphyrien haben sich in letzter Zeit erheblich erweitert. Neue Therapien ermöglichen die Lichtexposition oder adressieren selektiv dysfunktionelle bzw. dysregulierte Schritte der hepatischen bzw. der erythropoetischen Hämsynthese.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. med. Ulrich Stölzel

Porphyrie Zentrum, Klinikum Chemnitz gGmbH  
Flemmingstr. 2, 09009 Chemnitz, Deutschland  
[dr.stoelzel@porphyrrie.de](mailto:dr.stoelzel@porphyrrie.de)  
[porphyrriezentrum@skc.de](mailto:porphyrriezentrum@skc.de)

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** U. Stölzel: A. Finanzielle Interessen: Honorar für Vorträge: Alnylam Pharma. – Berater und Schulungsreferent: Alnylam Pharma. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leiter, Porphyriezentrum, Klinikum Chemnitz | Mitgliedschaft: Sächsische Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung. T. Stauch: A. Finanzielle Interessen: Kostenerstattung: Fa. Alnylam. – B. Nichtfinanzielle Interessen: klinischer Chemiker, MVZ Labor PD Dr. med. Volkmann und Kollegen GbR, Karlsruhe | Mitgliedschaften: DGKL, GDCh. I. Kubisch: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung durch Alnylam. – Honorar für Beiträge und Vorträge: Alnylam. – Berater: Alnylam. – B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellter Oberarzt, Klinikum Chemnitz | Mitgliedschaft: DGVS.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D (2019) Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology* 157:365–381
2. Doss M (1983) Notate zur Porphyrie. *Dtsch Med Wochenschr* 108:1975–1979
3. Bonkovsky HL, Guo J-T, Hou W, Li T, Narang T, Thapar M (2013) Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Compr Physiol*. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120006>
4. Tschudy DP, Perleth MG, Marver HS, Collins A, Hunter G, Rechcigl M (1965) Acute intermittent porphyria: the first "overproduction disease" localized to a specific enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 53:841–847
5. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL (2017) Porphyria. *N Engl J Med* 377:862–872
6. Phillips JD (2019) Heme biosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab* 128:164–177
7. Stölzel U, Köstler E, Schuppan D, Richter M, Wollina U, Doss MO, Wittekind C, Tannapfel A (2003) Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 139:309–313
8. Stölzel U, Köstler E, Koszka C, Stöffler-Meilicke M, Schuppan D, Somasundaram R, Doss MO, Habermehl KO, Riecken EO (1995) Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. *Hepatology* 21:1500–1503
9. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, Sampietro M, Fracanzani AL, Romano R, Caldarelli R, Marcelli R, Vecchi L, Fiorelli G (1992) Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 16:1322–1326
10. Whatley SD, Ducamp S, Gouya L et al (2008) C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet* 83:408–414
11. Gouya L, Ventura P, Balwani M et al (2019) EXPLORE: a prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.30936>
12. Blouin J-M, Ged C, Lalanne M et al (2020) Iron chelation rescues hemolytic anemia and skin photosensitivity in congenital erythropoietic porphyria. *Blood* 136:2457–2468
13. Nenad B, Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira CR, Vianey-Saban C, van Karnebeek CDM (2021) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases, 2. Aufl. Springer, Cham
14. Doss M, von Tiepermann R, Schneider J, Schmid H (1979) New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. *Klin Wochenschr* 57:1123–1127
15. Handschin C, Lin J, Rhee J, Peyer A-K, Chin S, Wu P-H, Meyer UA, Spiegelman BM (2005) Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1 $\alpha$ . *Cell* 122:505–515
16. Bonkovsky HL, Tschudy DP, Collins A, Doherty J, Bossenmaier I, Cardinal R, Watson CJ (1971) Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:2725–2729
17. Downman JK, Gunson BK, Mirza DF, Badminton MN, Newsome PN (2011) UK experience of liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *J Inher Metab Dis* 34:539–545
18. Balwani M, Sardh E, Ventura P et al (2020) Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 382:2289–2301
19. Stölzel U (2020) RNAi Therapie mit Givosiran für Akut Intermittierende Porphyrie (Phase 3 Studie). *Z Gastroenterol* 58:785–785
20. Kordac V, Semrádová M (1973) Therapy of patients with porphyria cutanea tarda with antimalarials. *Cas Lek Cesk* 112:762–765
21. Ippen H (1977) Treatment of porphyria cutanea tarda by phlebotomy. *Semin Hematol* 14:253–259
22. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE et al (2015) Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med* 373:48–59
23. Landefeld C, Kentouche K, Gruhn B, Stauch T, Rößler S, Schuppan D, Whatley SD, Beck JF, Stölzel U (2016) X-linked protoporphyria: iron supplementation improves protoporphyria overload, liver damage and anaemia. *Br J Haematol* 173:482–484
24. Barman-Aksoezen J, Girelli D, Aurizi C, Schneider-Yin X, Campostrini N, Barbieri L, Minder EI, Biolcati G (2017) Disturbed iron metabolism in erythropoietic protoporphyria and association of GDF15 and gender with disease severity. *J Inher Metab Dis* 40:433–441



## Porphyrien

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-internist](http://www.springermedizin.de/kurse-der-internist)

**? Wo findet die Hämsynthese überwiegend statt?**

- Milz
- Leber
- Nieren
- Knochenmark und Leber
- Darmwand

**? Welcher der folgenden Faktoren prädisponiert am ehesten für eine Porphyria cutanea tarda?**

- Eisen
- Kreatinin
- Nikotin
- O<sub>2</sub>-Mangel
- Zink

**? Mit welcher Infektion ist die Porphyria cutanea tarda häufig assoziiert?**

- Hepatitis-B-Virus
- Hepatitis-C-Virus
- Epstein-Barr-Virus
- Humanes Papillomavirus Typ 6
- Hantavirus

**? Eine 35-jährige Patientin kommt wegen einer akut aufgetretenen Rotfärbung ihres Urins in Ihre Sprechstunde. Außerdem bestehen seit einigen Tagen Bauchschmerzen und Kribbelparästhesien v. a. der Hände. Die Laborbefunde sind bis auf einen Natriumwert von 129 mmol/l unauffällig. Für welche Erkrankung sprechen diese Befunde am ehesten?**

- Erythropoetische Protoporphyrurie
- Erythropoetische Harder-Porphyrurie
- Porphyria cutanea tarda
- Kongenitale erythropoetische Porphyrie
- Akute intermittierende Porphyrie

**? Eine 43-jährige Patientin wird Ihnen mit dem Zufallsbefund einer vergrößerten Leber, die aufgrund von abdominalen Schmerzen aufgefallen war, zugewiesen. Im Rahmen der Laboruntersuchung zeigen sich erhöhte Konzentrationen von Bilirubin und der Cholestaseparameter. In der Sonographie ist eine Splenomegalie auffallend. In der Anamnese gibt die Patientin seit der frühen Kindheit eine ausgeprägte Lichtempfindlichkeit an. Es kommt zu Rötungen und quälenden Schmerzen an lichtexponierten Arealen. Für welche Erkrankung sprechen diese Befunde am ehesten?**

- Erythropoetische Protoporphyrurie
- Hämochromatose
- Porphyria cutanea tarda
- Doss-Porphyrurie
- Akute intermittierende Porphyrie

**? Welche medikamentöse Therapie kommt bei der Porphyria cutanea tarda zum Einsatz?**

- Azathioprin
- Hydroxychloroquin
- Prednisolon
- Mycophenolsäure
- Ciclosporin

**? Welche medikamentöse Therapie kommt bei der akuten intermittierenden Porphyrie zum Einsatz?**

- Givosiran
- Metformin
- Rosuvastatin
- Ursodeoxycholsäure
- Afamelanotid

**? Eine 21-jährige Patientin mit einer bekannten akuten intermittierenden Porphyrie wird mit Schmerzen in den Extremitäten, Halluzinationen, Tetraparese, respiratorischer Insuffizienz und rotem Urin auf eine Intensivstation übernommen. Welche Maßnahme ist eher *nicht* dringlich?**

- Porphyrinanalytik und i.v.-Therapie mit Hämarginat
- Infusionen 24 kcal/kgKG und Tag (Glucose 4 g/kgKG und Tag, Protein)
- Auswahl nichtporphyrinogener Medikamente
- Überwachung der Elektrolyte (Natrium, Kalium, Magnesium, Phosphat)
- Hepatitis-C-Testung

### Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich und der Schweiz:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von

deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin vergibt 0,5 Credits für die zertifizierte Fortbildung in „Der Internist“.

#### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

**?** Ein 55-jähriger Patient mit bekanntem Diabetes Typ 2, Nikotinabusus und regelmäßigem Alkoholkonsum entwickelt erstmalig im Sommerurlaub Blasen, Erosionen und eine vermehrte Hautverletzlichkeit an beiden Handrücken. Im Serum sind Ferritin, Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) um das 3-, 2- bzw. 1,5-Fache oberhalb des Normwertes erhöht. In der Sonographie zeigt sich eine Fettleber mit fokal vermehrten echoreichen Rundherden. Welche Erkrankung kommt sehr wahrscheinlich in Betracht?

- Sonnenlichtallergie
- Neurodermitis
- Porphyrinurie cutanea tarda
- Hämochromatose
- Sarkoidose

**?** Bei einer 32-jährigen Patientin mit schweren kolikartigen Bauchschmerzen wurde eine Choledocholithiasis gefunden und endoskopisch behandelt. In der Notaufnahme wurde initial wegen dunklem Urin eine Porphyriediagnostik veranlasst. Die Konzentrationen der Gesamtporphyrine und des Koproporphyrins waren im Spontanurin (20 ml, auf Kreatinin bezogen) auf das 1,5-Fache des oberen Normwertes erhöht, der Porphobilinogen (PBG)- und der 5-Aminolävulinat (ALA)-Wert normal. Wie würden Sie reagieren?

- Urin über 24 h sammeln und erneut analysieren
- Urinbefunde in 4 Wochen kontrollieren
- Eine Mutationsanalyse auf Vorliegen einer hereditären Koproporphyrinurie veranlassen.
- Die Koproporphyrinurie im Urin bestimmen.
- Den Befund dieser typischen sekundären Porphyrinurie bei Cholestase nicht weiter verfolgen.

Hier steht eine Anzeige.

