

«Foto» – aber ohne «Synthese»: die kutanen Porphyrien

Wenn die Synthese von Häm gestört ist – Teil 1

FRANZISKA WEGMANN UND JASMIN BARMAN-AKSÖZEN

Abb. 1 (links): Häm ist vor allem für seine Funktion bekannt, den Sauerstoff im Gewebe zu verteilen.

Abb. 2: Jede Zelle benötigt Häm als Bestandteil von Hemoproteinen wie dem Cytochrom c, der Katalase oder den Cytochrom P450 Enzymen.



Blut ist rot, weil ihm das eisenhaltige Pigment Häm seine charakteristische Farbe verleiht. Das Eisen sitzt dabei inmitten einer ringförmigen Substanz, des sogenannten Porphyrins. Von seiner Struktur her hat Häm grosse Ähnlichkeit mit Chlorophyll. Beim grünen Pigment der Pflanzen befindet sich in der Mitte allerdings ein Magnesiumion. Chlorophyll verleiht dem Blatt nicht nur seine grüne Farbe, sondern kann wie andere Porphyrine auch die Energie des Sonnenlichts absorbieren. Häm dagegen strahlt aufgenommene Energie als Wärme ab. Dieses interessante evolutionäre Detail hat für eine kleine Gruppe von Personen, bei denen sich aufgrund von verschiedenen Enzymdefekten Porphyrine im Stoffwechsel anreichern, weitreichende Konsequenzen. Häm wird in acht enzymatischen Schritten gebildet. Mutationen in den beteiligten Genen oder Vergiftungen der Enzyme führen zur Akkumulation von verschiedenen Vorläuferstoffen des Häms. Reichern sich dabei Porphyrine an, führt dies zu den sogenannten kutanen Porphyrien: Wie das Chlorophyll, nehmen die Porphyrine die Energie aus dem sichtbaren Anteil im Licht auf. Die absorbierte Energie übertragen sie auf Sauerstoff, wodurch sich Sauerstoffradikale bilden. In den lichtbestrahlten Hautarealen verursacht dies schmerzhafte fototoxische Reaktionen.

In zwei Artikeln möchten wir erst die kutanen und dann die sogenannten akuten Porphyrien sowie kurz ihre Behandlungsmöglichkeiten vorstellen und ein pragmatisches Schema zur Diagnostik empfehlen.

Häm – ein echtes Multitalent

Häm hat als roter Blutfarbstoff Hämoglobin, das heisst gebunden an Globinketten, über die Fachwelt hinaus Popularität erlangt (Abb. 1). Weniger bekannt ist die Rolle von Häm in einer Vielzahl an weiteren unverzichtbaren Stoffwechselfvorgängen in praktisch jeder Zelle des Körpers [1]: Häm ist zum Beispiel ein Cofaktor des Cytochroms c in der Atmungskette der Mitochondrien und Bestandteil der Katalase in den Peroxisomen, die das Zellgift Wasserstoffperoxid (H_2O_2) spaltet. Der grösste Anteil ausserhalb des Blutes, ca. 20%, wird in der Leber gebraucht: Häm ist das aktive Zentrum der Cytochrom-P450-Enzyme, die lipophile Substanzen oxidieren, um sie wasserlöslich zu machen. Auch viele Arzneimittel werden über das Cytochrom-P450-System verändert, je nach Substanz werden sie abgebaut oder durch die Modifikation erst verfügbar gemacht (Abb. 2).

Die Hämsynthese

Als wichtige Substanz wird Häm in jeder Zelle gebildet. Die Synthese läuft in einer eleganten Kette über acht enzymatische Schritte, die teilweise im Mitochondrium und teilweise im Zytoplasma stattfinden [2]: Zunächst wird im Mitochondrium die Aminosäure Glycin mit Succinyl-CoA aus dem Zitratzyklus zu Aminolevulinsäure (ALA) kondensiert. Zwei Moleküle ALA, etwas gegeneinander verschoben und enzymatisch aneinandergesetzt,

ergeben das Pyrrol Porphobilinogen (PBG). Im nächsten Schritt werden vier PBG-Moleküle zu einer Kette aufgereiht. Enzymatisch geschlossen, entsteht ein ringförmiges Tetrapyrrol, das sogenannte Porphyrin. Nun werden nach und nach durch verschiedene Enzyme Seitenketten modifiziert und die fast fertige Vorstufe in das Mitochondrium zurücktransportiert. In einem letzten Schritt setzt das Enzym Ferrochelatase ein zweiwertiges Eisenion in den noch leeren Porphyrin-Ring, das Protoporphyrin, und ein neues Molekül Häm ist entstanden.

Spannendes Detail mit diagnostischer Relevanz: Beim Schließen des Porphyrin-Rings wird enzymatisch das letzte Pyrrol in der Kette (D-Ring) gedreht, wodurch das sogenannte III-Isomer entsteht. Es kommt jedoch auch zu spontanen Ringschlüssen! Die daraus entstehenden I-Isomere sind für die weitere Hämsynthese nicht verwendbar und werden mit dem Urin ausgeschieden.

Porphyrien – wenn die Hämsynthese gestört ist

Für die acht enzymatischen Schritte der Hämsynthese existieren im menschlichen Organismus neun Gene. Für die erste und geschwindigkeitsbestimmende Reaktion gibt es zwei Gene, erstens die ubiquitär in allen Geweben vorkommende Form Aminolävulinatsynthase 1 (ALAS1) und zweitens die nur während der Reifung der Erythrozyten verwendete ALAS2. Die restlichen Gene und Enzyme sind in allen Geweben gleich, sie werden aber zum Teil unterschiedlich reguliert. Bis auf ALAS1, das vermutlich zu wichtig ist, als dass ein Ausfall toleriert werden könnte, hat man bisher in allen Genen Mutationen gefunden, die zu einer Ansammlung von verschiedenen Vorläuferstoffen des Häm führen [3, 4]. Je nach Gen, das betroffen ist, reichen sich dabei andere Zwischenprodukte der Hämsynthese an. Dabei kommt es zu einer Überproduktion: Hauptansatzpunkt für die Regulation ist dabei ALAS1 oder ALAS2 in der Erythropoese, beide Enzyme katalysieren den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt und werden bei einem Mangel an Häm hochreguliert (negatives Feedback). Dieser eigentlich sinnvolle Ansatz – bei mehr Bedarf wird mehr hergestellt – ist leider im Fall von Gendefekten nicht effektiv: Der Flaschenhals in der Synthese besteht ja weiterhin, weswegen sich nicht verwendete Zwischenprodukte anreichern – bei den Porphyrien interessanterweise auch solche, die in der Bildungskette erst nach dem Enzymdefekt anfallen! Bei Störungen von sechs der acht Syntheseschritte häufen sich Porphyrine an, was zu foto-toxischen Reaktionen in Haut und Gewebe führt. Woher kommt diese Lichtempfindlichkeit?



Abb. 3: Porphyrine begegnen uns überall, z.B. als das für die Photosynthese notwendige Chlorophyll.

Sonnencreme nutzlos – Porphyrine absorbieren Energie aus dem sichtbaren Licht!

Porphyrine sind in der Lage, die Energie aus dem sichtbaren Licht aufzunehmen und auf andere Substanzen zu übertragen [1, 5]. Die bekannteste solche Reaktion dürfte die Fotosynthese der Pflanzen sein (Abb. 3): Chlorophyll gibt die absorbierte Lichtenergie in einer komplizierten Kaskade aus kleinen, kontrollierbaren Energiesprüngen an Proteinkomplexe im Chloroplasten ab, wo sie zur Spaltung von Wasser in Sauerstoff und Protonen genutzt wird. Mittels der freigesetzten Protonen wird dann entlang der inneren Membransysteme in den Chloroplasten ein Protonengradient aufgebaut, der die ATP-Synthase antreibt. Die Synthese von energiereichen Molekülen ermöglicht es den Pflanzen, die Energie aus dem Licht chemisch zu speichern. Chlorophyll nimmt dabei nur die Energie aus dem blauen (um 400 nm Wellenlänge) und roten (um 650 nm) Licht auf – grünes Licht (um 500 nm) dagegen wird reflektiert, weshalb Blätter grün erscheinen.

Extrahiert man Chlorophyll und bestrahlt die Lösung mit blauem Licht, fängt sie an, intensiv pink zu leuchten – die absorbierte Lichtenergie wird als Fluoreszenz abgestrahlt. Im Gegensatz zu

Abb. 4: Die Eigenschaft der Porphyrine, Energie aus dem sichtbaren Licht zu absorbieren, sichtbar gemacht: Pinke Fluoreszenz einer Protoporphyrin-Lösung (in 1M HCl) unter Bestrahlung mit einer blauen Lichtquelle.

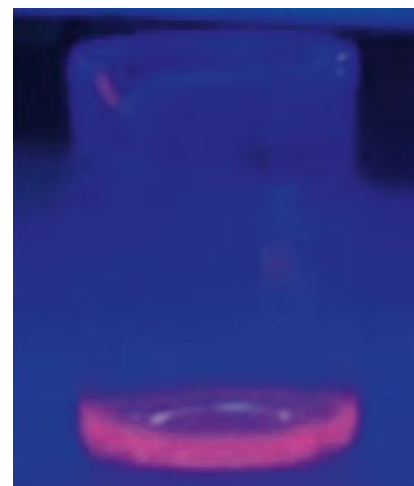


Abb. 5: Porphyrine übertragen die absorbierte Licht-Energie auf Sauerstoff, der dadurch reaktiv wird und das umliegende Gewebe schädigen kann.



Chlorophyll fluoresziert extrahiertes Häm nicht. Verantwortlich dafür sind die sogenannten paramagnetischen Eigenschaften des Metalls. Die eisenfreien Porphyrine hingegen nehmen wie Chlorophyll die Energie des blauen und roten Lichts auf, zusätzlich auch die des grünen und gelben sowie etwas UV-A1. Zumindest in isolierten Lösungen dominiert dabei die Absorption des blauen Lichts, die sogenannte Soret-Bande (Abb. 4). Im Gewebe ist die Situation nicht ganz so eindeutig: Da rotes Licht wesentlich tiefer in die Haut eindringt, könnte es auch für die meisten Schäden verantwortlich sein. Die aufgenommene Energie wird dabei auf Sauerstoff übertragen, der wiederum die Zellmembranen angreift (Abb. 5). Charakteristisch hingegen ist, dass Sonnencreme und andere Massnahmen zum Schutz vor UV-Strahlung nicht vor den Symptomen schützen und auch Licht hinter Fensterscheiben oder aus künstlichen Lichtquellen gefährlich ist: Hauptauslöser ist in jedem Fall das sichtbare, bunte Licht, nicht wie bei Sonnenbrand und Hautkrebs die unsichtbare UV-Strahlung.

Porphyrien können ihre Ursache in der Blutbildung oder in der Leber haben

Je nach mutiertem Gen ist entweder nur die Häm-synthese bei der Blutbildung betroffen oder nur diejenige der Leber. Warum das so ist, wissen selbst die Forscher im Gebiet bisher nicht.

Liegt die Überproduktion von Porphyrinen in der Blutbildung, wird die Porphyrie «erythropoietisch» genannt. Alle drei Gendefekte, die sich auf die Blutbildung auswirken, führen zu extrem schmerzhaften Verbrennungen. Da die Mutationen auch die Fähigkeit, Hämoglobin zu bilden, einschränken, gehen sie mit einer Anämie einher. Die Häm-synthese in der Blutbildung ist ein kontinuierlicher Prozess, entsprechend werden auch

konstant zu viele Vorläuferstoffe gebildet, die nicht weiterverarbeitet werden können: Sobald die Betroffenen dem Licht ausgesetzt sind, entwickeln sie Symptome, schon von Kindheit an.

Stammen die überschüssigen Porphyrine dagegen aus dem zweitwichtigsten Syntheseort, der Leber, bilden sich nach Lichtexposition flüssigkeitsgefüllte Blasen, die leicht einreißen und eine sehr fragile Haut hinterlassen. Diese «hepatischen» Porphyrien werden weiter unterteilt in eine «akute» und eine «nicht akute» Form, was enorme Konsequenzen für die Behandlung hat. Die Differenzierung zu den akuten Porphyrien muss dabei aber biochemisch erfolgen, denn rein von den Hautveränderungen her lassen sich die hepatischen Formen nicht unterscheiden! Abgesehen von den seltenen rezessiven Formen betreffen die hepatischen Porphyrien in der Regel Erwachsene.

Schon als Kinder «Schattenspringer»

Zwei der erythropoietischen Gendefekte führen zum Anstieg des letzten Vorläuferstoffs, Protoporphyrin: Die erythropoietische Protoporphyrin (EPP) und die erst 2008 beschriebene Unterform, die X-chromosomale Protoporphyrin (x-linked erythropoietic protoporphyria [XLEPP]), verursachen innerhalb von Minuten am Licht schmerzhafteste Verbrennungen an allen unbedeckten Hautstellen. Die Verbrennungsschmerzen sind dabei so extrem, dass die Betroffenen sonnige Flächen durch Rennen zum nächsten Schattenfleck überwinden, was sie selbst treffend als «Schattenspringen» bezeichnen [6]. Besonders Kindern werden die Schmerzen häufig nicht geglaubt, denn anfänglich entstehen keine sichtbaren Veränderungen auf der Haut: Die fototoxischen Reaktionen finden tief im Gewebe, in den Hautkapillaren statt, da sich das äusserst schlecht wasserlösliche Protoporphyrin an den Membranen der Endothelzellen anlagert. Bei längerer Bestrahlung werden die Endothelien der Adern dann zerstört, und es kommt zum Austritt von Plasma und Blut in das umliegende Gewebe, was sichtbare Schwellungen und Rötungen verursacht (Abb. 6). Die extremen Schmerzen und Missempfindungen der Nerven halten häufig über mehrere Tage an (Abb. 7). Die bei Kinder- und Hautärzten kaum bekannte Krankheit betrifft ca. eine von 100000 Personen und wird häufig trotz den enormen Einschränkungen im Lebensstil und den extremen Schmerzepisoden erst nach Jahrzehnten diagnostiziert [4]. EPP und XLEPP können nur im Blut nachgewiesen werden. Typischerweise sind in den Erythrozyten freies Protoporphyrin und bei XLEPP noch das Zink-Protoporphyrin massiv erhöht. Im Gegensatz zu den anderen Porphyrien zeigen sich im Urin keine Veränderungen, und man verpasst die Diagnose, falls nur Urin analysiert wird.

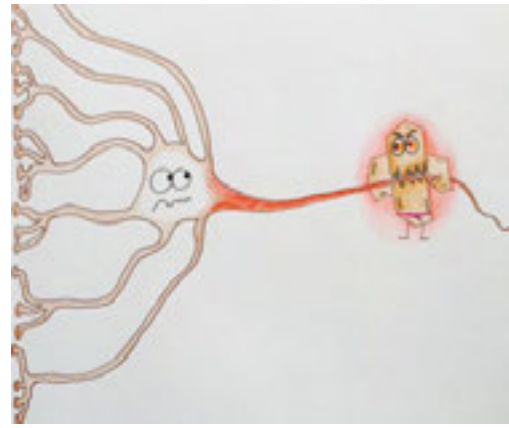


Abb. 6 (links): In den Adern führt dies zu Entzündungen und Schädigung der Endothelzellen.

Abb. 7: Auch die Nerven werden durch die phototoxischen Reaktionen angegriffen, was extreme Schmerzen verursacht.

Sonnencreme ist, wie bei allen Porphyrien, nutzlos. Für erwachsene Patienten ist seit ein paar Jahren eine wirksame Therapie verfügbar: Afamelanotid ist eine stabilere Variante des natürlichen Hormons, das die Melaninbildung induziert. Mit dieser zusätzlichen Pigmentschicht und weiteren entzündungshemmenden Eigenschaften des Hormons schützt die Therapie effektiv vor den Verbrennungen und Schmerzen und ermöglicht es den Patienten, ein annähernd normales Leben zu führen [7]. Die Therapie wurde 2006 weltweit das erste Mal in Zürich am Stadtspital Triemli an fünf Schweizer EPP-Patienten getestet und 2014 in der EU zugelassen! Die dringend benötigten Kinderstudien sind in Vorbereitung.

Roter Urin bei Neugeborenen? Porphyr-Test vor Blaulichtlampe!

Die rezessiv vererbte kongenitale erythropoietische Porphyrrie (CEP, Morbus Günther) kommt nur bei einer von einer Million Personen vor, kann aber sehr schwere Formen annehmen, bei denen es zu dauerhaften Entstellungen durch die fototoxischen Reaktionen und Verbrennungen kommt. Dabei können schon bei Geburt extrem hohe Porphyrin-Werte vorliegen, sodass das Neugeborene konsequent vor Licht geschützt werden muss. Besonders tragisch ist, dass häufig schon bei Geburt eine hämolytische Anämie vorliegt, die zu einer gefährlichen Neugeborenen-Hyperbilirubinämie mit dem Risiko eines Kernikterus führen kann – und die standardmässig mit Fototherapie behandelt wird: Das Neugeborene wird unter eine Lampe mit intensivem blauem Licht gelegt, welches das wasserunlösliche indirekte (unkonjugierte) Bilirubin durch Aufbrechen einer Doppelbindung in eine lösliche Form umwandelt, sodass es über die Nieren ausgeschieden werden kann. Bei CEP hat dies jedoch schwerwiegende Konsequenzen, da das Blaulicht bei einem Säugling mit CEP massive, ausgedehnte Hautverbrennungen mit bleibenden Schäden auslöst [8]. Ein Warnhinweis ist roter Urin in den Windeln. Bei einem solchen Befund empfehlen wir dringend, vor einer Blaulichtbehandlung mit unserem Labor Kontakt

aufzunehmen, damit eine kutane Porphyrrie vorgängig nachgewiesen oder eindeutig ausgeschlossen werden kann. Dazu müssen im Urin die Porphyrine differenziert werden, bei stark erhöhten Werten mit klarer Dominanz des nicht enzymatisch gebildeten Isomers I liegt eine CEP vor, und es sollte eine alternative Behandlung anstatt einer Fototherapie durchgeführt werden. Nicht pathologisch bei den Neugeborenen-Porphyrien ist der Suchtest für akute Porphyrien, bei welchem das PBG gemessen wird: Mit diesem Test verpasst man also die Diagnose, was leider immer wieder vorkommt...

Auch im Erwachsenenalter ist die Behandlung nicht einfach, es existiert keine zugelassene Therapie. Das bei der EPP eingesetzte Afamelanotid könnte helfen, doch bisher müssen die Betroffenen konsequent jegliches sichtbare Licht meiden. In schweren Fällen wird eine allogene Knochenmarktransplantation empfohlen.

Exkurs: Eisenstoffwechsel bei den erythropoietischen Porphyrien

Die Synthese von Häm benötigt Eisen. Eisen in freier Form ist für den Körper toxisch, und seine Aufnahme und Verarbeitung werden engmaschig reguliert und kontrolliert. Bei allen drei erythropoietischen Porphyrien scheinen bestimmte Regulationsmechanismen nicht mehr zu greifen: Bei EPP kann wegen des Enzymdefektes der Ferrochelatase nicht genügend Eisen in den letzte Vorläuferstoff Protoporphyrin eingebaut werden. Das Substrat Protoporphyrin reichert sich an – aber was passiert mit dem Eisen? Es stellt die Forscher vor ein Rätsel: Viele Patienten weisen eine moderat erniedrigte Hämoglobin(Hb)-Konzentration auf sowie eine mikrozytäre und hypochrome Anämie, eine tiefe Transferrinsättigung und tiefes Ferritin (Speichereisen) – alles weist auf einen Eisenmangel hin. Behandelt man die Patienten aber mit Eisen, nimmt zwar das Hb etwas zu, aber es steigen auch die Werte für das Protoporphyrin [9]. Entsprechend nimmt die Lichtempfindlichkeit zu: Die Verfügbarkeit von Eisen regt die Produktion von ALAS2 an, dem geschwindigkeitsbestimmen-

den Enzym der Häm synthese in den Erythrozyten. Die zugrundeliegende Einschränkung in der Verwendung, das heisst der Einbau des Eisens in das Protoporphyrin, bleibt ja aber trotzdem bestehen. Eine weitere Komplikation sind mögliche Leberschäden: Sowohl Protoporphyrin als auch freies Eisen sind toxisch für Leberzellen.

Ganz anders bei der XLEPP: Hier führen Mutationen im Gen zu einer Überaktivität des Enzyms ALAS2. Die Häm synthese ist unkontrolliert angeregt, und das Substrat Eisen wird am Ende der Bildungskette zum begrenzenden Faktor. Substituiert man dagegen Eisen, wird ein Teil des freien Protoporphyrins in Häm umgewandelt. Daher setzt man bei eindeutiger Diagnose bei XLEPP Eisen ein, um die Lichtempfindlichkeit herabzusetzen und die Leber vor zu viel Protoporphyrin zu schützen [10]!

Bei CEP scheint Eisen ähnlich wie bei der EPP eher zu schaden, allerdings ist die Krankheit so selten und der Schweregrad variiert so stark, dass eindeutige Aussagen noch nicht möglich sind [11]. Viele der Patienten leiden jedoch unter einer hämolytischen Anämie.

Hautblasen oder Bauchschmerzen – und manchmal beides: akute Porphyrien

Entstehen nach Lichtexposition der Haut mit Flüssigkeit gefüllte Blasen, die leicht einreissen und eine sehr verletzungsanfällige Haut hinterlassen, kann es sich um eine hepatische Porphyrie handeln, wobei drei verschiedene Porphyrien infrage kommen, die unterschiedlich behandelt werden. Weder über das Aussehen der Blasen noch über ihre Histologie lässt sich allerdings entscheiden, ob es sich dabei um die nicht akute Porphyria cutanea tarda (PCT) handelt oder um eine der beiden akuten Formen Porphyria variegata (PV) oder Hereditäre Koproporphyrinurie (HC). Alle drei Porphyrien können bei Hautsymptomen durch den Nachweis von Porphyrinen im Plasma (s.u. Plasma-Fluoreszenztest) diagnostiziert und damit von anderen Hautkrankheiten mit Hautblasen unterschieden werden. Die Differenzierung der drei Porphyrien kann nur durch weitere biochemische Untersuchungen z.B. der Stuhlporphyrine getroffen werden, was notwendig ist für die korrekte Therapie und zur Vorbeugung von lebensgefährlichen Komplikationen, den sogenannten «Porphyrie-Attacken». Bei den akut-hepatischen Porphyrien entstehen die Symptome nämlich nach der Exposition mit gewissen Triggerfaktoren: Viele der gängigen Medikamente, Schmerzmittel und Anästhetika, aber auch Stress, Fasten, Hormone und weitere, bisher nicht identifizierte Ursachen führen zu einer Überproduktion von Porphyrinen in der Leber. Alle diese Faktoren erhöhen den Bedarf an Häm in der Leber, was die Synthese an-

regt und zu einer lebensbedrohlichen Stoffwechsellage führen kann. Diese äussert sich in massiven, ausstrahlenden Abdominalschmerzen, möglicherweise begleitet von Lähmungen, Veränderungen im Elektrolythaushalt (tiefes Natrium), Herzrasen, Bluthochdruck, massiven Verstopfungen und Zuständen von Verwirrtheit.

Falls die Porphyrie unerkannt bleibt, werden den Betroffenen häufig einfach Schmerzmittel verschrieben, die meist auch über die Leber verstoffwechselt werden und die Krise damit verstärken. Manche Personen entwickeln dabei sowohl Hautblasen als auch einen akuten Schub, andere Patienten zeigen nur die eine oder andere Symptomatik. In allen Fällen müssen die Triggerfaktoren identifiziert und möglichst abgestellt werden.

Bei Hautsymptomen muss auf Lichtschutz geachtet werden, wobei dies an den Händen und im Gesicht schwer umsetzbar ist. Zur Behandlung eines akuten Schubs wird Häm-Arginat verabreicht, das in der Leber die Überproduktion in der Häm synthese rückreguliert. Dieses hat aber auf die Hautsymptomatik keinen Einfluss. Eine Liste mit sicheren Medikamenten wird von unserem Versorgungsnetzwerk Porphyrie zur Verfügung gestellt und regelmässig aktualisiert [12]. Nicht verlässlich sind die Angaben im Arzneimittelkompendium! Um einen akuten Porphyrieschub zu diagnostizieren, reicht ein Test auf ALA und PBG im Spontanurin. Ist PBG mindestens fünffach über dem Referenzwert, handelt es sich um einen Porphyrieschub, sofern die restliche Symptomatik passt und – falls Vorhanden – ein deutlicher Anstieg zu den Vorwerten erkennbar ist. In der asymptomatischen Phase benötigt man mehrere Tests, da sich die biochemischen Veränderungen wieder komplett zurückbilden können. In der Regel treten die Symptome erst im Erwachsenenalter auf. Die akuten Porphyrien werden im zweiten Teil der Serie vertieft behandelt.

Mit Aderlass und Malariamittel gegen die nicht akute Porphyria cutanea tarda

Auch bei der nicht akuten Form Porphyria cutanea tarda (PCT) findet die Überproduktion der Porphyrine in der Leber statt – allerdings ist nur die Haut betroffen, und Auslöser und Behandlung sind völlig anders als bei den akuten Porphyrien: PCT kann durch Genmutationen ererbt oder durch Leberschäden oder Vergiftung des Enzyms erworben werden. Eine grosse Rolle spielen Infektionen mit Hepatitis-Viren oder übermässiger Alkoholkonsum und, bei den Frauen, Östrogen-Hormonersatzbehandlungen in der Menopause. Aber auch die genetische Eisenspeicherkrankheit Hämochromatose kann über die unkontrollierte Einlagerung von Eisen in der Leber zur Hemmung des Enzyms Uroporphyrinogen Decarboxylase führen. Der typische PCT-Patient ist daher schon

älter, männlich und bringt Leberschäden mit. In der letzten Zeit tritt aber eine weitere Gruppe in Erscheinung: Junge, ansonsten gesunde Frauen entwickeln plötzlich Blasen und fragile Haut an sonnenexponierten Arealen. Ursache sind meist Eiseninfusionen, die neuerdings oft unkritisch und ohne Kontrolle des Eisenstoffwechsels zum Teil über Monate hinweg verabreicht werden. Wir haben bei solchen Patientinnen schon Ferritinwerte von über 800 µg/l gemessen, der Referenzbereich liegt bei 130–150 µg/l! Die Therapie der PCT wirkt mittelalterlich, ist aber so effektiv, dass sich die meisten Symptome innerhalb von Monaten vollständig zurückbilden: Mittels Aderlässen wird der Leber so lange Eisen entzogen, bis die Speicher sich normalisiert haben und die Porphyrie abklingt. In Fällen, in denen kein Aderlass angewandt werden kann, wird mittels gering dosierten Chloroquins, das eigentlich ein Malariamittel ist, die Ausscheidung der Porphyrine aus der Leber gefördert. Eine PCT lässt sich über das Muster der Ausscheidung im Stuhl feststellen, bei dem ein typisches Isokoproporphyrin-Signal zu sehen ist, zusammen mit der Differenzierung der Porphyrine im Urin und einem Plasma-Fluoreszenzscan (s.u.).

Viele kutane Porphyrien – ein Suchtest: der Plasma-Fluoreszenzscan

Alle Porphyrine reagieren auf sichtbares, blaues Licht der Wellenlänge 410 nm. Diese Eigenschaft machen wir uns beim Suchtest auf kutane Porphyrien zunutze: Zum Beweis oder Ausschluss einer symptomatischen kutanen Porphyrie regen wir Blutplasma mit blauem Licht der Wellenlänge 410 nm an. Nur Porphyrine weisen bei dieser Wellenlänge eine charakteristische pinke, im Spektrofotometer nachweisbare Fluoreszenz auf: Bei einem positiven Befund liegt mit Sicherheit eine kutane Porphyrie vor.

Präanalytisch ist zu beachten, dass die Probe lichtgeschützt sein muss und hämolytische Proben falsch negative Resultate verursachen, da Hämoglobin die Fluoreszenz der Porphyrine schluckt (quenching). Bei einem positiven Befund kann anhand des Maximums der Fluoreszenzemission (peak) schon eine grobe Einteilung der kutanen Porphyrien vorgenommen werden: Bei einem peak um die 634 nm liegt eine EPP oder XLEPP vor, und bei einem peak von 625 nm haben wir es mit der akut-hepatischen PV zu tun. Bei Emissionsmaxima um die 620 nm muss mittels Differenzierung der Stuhl- und/oder Urinporphyrine unterschieden werden, um welche Porphyrie es sich handelt. Alle positiven Befunde sollten mit einer weiteren Methode differenziert und bestätigt werden.

Um bei Abdominalschmerzen einen akuten Porphyrieschub zu diagnostizieren, reicht ein Test

auf Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) im Spontanurin. Immer nützlich für die Interpretation sind Angaben zur Klinik, zusammen mit den Ärzten kann so eine kosten- und zeiteffiziente Abklärungsstrategie festgelegt werden.

Faustregeln Abklärung auf Porphyrie

1. Kutane Symptome: Plasma-Fluoreszenzscan
2. Abdominalschmerzen: im Spontanurin ALA und PBG messen
3. Asymptomatische Phase: für die beste Abklärungsstrategie Spezialisten kontaktieren
4. Roter Urin bei Säuglingen: Achtung, Porphyrine im Urin, Spezialisten kontaktieren

Popularisierung der Porphyrien: Häm O`Globin und Chlor O`Phyllis helfen aus

Als seltene Krankheiten werden die Porphyrien häufig übersehen oder unterschätzt: Nicht selten kommen die Diagnosen zustande, weil die Betroffenen oder jemand aus ihrem privaten Umfeld eine Beschreibung der Krankheit im Internet oder in anderen Medien sieht. Mit den Figuren Häm O`Globin und Chlor O`Phyllis sowie weiteren «Verwandten» versuchen wir, die Porphyrien einem breiteren Publikum bekannt zu machen und ihnen auch in der Fachwelt ein Gesicht zu geben.

Referenzen

1. Milgrom, Lionel R.: «The Colours of Life. An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds». Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford (1997).
2. Lehninger, Albert L.: «Biochemie. Lehninger Biochemie». Springer Lehrbuch, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 3. Auflage (2001).
3. Minder, Elisabeth I.: «Porphyrien – Diagnose und Therapie». SULM (2010) http://usml.ch/pipette_magazin/files/pipette/2010-01/2010-01-097.PDF (Zugriff 13. Juni 2017)
4. Schneider-Yin, Xiaoye et al.: «Porphyria in Switzerland, 15 years experience». *Swiss medical weekly* 139.13 (2009): 198.
5. Reece, J. B., et al.: «Campbell biology». Boston: Pearson (2011): 379.
6. Rufener, Elisabeth A.: «Schattenspringen: Krankheitsanpassung bei Menschen mit einer erythropoetischen Protoporphyrurie». Dissertation von Elisabeth Anna Rufener (1990), Zentralstelle der Studentenschaft.
7. Langendonk, Janneke G., et al.: «Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria.» *New England Journal of Medicine* 373.1 (2015): 48–59.
8. Minder, Elisabeth I.: «Porphyrien im Kindesalter.» *Pædiatrica* 21.5 (2010): 60–62.
9. Barman-Aksözen, Jasmin, et al.: «In ferrochelatase-deficient protoporphyria patients, ALAS2 expression is enhanced and erythrocytic protoporphyrin concent-

ration correlates with iron availability». *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 54.1 (2015): 71–77.

10. Landefeld, Christoph, et al.: «X-linked protoporphyria: Iron supplementation improves protoporphyrin overload, liver damage and anaemia». *British journal of haematology* (2015).
11. Egan, Daniel N., et al.: «Inducing iron deficiency improves erythropoiesis and photosensitivity in congenital erythropoietic porphyria». *Blood* 126.2 (2015): 257–261.
12. Prof. Dr. med. Elisabeth I. Minder und Dr. Michèle Nydegger: «Merkblatt Arzneimittel bei akuten Porphyrien». Aktuelle Version abrufbar unter: http://www.porphyrria.ch/de_formulare.html

ÜBER DIE AUTOREN

Franziska Wegmann (a)
Jasmin Barman-Aksözen (a, b)

a = Stadtspital Triemli Zürich, Institut für Labormedizin, Klinische Chemie und ProRaris Best Practice Beispiel Versorgungsnetzwerk für Porphyrie

b = Schweizerische Gesellschaft für Porphyrie