

Porphyrien im Kindesalter

Elisabeth Minder, Zürich

Einführung

Porphyrien sind eine Gruppe von Stoffwechselkrankheiten, die durch enzymatische Defekte in der Hämbiosynthese entstehen. Sie sind in der Schweiz durchaus vorhanden, wie eine kürzliche Zusammenstellung zeigte¹⁾. Die meisten von ihnen sind bedingt durch autosomal dominante Gendefekte (Abb. 1)^{2), 3)}. Diese heterozygoten Gendefekte führen meist nur zur Krankheit, wenn zusätzliche Auslösefaktoren hinzukommen. Diese Auslösefaktoren finden wir vor allem im frühen und späteren Erwachsenenalter. Im Kindesalter dagegen kommen vorwiegend rezessive Formen vor, die entsprechend vermehrt schwere Krankheitsbilder verursachen, jedoch seltener sind.

Die Porphyrien sind gekennzeichnet durch zwei Hauptsymptome, Abdominalkoliken und Lichtempfindliche Haut: Bei den akuten Porphyrien stehen Abdominalkoliken im Vordergrund. Sie entstehen auf der Basis einer neurotoxischen Schädigung. Obwohl die Ursache der Neurotoxizität nicht endgültig geklärt wurde, könnte es sich um eine Schädigung

durch Aminolävulinsäure handeln oder durch einen Mangel am Endprodukt Häm.

Bei den cutanen Porphyrien entsteht eine Photosensibilisierung bedingt durch die Akkumulation der Porphyrinintermediäre in der Haut. Klinisch können zwei verschiedene Hautkrankheiten auftreten: einerseits eine Blasenbildung und andererseits eine akute phototoxische Reaktion mit Schmerzen, Ödemen, Petechien und Läsionen. Letzteres kennzeichnet die häufigste Porphyrie im Kindesalter, die erythropoietische Protoporphyririe. Im Folgenden werden die Porphyrien in Reihenfolge ihres häufigsten Erstmanifestationsalters dargestellt.

Porphyrien bei Neugeborenen

Porphyrien, die sich perinatal manifestieren, gehören zu den schwersten Porphyriefformen. Die häufigste dieser Formen ist die congenitale erythropoietische Porphyrie (CEP). Seltener aber klinisch identisch ist die hepato-erythropoietische Porphyrie. Das Krankheitsbild beider Porphyrien ist gekennzeichnet durch Hämolyse, die bereits intrauterin zu einer schweren, transfusions-



Abbildung 2: Ein Neugeborenes mit CEP, rotem Urin und einer Anämie, die eine intrauterine Transfusion benötigte. Bei negativem «Porphyrie-Schnelltest» wurde die postnatale Hyperbilirubinämie mit Phototherapie behandelt, was schwere Verbrennungen nach sich zog.

bedürftigen Anämie führen können. In der frühen postnatalen Phase kommt es zur Hyperbilirubinämie und das Kind scheidet im Allgemeinen einen rötlich oder rötlich-braunen Urin aus, bedingt durch die extrem hohen Konzentrationen von Porphyrinen. Wegen der Hyperbilirubinämie besteht das Risiko, dass diese Kinder durch Phototherapie behandelt werden, die zu schwersten Verbrennungen (Abb. 2) mit Todesfolge oder nachfolgend ausgedehnten Narbenbildungen und Kontrakturen führen kann. Bei der Trias roter oder dunkler Urin, Hyperbilirubinämie und eventuell Hämolyse sollte bis zum Ausschluss einer CEP oder verwandten neonatalen Porphyrie eine Phototherapie vermieden werden. Für den Nachweis oder Ausschluss dieser Porphyrien reicht ein Porphyrie-Schnelltest oder Porphyriescreening nicht aus, sondern Urin, Erythrozyten und Stuhl sollten durch ein in Porphyrie-Diagnostik erfahrendes Labor analysiert werden, das auch über die Fragestellung orientiert wurde. Erfahrene Porphyrielaboratorien finden sich unter www.porphyria-europe.org.

Die wichtigste Massnahme bei diesen Kindern ist der Lichtschutz, Sonnenlicht selbst durch die Fensterscheibe und Operations-

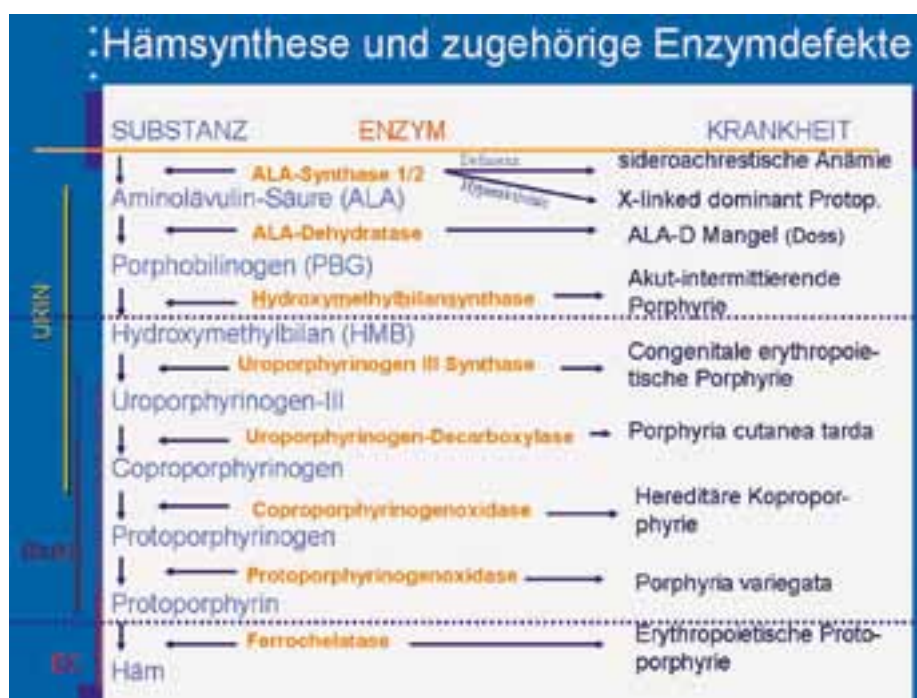


Abbildung 1: Hämbiosynthese und zugehörige Porphyrien



Abbildung 3: Phototoxische Attacke bei erythropoietische Protoporphyririe

lampen können schädlich sein. Da diese schweren, neonatal auftretenden Porphyrien längerfristig zu chronischen Hautulcera und schweren bis schwersten Mutilationen besonders der Finger, der Nase und der Ohren führen, werden diese Kinder heute meist früh durch Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation behandelt. Dies führt zu einer vollständigen Heilung der congenitalen erythropoietischen Porphyrie. Die publizierten Erfahrungen sind vergleichsweise gut mit einem Todesfall auf 6 Transplantationen. Die Porphyrinsynthesestörung scheint neben der hämolytischen Anämie und der exzessiven Porphyrin-Synthese im Knochenmark und der dadurch bedingten Phototoxizität keine weiteren Symptome oder Schäden zu bewirken.

Die Prävalenz der CEP beträgt rund einen Fall auf 3 Mio. Einwohner in Grossbritannien. In der Schweiz dürfte die Prävalenz höher sein, da der Autorin mindestens sechs Fälle von CEP in der Schweiz bekannt sind. Allerdings handelt es sich bei zwei Betroffenen glücklicherweise um leichtere Krankheitsbilder, die erst im späteren Lebensalter aufgetreten sind.

Die bereits erwähnte hepato-erythropoietische Porphyrie (HEP), das heisst die homozygote Form der Porphyria cutanea tarda (PCT), ist klinisch und in der Behandlung identisch. Die beiden Krankheitsbilder können nur biochemisch und enzymatisch differenziert werden.

Familienanamnese: Heterozygote Genträger für CEP sind klinisch und biochemisch gesund. Bei der HEP kann eine familiäre Belastung mit PCT bekannt sein. Da jedoch die Penetranz der PCT tief ist, fehlt diese häufig.

Sehr selten sind rezessive Formen der akuten Porphyrien, wie der Aminolävulinsäure-Dehydratasemangel, die homozygote akut-intermittierende Porphyrie, die homozygote Porphyria variegata und die homozygote hereditäre Koproporphyririe, bei denen bisher nur Einzelfälle beschrieben wurden. Am häufigsten ist die rezessive Form der hereditären Koproporphyririe, die auch als Harderoporphyrie vorkommen kann. Auch diese sehr seltenen Formen können starke Lichtempfindlichkeit aufweisen. Sie sind aber oft von weiteren Symptomen begleitet, wie schwere neurologische Defizite oder Wachstumsstörungen.

Porphyrien im Kleinkindesalter

Erstmals im Kleinkindesalter tritt die häufigste Porphyrie des Kindesalters auf, die erythropoietische Protoporphyririe (EPP) und die klinisch identische x-chromosomal-dominante Protoporphyririe (XLDPP). Sie beide sind gekennzeichnet durch eine akute phototoxische Reaktion auf Sonnenlichtbestrahlung. Das vorherrschende Symptom ist ein Hautschmerz der nach wenigen Minuten Sonnenbestrahlung an den belichteten Hautstellen auftritt und der in der Intensität exzessiv sein kann. Betroffen sind die Hand-

rücken und das Gesicht (speziell Nase und Ohren), häufig auch die Fussrücken und weitere sonnenexponierte Körperstellen. Bei leichteren Schmerzattacken kann die Haut völlig unverändert sein, die Symptome werden dann auch als Brennen, Beissen und Jucken beschrieben. Bei schwereren Attacken kommt es zu Schwellungen, Rötungen und lividen Verfärbungen, Petechien und Läsionen (Abb. 3).

Im Intervall ist die Haut völlig unauffällig, weshalb diese Porphyrie oft über Jahre übersehen wird und die Kinder oder deren Mütter als psychisch krank taxiert werden, da ihre Beschwerden als unglaublich beurteilt werden. Gemäss unseren Untersuchungen in der Schweiz ist die mittlere Zeit zwischen Erstauftreten der Symptome und Diagnose 16 Jahre³. Ein ähnliches Intervall wurde auch von Wahlin in Schweden festgestellt⁴. Bei der EPP finden sich anders als bei den übrigen Porphyrien keine erhöhten Porphyrin-Werte im Urin. Unter dem Fluoreszenzmikroskop lässt sich eine kurzzeitige Fluoreszenz der Erythrozyten erkennen und die quantitative Bestimmung des Protoporphyrins in den Erythrozyten zeigt stark erhöhte Werte (> 5-fach oberer Normwert). Therapeutisch steht auch hier der Lichtschutz der Patienten im Vordergrund, wobei dicht gewobene, feine Baumwollstoffe in dunkler Farbe den besten Schutz bieten. Betacaroten wurde früher eingesetzt, hat jedoch nach unseren, systematischen Untersuchungen keinen bewiesenen positiven Effekt⁵. Diesem Resultat entspricht auch die Erfahrung, dass der Grossteil der EPP-Patienten die Betacarotenbehandlung absetzt^{4,6}. Kürzlich wurde eine Verminderung der Symptomatik durch das α -Melanozyten-stimulierende Hormon-Analog Afamelanotid beschrieben, jedoch stehen bestätigende Studien noch aus^{7,8}.

Porphyrien bei Jugendlichen und im jungen Erwachsenenalter

In diesem Alter können die akuten Porphyrien erstmals auftreten, obwohl Einzelfälle von früherem Auftreten beschrieben wurden⁹. Wie oben erwähnt, sind diese akuten Porphyrien gekennzeichnet durch attackenweise auftretende, krampfartige Abdominalschmerzen, meist im Mittel- oder Oberbauch lokalisiert, häufig verbunden mit Nausea, Erbrechen und Obstipation und zusätzlich Tachycardie, Hypertonie und Hyponatriämie, aber fehlenden Entzün-

dungszeichen. Die Schmerzen sind häufig Opiat-bedürftig.

Die akuten Porphyrien benötigen im Allgemeinen Auslösefaktoren wie ungeeignete Medikamente, (psychischer) Stress, Alkoholüberkonsum oder Fastenperioden. Das weibliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das männliche, vermutlich bedingt durch die porphyrinogene Wirkung des die Ovulation begleitenden Hormon-Anstiegs und von Progesteron im Prämenstruum. Entsprechend ist einer der möglichen Auslösefaktoren die hormonelle Antikonzepktion, die in diesem Alter bei den Mädchen erstmals eingesetzt wird. Nach unserer Erfahrung ist allerdings die Erstmanifestation heutzutage eher im mittleren Erwachsenenalter und seltener bereits im frühen Erwachsenenalter oder bei Jugendlichen. Bei den Schweizer Patientinnen vergleichsweise häufige Auslöser sind Konazol-Fungistatika.

Die Diagnose einer akuten Porphyrieattacke lässt sich sichern durch einen mehr als fünf-fach erhöhten Wert von Porphobilinogen im Urin während einer Schmerzattacke.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass eine Studie aus Nordschweden besagt, dass präpubertäre Kinder, die eine Porphyrie geerbt haben, häufiger unter Bauchschmerzen leiden als ihre nicht-Porphyrie-belasteten Geschwister¹⁰⁾. Trotzdem scheiden diese Kinder während der Schmerzattacken keine vermehrten Porphyrine und Porphyrinvorstufen im Urin aus. Gegenteilig zu diesen Resultaten besagt der Expertenkonsens, dass eine Porphyrie-Symptomatik regelmässig von massiver Porphyrin-Überproduktion und -Ausscheidung begleitet ist (www.porphyria-europe.org).

Therapeutisch wird man bei einer nachgewiesenen Porphyrieattacke als erstes darauf achten, dass die oben erwähnten Auslösefaktoren vermieden werden. Im akuten Schub ist die Gabe von Normosang® von 3–5 mg pro Kilogramm Körpergewicht per Infusion ein Mal alle 24 Stunden über 4 Tage sehr erfolgreich. Glucose-Infusionen werden nicht mehr als alleinige Behandlung eingesetzt, da sie im Vergleich zu Normosang® weit weniger – wenn überhaupt – wirksam sind. Die Gabe von Normosang® erfolgt normalerweise nur bei Spital-bedürftigen Patienten, sonst wird symptomatisch Schmerz-bekämpfung eingesetzt.

Obwohl es sich um autosomal dominante Erkrankungen handelt, ist nicht notwendigerweise eine familiäre Belastung mit Porphyrie bekannt, da die klinische Penetranz der

akuten Porphyrien vergleichsweise tief ist.

Eine weitere Porphyrie die im Kindesalter gelegentlich ausbricht, obwohl ihr typisches Manifestationsalter die zweite Lebenshälfte ist, ist die Porphyria cutanea tarda (PCT)⁹⁾. Auch diese Porphyrie benötigt einen zusätzlichen Faktor, der zum Ausbruch der Porphyrie führt. Nach unserer Erfahrung kann dies im Kindesalter eine homozygote Hämochromatose sein, während im Erwachsenenalter eine heterozygote Hämochromatose bereits als Auslösefaktor genügt. Die klassische Behandlung mit Aderlässen wird man im Kindesalter eher vermeiden und stattdessen Chloroquin in niedriger Dosis (Erwachsenendosis 2 x 100 mg pro **Woche**) einsetzen.

Zusammenfassung

Porphyrien im Kindesalter sind vergleichsweise selten. Wichtig ist, die congenitale erythropoietische Porphyrie des Neugeborenen zu erkennen und eine Phototherapie zu vermeiden. Im Kleinkindesalter tritt die EPP auf, die oft über Jahre nicht diagnostiziert wird und beim Jugendlichen und jungen Erwachsenen gilt es, die akuten Porphyrien zu erkennen, die zu Abdominalschmerzen führen können, besonders wenn Auslösefaktoren wie hormonelle Antikonzepktion oder andere Porphyrie-unverträgliche Arzneimittel hinzukommen.

Danksagung

Wir bedanken uns bei den Patienten für die zur Verfügung gestellten Bilder.

Referenzen

- 1) Schneider-Yin X, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 198–206.
- 2) Anderson K, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver CR, Beaugrand M, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001: 2991–3062.
- 3) Schneider-Yin X, Gouya L, Meier-Weinand A, Deybach JC, Minder EI. New insights into the pathogenesis of erythropoietic protoporphyria and their impact on patient care. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 719–25.
- 4) Wahlén S, Floderus Y, Stål P, Harper P. Erythropoietic protoporphyria in Sweden: demographic, clinical, biochemical and genetic characteristics. *J Intern Med* in press 2010.
- 5) Minder EI, Schneider-Yin X, Steuer J, Bachmann LM. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009; 55: 84–97.
- 6) Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol* 2006; 155: 574–81.

- 7) Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI. An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med* 2009; 360: 306–7.
- 8) Harms JH, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI. Mitigating photosensitivity of erythropoietic protoporphyria patients by an agonistic analog of alpha-melanocyte stimulating hormone. *Photochem Photobiol* 2009; 85: 1434–9.
- 9) Elder GH. Hepatic porphyrias in children. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 237–46.
- 10) Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A, Dahlquist G, Andersson C. Acute intermittent porphyria in childhood: a population-based study. *Acta Paediatr* 2003; 92: 562–8.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. E. Minder
Stadtspital Triemli Zürich
Birmensdorferstrasse 497
8063 Zürich