

Basisdiagnostik der Porphyrien

Seltene Erkrankungen, die jahrelang übersehen werden können

Klinischer Hintergrund

Porphyrien sind Störungen eines zentralen Stoffwechselwegs, der Häm-Biosynthese. Da Häm nicht nur zum Sauerstofftransport in den Erythrozyten, sondern auch als prosthetische Gruppe in zahlreichen Enzymen benötigt wird, sind alle Zellen in der Lage, diesen Stoffwechselweg durchzuführen. Der quantitative und zeitliche Häm-Bedarf ist in den einzelnen Geweben sehr unterschiedlich, wobei er im Knochenmark und in der Leber besonders hoch ist. Dies setzt, bei einem in den Grundzügen identischen biochemischen Pfad, unterschiedliche regulatorische Prinzipien und Mechanismen voraus. Im Knochenmark erfolgt die Regulation hauptsächlich im Sinne einer Induktion durch Eisen und Erythropoetin. In der Leber hingegen wirkt das Endprodukt Häm inhibierend auf das erste Enzym der Synthesekette und drosselt bzw. stoppt damit seine eigene Produktion. Somit wird verständlich, dass Porphyrien sowohl als primär erythropoetische wie auch als primär hepatische Störungen in Erscheinung treten und in besonderen Fällen auch beide Organsysteme (u. ggf. weitere) gleichzeitig betreffen können. Hierin liegt ein wesentlicher Grund für die Vielfalt in der klinischen Ausprägung dieser Stoffwechselstörungen, die andere Erkrankungen imitieren können und dadurch die Diagnose erschweren bzw. verzögern. Entscheidend für die Diagnose ist die systematische Mitberücksichtigung (siehe Kasten) der Erkrankungsgruppe, die aufgrund ihrer Seltenheit (siehe Prävalenz unten) oft aus dem Blickfeld rückt. Zusätzlich erschwert wird die Diagnose durch die Gegebenheit, dass hepatische Porphyrien nach der Selbstregulierung des Stoffwechsels in eine kompensierte Latenzphase übergehen und oft erst zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit einer Porphyrie erwogen wird. Selbst die Veranlassung adäquater Laboranalysen führt dann aufgrund deutlich verminderter Sensitivität nicht selten zum Übersehen einer vorliegenden Erkrankung.

Die klinischen Symptome einer Porphyrie ergeben sich durch die Akkumulation potenziell toxischer Zwischenprodukte des Stoffwechsels und möglicherweise auch durch einen Mangel an Häm in den Zielorga-

Öfter mal dran denken

Patienten mit Porphyrie haben evtl. eine jahrelange Odyssee bei Ärzten zahlreicher Fachrichtungen (z. B. Chirurgie, Psychiatrie, Innere Medizin, Psychosomatik, Dermatologie eventuell mit zahlreichen frustrierten Therapieversuchen einschließlich Operationen hinter sich, bis die Erkrankung erkannt wird, und demzufolge therapiert werden kann bzw. auslösende Faktoren vermieden werden können.

nen. Da Porphyrine Lichtenergie absorbieren und für chemische Folgereaktionen (Radikalbildung) nutzbar machen können, verursachen sie im Rahmen ihrer möglichen Ablagerung in der Haut z. T. lichtabhängige Symptome unterschiedlichster Ausprägung. Derartige Beschwerden sind jedoch bei akuten hepatischen Porphyrien nicht obligat.

Die meisten Porphyrien sind genetisch bedingte Erkrankungen, die, mit einer Ausnahme, autosomal vererbt werden. Alle Modi kommen vor: dominant, Polymorphismus-assoziiert und rezessiv. Es gibt jedoch auch erworbene und exogen-toxisch bedingte Porphyrinstoffwechselstörungen (z. B. bei Schwermetall-Intoxikation). Die Prävalenz akuter hepatischer Porphyrien liegt bei ca. 1:12.500, bei chronischer hepatischer Porphyrie kann von etwa 1:3.000 ausgegangen werden. Die erythropoetische Protoporphyrinose betrifft ca. einen von 120.000 Menschen.

**Deutsches Kompetenz-Zentrum für
Porphyriediagnostik und Konsultation**
MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Dr. Thomas Stauch EuSpLM/EurClinChem
Gerwigstraße 67 | D-76131 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-165



Für hepatische Porphyrrien stehen effiziente Behandlungsprotokolle zur Verfügung, die, neben einfach umzusetzenden Vorsorgemaßnahmen, den Betroffenen eine gute Lebensqualität und eine weitgehend normale Lebenserwartung ermöglichen. Auch bei den erythropoetischen Porphyrriefformen gibt es neben Lichtschutzmaßnahmen ergänzende therapeutische Optionen zur Verbesserung der Lebensqualität.

Eine dauerhafte Heilung ist aufgrund der genetischen Grundlage der Erkrankung schwierig, kann jedoch durch allogene Organtransplantationen (Leber, Knochenmark) erreicht werden. Diese Maßnahmen werden jedoch nur sehr selten notwendig.

Anhand der klinischen Symptome kann unter Mitberücksichtigung des Patientenalters bei Erstmanifestation, der Randbedingungen hinsichtlich der Lebensumstände (Auslöser eruierbar?) sowie der Individual- und Familienanamnese eine erste Verdachtsdiagnose erstellt werden, die die Grundlage für das labor diagnostische Vorgehen bildet.

In vielen Fällen empfiehlt sich dennoch zunächst ein Screening, für das zwei verschiedenen Materialien (Urin und Serum/Plasma) des Patienten zur Verfügung stehen sollten. Diesem Screening kann im Bedarfsfall eine stufendiagnostische Differenzierung folgen, die auch die Untersuchung von Stuhl und Heparinblut einschließt (siehe Laborpfad).

Das in der Limbach Gruppe angesiedelte „Deutsche Kompetenz-Zentrum für Porphyriediagnostik und Konsultation“ am MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR (Karlsruhe) bietet hierzu ein umfassendes Spektrum an labor diagnostischen Leistungen.

Labordiagnostik

Das Screening bei Verdacht auf Porphyrie sollte, sofern verfügbar, immer einen Fluoreszenz-Scan (Porphyriediagnostik) im Serum oder Plasma einbeziehen, da dieser Test, obwohl weitgehend unspezifisch im Hinblick auf die Art der Porphyrie, jede klinisch symptomatische Porphyrie anzeigt.

Das weitere Vorgehen kann ggf. im Hinblick auf den klinischen Verdacht spezifiziert werden. Basierend auf den Symptomen ist zusätzlich zum Fluoreszenz-Scan (Porphyriediagnostik) auch die folgende Eingangsdagnostik empfohlen.

- Gastrointestinale Beschwerden, neurologische Symptome, Tachykardie ▶ Bestimmung der Porphyrinvorläufer 5-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin
- Lichtabhängige, kutane Symptome oder kutane Schmerzempfindung ▶ Bestimmung der Gesamtporphyrine im Urin, Analyse von Protoporphyrin (freies) und Zink-Protoporphyrin im Blut

- Zusammentreffen der unter 1. und 2. angeführten Symptome ▶ Komplettes Screening in Urin (5-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen, Gesamtporphyrine), Stuhl (Gesamtporphyrine) und Blut (freies und Zink-Protoporphyrin)

Indikation

Alle akuten abdominalen Schmerzsyndrome, die keine plausible Ursache haben und evtl. von einer nicht anderweitig erklärbaren Hyponatriämie begleitet werden, sollten eine porphyriediagnostische Abklärung nach sich ziehen. Dies gilt ganz besonders dann, wenn zusätzlich neurologische Symptome (myalgiforme Beschwerden, Parästhesien, Paresen) und/oder kardiologische Auffälligkeiten (Tachykardie, Extrasystolen, instabiler Bluthochdruck o. Ä.) auftreten.

Auch kutane Beschwerden und Symptome, bei denen eine Lichtabhängigkeit belegbar ist, können durch eine Porphyrie verursacht sein und dementsprechend diagnostiziert werden.

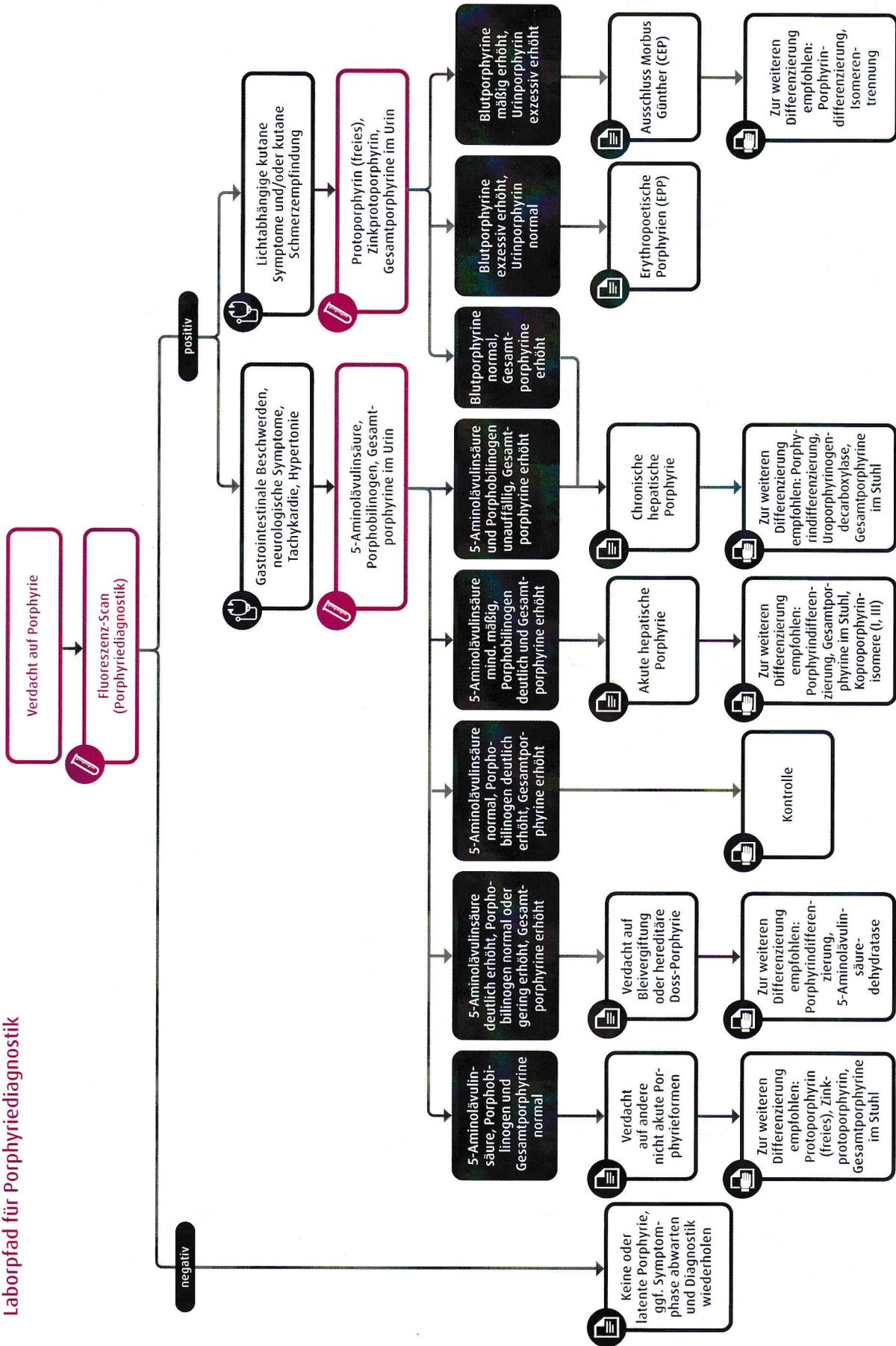
Ansonsten ist das klinische Bild der Porphyrrien äußerst vielfältig, sodass sich kaum klare Indikationen aufzeigen lassen und nur die Empfehlung verbleiben kann, bei allen längerfristig ungeklärten Symptomenkomplexen und Syndromen mit Beteiligung von Leber, blutbildendem System und/oder Haut sowie neurologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten ein Porphyriescreening zu beauftragen. Da Porphyrrien in der Mehrzahl genetisch bedingte Störungen sind, liegt ein wesentliches Augenmerk auch auf der Familienanamnese der potenziell Betroffenen.

Befundbewertung

Anamnestic Angaben und insbesondere die Information, ob zum Zeitpunkt der Probengewinnung porphyrieverdächtige Symptome bestanden, sowie, falls verfügbar, laborchemische Daten (Leberwerte, Elektrolyte, hämatologische Parameter, Kenngrößen des Eisenstoffwechsels u. a.) sind hilfreich und wichtig, da nur mit Hilfe dieser Informationen die Bedeutung geringgradiger oder uncharakteristisch erscheinender Veränderungen zuverlässig eingeordnet werden kann. Hierfür stehen spezielle porphyriediagnostische Anforderungsbelege zur Verfügung.

Bei Vorliegen von gastrointestinalen Beschwerden, neurologischen Symptomen und/oder Tachykardie kommt dem spezifischen Nachweis der Porphyrinvorläufer 5-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen eine für die Differenzialdiagnose wichtige Rolle zu. Liegt die 5-Aminolävulinsäure deutlich erhöht vor, während Porphobilinogen normal oder nur leicht erhöht ist, kann dies entweder auf eine Bleivergiftung oder eine hereditäre Doss-Porphyrie hinweisen.

Labortfad für Porphyriediagnostik



Labordiagnostik

Labordiagnostische Aussage

Symptome

Empfehlung

Allgemein kommt dem Fluoreszenz-Scan für die erste Diagnosestellung eine hohe Bedeutung zu. Ist dieser negativ und der spezifische Nachweis von Porphyrinen positiv, sollte eine Kontrollmessung erfolgen. Bei positivem Fluoreszenz-Scan, jedoch negativem spezifischem Nachweis spricht dies für das Vorliegen weiterer (nicht akuter) Porphyriformen. Sind sowohl der Fluoreszenz-Scan als auch der spezifische Nachweis positiv, sollte eine Porphyrindifferenzierung im Stuhl und Urin und die Analyse von Koproporphyrinisomeren im Stuhl durchgeführt werden.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen und des damit verbundenen, häufig geringen Erfahrungshorizonts ist die Interpretation laborchemischer Messergebnisse Aufgabe des durchführenden Labors.

Generell erfolgt eine ausführliche Kommentierung der entsprechenden Befunde basierend auf den labordiagnostischen Ergebnissen und dem angegebenen klinischen Kontext sowie, bei Bedarf, die Ausstellung entsprechender Notfallausweise. Bei einer Diagnosestellung wird Informationsmaterial für Ärzte und Patienten mitversendet.

Cave:

Porphyrinurie ist nicht gleichzusetzen mit Porphyrie!
Zahlreiche Grunderkrankungen/Störungen verursachen sekundäre Veränderungen im Porphyrinstoffwechsel, denen kein eigenständiger klinischer Krankheitswert zukommt.

Präanalytik

Aufgrund des möglichen Abbaus der Porphyrine sollen alle Materialien lichtgeschützt eingeschickt werden. Für die Eingangsdagnostik empfiehlt es sich, 2 ml Serum oder (Heparin-/EDTA-) Plasma und 10 ml Sammelurin (24 Std.) oder Spontanurin einzusenden. Zur weiteren Differenzierung wird der Nachweis aus 10 ml Sammelurin (24 Std.) oder Spontanurin und einer Stuhlprobe empfohlen. Eine Asservierung der Proben ist für 3 Tage bei 2–8°C möglich. Das Tieffrieren von Urin, Stuhl und Serum/Plasma ist problemlos möglich. Der Probenversand selbst kann jedoch ungekühlt erfolgen.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterialien	Urin, Stuhl, Serum/Plasma, Heparinblut (alle Materialien lichtgeschützt)				
Probentransport	Standardtransport				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Fluoreszenz-Scan (Porphyriediagnostik)	32246	€ 10,20	4121	€ 14,57	€ 16,75
Porphobilinogen	32303	€ 23,40	4124	€ 33,22	€ 38,20
Protoporphyrin (freies)*	32291	€ 29,60	4125	€ 33,22	€ 38,20
Zinkprotoporphyrin*	32291	€ 29,60	4125	€ 33,22	€ 38,20
Gesamtporphyrine	32302	€ 15,40	4121	€ 14,57	€ 16,75
Porphyridifferenzierung	32291	€ 29,60	4125	€ 33,22	€ 38,20
Koproporphyrinisomere (I, III)	32291	€ 29,60	4125	€ 33,22	€ 38,20
Budgetbefreiungsziffer	keine				

* werden bei gemeinsamer Bestimmung nur einmal abgerechnet

Literatur:

1. Thomas L: Porphyrine. In: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose, TH-Books, 8. Auflage. 798–810 (2012).
2. Stölzel U, Stauch T, Doss MO: Akute Porphyrien. In: Vom Dahl S et al. (Hrsg): Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen, Springer: 461–468 (2014).
3. Stölzel U, Stauch T, Doss MO: Heme Synthesis Defects and Porphyrias. In: Blau N, Duran M, Gibson KM et al. (Hrsg): Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases, Springer: 541–554 (2014).
4. Stölzel U, Stauch T, Doss MO: Porphyrien. Internist (Berl). 51(12): 1525–1533 (2010).
5. Puy H, Gouya L, Deybach JC: Porphyrias. Lancet 375: 924–937 (2010).

Stand: März/2017

Ihr Ansprechpartner:
Dr. rer.nat. Thomas Stauch
Klinische Chemie Spezial
E-Mail: t.stauch@laborvolkmann.de
Telefon: +49 721 85000165

