

**Aus der
Hautklinik der Medizinischen Fakultät
des Universitätsklinikums Düsseldorf
Direktor: Univ.– Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka**

**Porphyria cutanea urämica.
Unterschiede zwischen Hämodialysepatienten mit und ohne Porphyria
cutanea-artigen Hautveränderungen.**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktor der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich – Heine – Universität
Düsseldorf
vorgelegt von**

Frank Wimmershoff

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Fritsch

Korreferent: Prof. Dr. Stahl

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung

1.1 Hepatische Porphyrien

- 1.1.1 Porphyria cutanea tarda
- 1.1.2 Hepatoerythropoetische Porphyrie
- 1.1.3 Porphyria variegata
- 1.1.4 Porphyria acuta intermittens
- 1.1.5 Hereditäre Koproporphyrurie

1.2 Erythropoetische Porphyrien

- 1.2.1 Kongenitale erythropoetische Porphyrie
- 1.2.2 Erythropoetische Protoporphyrurie

1.3 Porphyria cutanea urämica / Pseudoporphyrie

2 Ziel und Fragestellung der Arbeit

3 Material und Methoden

- 3.1 Patienten
- 3.2 Bestimmung der Protoporphyrine in den Erythrozyten
- 3.3 Bestimmung der Gesamtporphyrine im Plasma
- 3.4 Bestimmung der Gesamtporphyrine im Stuhl
- 3.5 Überführung der Porphyrine in ihre Ester zur Bestimmung der Metabolitenverteilung mit Hilfe der HPLC
- 3.6 Statistische Auswertung

4 Ergebnisse

4.1 Porphyrine

- 4.1.1 Gesamtporphyrine
- 4.1.2 Porphyrinmetabolitenverteilung

4.2 Serologische Parameter

- 4.2.1 Eisenhaushalt
- 4.2.2 Leberwerte
- 4.2.3 Hämolyseparameter

4.2.4 Harnstoff

4.3 Medikamente

4.4 Infektionsstatus HBV

5 Diskussion

5.1 Allgemein

5.2 PCT und PCT-artige Veränderungen

5.3 Neue Einteilung der PCT-artigen Hautveränderungen

5.4 Abgrenzung zur PCT

5.5 Eisenhaushalt und URO-D

5.6 Pathomechanismus der Blasenbildung

5.7 Aluminiumplasmaspiegel

5.8 Erythrozytenporphyrine

5.9 Vitamine

5.10 Medikamente

5.11 Dialysefilter

5.12 Therapie

5.13 Ausblick

6 Zusammenfassung/ Summary

7 Abbildungen

8 Statistische Tabellen

9 Lebenslauf

10 Danksagung

11 Abstract

12 Literatur

Abkürzungsverzeichnis

AIP	Akut intermittierende Porphyrie
Al	Aluminium
ALA	5-Aminolävulinsäure
ALA-S	Aminolävulinsäuresynthase
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
KEP	Kongenitale erythropoetische Porphyrie
EPP	Erythropoetische Protoporphyrie
EK	Erythropoetische Koproporphyrie
Hb	Hämoglobin
HEP	Hepatoerythropoetische Porphyrie
HKP	Hereditäre Koproporphyrie
HPLC	High pressure liquid chromatography (Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie)
Kontrolle	Hämodialysepatienten ohne PCT-artige Hautveränderungen
LE	Lupus erythematodes
NSAID	Nicht steroidale antiinflammatorische Medikamente
PCT	Porphyria cutanea tarda
PCU	Porphyria cutanea urämica
PBG	Porphobilinogen
PUVA	Psoralen und UVA
PV	Porphyria variegata
sTrf	Löslicher Transferrinrezeptor
Symptomatiker	Hämodialysepatienten mit PCT-artigen Hautveränderungen
URO-D	Uroporphyrinogen-III-Decarboxylase

1 Einleitung

Porphyrien sind Erkrankungen, die durch eine Störung der Enzyme der Hämbiosynthese bedingt sind. Die Porphyrine selbst sind lebenswichtige Farbstoffe, die in jeder menschlichen Zelle vorkommen, da sie die Grundstruktur des Häm und des Chlorophylls bilden

[1, 2, 131, 132]. Das Häm, ein eisenhaltiger Tetrapyrrolring, wird als prosthetische Gruppe zahlreicher Enzyme (Katalase, Peroxidase, Cytochrom P450, Guanylatzyklase,

Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase) oder Farbstoffe, wie Hämoglobin und Myoglobin benötigt und ist somit für die Zellatmung, den Energiestoffwechsel und die Metabolisierung von Pharmaka und Umweltchemikalien in der Leber von entscheidender Bedeutung.

Die Hämbiosynthese, die in jeder Zelle abläuft, beginnt mit der Bildung der

δ -Aminolävulinsäure aus Succinyl-Coenzym A und Glycin und endet nach acht enzymatischen Schritten mit dem Häm (Abb. 1).

Der erste und der letzte Schritt der Häm-Biosynthese findet im Mitochondrium, die übrige Synthese im Zytosol statt [2].

Die δ -Aminolävulinsäuresynthase (ALA-S) stellt das limitierende Enzym dar, und wird durch das Endprodukt Häm in der Aktivität beeinflusst. Häm lagert sich an einen Aporepressor an. Der entstehende Repressorkomplex hemmt die Transkription der DNS der ALA-S. Ein Absinken der Hämkonzentration bewirkt über einen Abfall der Repressoraktivität eine vermehrte ALA-S-Transkription von der DNA [3].

Verschiedene Faktoren, wie z.B. Alkohol, Hungerzustände und Pharmaka, induzieren durch den Verbrauch von Cytochrom P450 eine Steigerung der Synthese über die ALA-Synthase.

Jeder enzymatische Schritt der Hämbiosynthese, ob nun angeboren oder erworben, kann Aktivitätsminderungen aufweisen, die dann zu den jeweiligen Porphyrierkrankungen führen.

Bis auf die sporadische Form der PCT beruhen diese auf vererbten Veränderungen in der DNA für die jeweiligen Enzyme. Zur Auslösung der klinischen Symptomatik sind oftmals aber weitere exogene Faktoren erforderlich [1, 2, 3, 131]. Das klinische Bild der jeweiligen Porphyrieeerkrankung hängt davon ab, welche Porphyrinvorstufen bzw. -metaboliten sich in den entsprechenden Geweben anreichern.

Die Einteilung der Porphyrien geschieht im Allgemeinen nach den Organen, in denen sich die Enzymdefekte vorherrschend manifestieren. Danach unterscheidet man erythropoetische und hepatische Porphyrien.

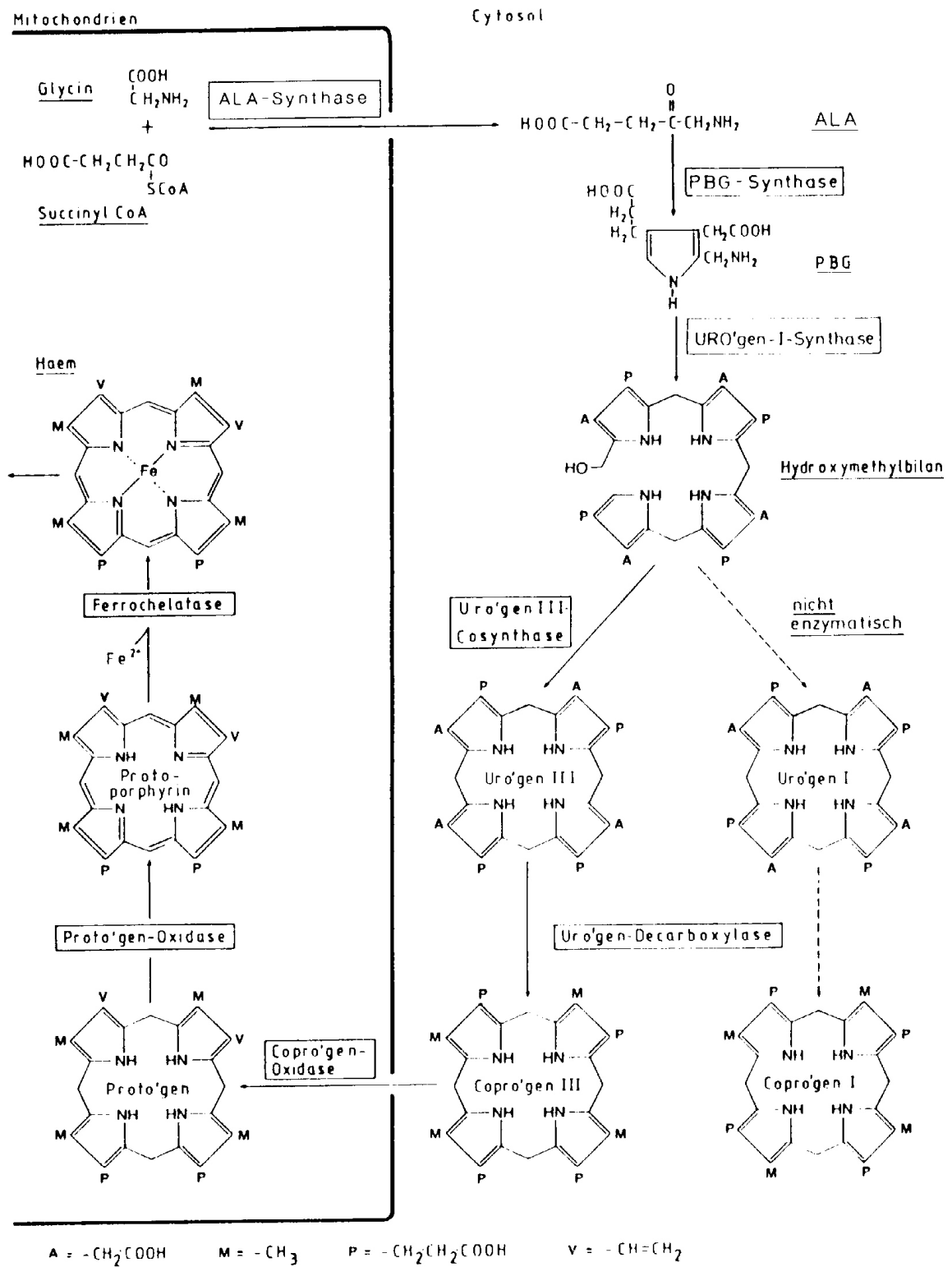


Abb. 1: Porphyrin-Biosynthese. In Anlehnung an Kappas et al. [1]

Porphyrie	Enzymdefekt	Erbgang
Erythropoetische Porphyrien		
Erythropoetische Protoporphyririe (EPP)	Ferrochelatase	autosomal- dominant autosomal- rezessiv Spontanmutationen
Kongenitale erythropoetische Porphyrie (KEP)	Uroporphyrinogen-III-Kosynthase	autosomal- rezessiv
Hepatische Porphyrien		
Akut intermittierende Porphyrie (AIP)	Uroporphyrinogen-I-Synthase	autosomal- dominant autosomal- rezessiv
Porphyria variegata (PV)	Protoporphyrinogenoxidase	autosomal- dominant autosomal- rezessiv
Hereditäre Koproporphyririe (HKP)	Koproporphyrinogenoxidase	autosomal- dominant autosomal- rezessiv
Porphyria cutanea tarda (PCT)	Uroporphyrinogen-III-Decarboxylase	autosomal- dominant sporadisch
Hepatoerythropoetische Porphyrie (HEP)	Uroporphyrinogen-III-Decarboxylase	autosomal- rezessiv
Doss- Porphyrie	ALA-D- Defekt	autosomal- rezessiv

Tab. 1: Einteilung der Porphyrien nach dem Ort des Enzymdefektes, ihre jeweiligen Enzymdefekte und deren Erbgang modifiziert nach Köstler [5]

Eine andere Möglichkeit der Einteilung ist die klinische Betrachtung:

- A. Porphyrien mit Hautveränderungen: EPP, KEP, PCT, PV, HEP.
- B. Akute Porphyrien, die durch akute, anfallsweise auftretende gastrointestinale und neurologisch-psychiatrische Symptome gekennzeichnet sind. Dazu gehören die Porphyrien PV, AIP und HKP.

Durch die biochemische Analyse der Gesamtporphyrine und -metaboliten in Urin, Blut, Stuhl und die entsprechenden Enzymuntersuchungen kann eine Porphyrie eindeutig klassifiziert werden [6].

1.1 Hepatische Porphyrien

1.1.1 Porphyria cutanea tarda

Die häufigste Form aller menschlichen Porphyrien mit einer Inzidenz von 1:1000 bis 1:30000 bildet die Porphyria cutanea tarda.

Bei der PCT lassen sich mehrere Formen unterscheiden:

1. Die erworbene Form, auch Typ I genannt, tritt mit 80% am häufigsten auf [7]. Nur zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation lässt sich der katalytische Mangel der URO-D ausschließlich in der Leber nachweisen [8].
2. Die familiäre autosomal-dominant vererbte PCT, auch als Typ II bezeichnet, stellt nur einen kleinen Teil der Erkrankungen dar. Der Defekt ist hier in allen Zellen nachweisbar, wobei jedoch nur 10% der Genträger klinisch manifest werden [9].
3. Als Typ III wurde eine familiäre Häufung der sporadischen Form bezeichnet [10].
4. Der sehr seltene homozygote Defekt der URO-D manifestiert sich schon in der Kindheit und wird als hepatoerythropoetische Porphyrie (HEP) bezeichnet.

Der PCT liegt eine Aktivitätsminderung der Uroporphyrinogen-III-Decarboxylase (URO-D) in der Leber zugrunde. Die Aktivitätsminderung allein reicht aber nicht zur Auslösung klinischer Symptome aus. Dazu müssen sogenannte Realisationsfaktoren hinzutreten.

Hierzu zählen vor allem Alkohol, Eisenbelastung, Östrogene und Hepatitiden.

Alkohol wirkt sowohl als Induktor der ALA-S als auch als Hemmer der URO-D. 50% aller PCT-Patienten weisen einen stark erhöhten Alkoholkonsum auf [12].

Die meisten PCT-Patienten zeigen deutliche Veränderungen des Eisenstoffwechsels in Form von Siderämie, Erhöhung des Ferritins und Hepatosiderose, wie sie bei der Hämochromatose, nach mehrfachen Bluttransfusionen, bei Hämolyse und bei chronischen alkoholinduzierten Lebererkrankungen vorkommen. Der genaue Zusammenhang konnte bisher nicht geklärt werden. Pathogenetisch vermutet man eine Inaktivierung der URO-D durch das Eisen, sowie die Bildung von Sauerstoffradikalen, welche die Photosensibilität verstärken [20].

Ein gehäuftes Auftreten der genetischen Mutationen, die zur Hämochromatose führen, wurde bei PCT-Patienten gefunden [21].

Die Rolle der Steroidhormone ist bisher noch unklar. Während orale Kontrazeptiva, sowie Östrogene bei der Behandlung des Prostatakarzinoms oder als Substitution in der Menopause

eine PCT induzieren können, ist eine PCT während einer Schwangerschaft bisher noch nicht beschrieben worden [13].

Chronische Hepatitiden können ebenfalls zur Manifestation einer PCT führen.

Bei entsprechenden Untersuchungen wurden in Deutschland bei 8-20%, in anderen europäischen Ländern sogar bei 60-90% der PCT-Patienten, HCV-Antikörper gefunden [22].

Desweiteren lässt sich auch durch Hexachlorbenzol eine PCT auslösen, wie dies in der Türkei Ende der 50er Jahre beschrieben wurde. Die enge Verknüpfung der PCT mit verschiedenen Cytochrom P450 Isoenzymen (Induktion dieser durch Hexachlorbenzol) zeigte sich in den nachfolgend angestellten Untersuchungen [14, 15].

Auch andere Fremdstoffe wie Benzole, Phenole und Barbiturate induzieren die Synthese ihrer metabolisierenden Enzyme. Diese P450 Isoenzyme verstoffwechseln die Fremdstoffe dann zu weiteren Intermediaten.

Diese Induktion entsteht auf zwei verschiedene Wirkweisen:

- a) reaktive Metaboliten hemmen bei prädisponierten Personen direkt die URO-D,
- b) die P450 Isoenzyme der Gruppe 1A greifen direkt in den Porphyrinstoffwechsel ein und führen z.B. in der Leber zu einer Oxidation von Uroporphyrinogen zu Uroporphyrin. Das entstandene, für den Körper funktionslose Uroporphyrin wiederum hemmt die URO-D.

Die nachfolgende hohe Anreicherung von Uroporphyrinogen führt dann zur entsprechenden Symptomatik [16, 17, 18, 19].

Weitere Realisationsfaktoren bzw. Erkrankungen, die zwar als Kasuistiken in Zusammenhang mit der Auslösung einer PCT beschrieben wurden, aber auch zufällig koinzidieren könnten, sind:

- | | |
|--|-----------------------------|
| - Sklerodermie | - Lupus erythematodes |
| - Chronisch lymphatische Leukämie | - Haarzell-Leukämie |
| - Peptische Ulcera | - Diabetes mellitus |
| - Methotrexat bei rheumatoider Arthritis | - Valproat bei Epileptikern |

[11, 22].

Zu den typischen Symptomen einer PCT zählen die Blasenbildung, die leichte Verletzlichkeit und die verzögerte Wundheilung der entsprechenden lichtexponierten Hautareale, insbesondere Handrücken, Unterarme und das Gesicht. Bei langem Fortbestehen bzw. rezidivierenden Schüben der PCT kommt es anschließend zur Elastose, mit einer entsprechenden Faltenbildung, die besonders in der Jochbeinregion, teils mit

Hyperpigmentierungen, auftreten. Bei Frauen kann es ebenfalls zu einer diffusen lanuginösen Hypertrichose kommen, bei Männern hauptsächlich als Elastosis Favre-Racouchaut (Hypertrichosis + Komedonen). Als Folge der Blasenbildung finden sich besonders am Handrücken diskrete Erosionen und Milien (Abb. 11-16).

Pathogenetisch findet bei der PCT eine sogenannte photoaugmentierte Reaktion statt. Diese bezeichnet eine indirekte Reaktion der Haut durch Induktion von Kollagenasen. UVA und kurzwelliges sichtbares Licht aktivieren das in der Haut abgelagerte Uroporphyrin.

Die dabei entstehenden Sauerstoffspezies aktivieren wiederum über

Matrix-Metallo-Proteinasen die Kollagenasen. Durch Abbau von Kollagen kommt es zur Blasenbildung, Wundheilungsstörungen, leichter Verletzlichkeit der Haut und Elastose [25, 26, 28].

Histologisch findet sich eine subepidermale Blasenbildung mit Spaltbildung in der Lamina lucida, sowie eine ausgedehnte aktinische Elastose im oberen Korium. Charakteristische Immunkomplexe liegen in den Gefäßwänden des oberen dermalen Plexus und in der dermoepithelialen Junktionszone (Abb. 2).

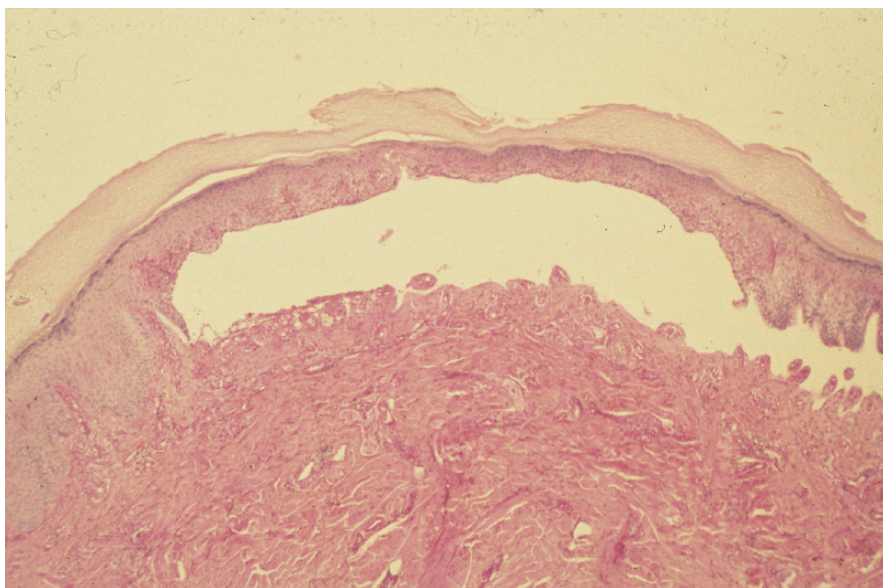


Abb. 2: Histologisches Bild einer PCT: subepidermale Blasenbildung mit Spaltbildung in der Lamina lucida

Neben der dermatologischen findet sich bei der PCT auch eine hepatische Symptomatik. Die vermehrte Eisenablagerung in der Leber kann zur Leberzirrhose führen, die insbesondere bei gleichzeitiger HCV-Infektion gehäuft auftreten kann [29].

Ca. 13% der PCT-Patienten entwickeln ein hepatozelluläres Karzinom. Besondere Risikofaktoren stellen dabei insbesondere das männliche Geschlecht, Alter über 50 Jahre, Leberzirrhose und eine lange bestehende symptomatische PCT dar [30].

Diagnostisch wegweisend ist neben der typischen Symptomatik eine bis zu 200fache Erhöhung der Gesamtporphyrine im Urin, wobei Uroporphyrinogen-III und Heptaporphyrin-III die Hauptmetaboliten darstellen.

Die Vorstufen Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) finden sich im Normbereich. Zur Sicherung der Diagnose lässt sich eine Erhöhung von Isokoproporphyrin im Stuhl nachweisen, das durch die Ansammlung von pentacarboxyliertem Porphyrin entsteht und durch ein anderes Enzym, die Koproporphyrinogen-III-Oxidase, gebildet wird. Durch biliäre Sekretion gelangt es anschließend in den Stuhl [28].

Weiterhin findet sich im akuten Schub der PCT eine leichte Transaminasenerhöhung auf Werte zwischen 20 und 50 U/l. Auch der Ferritinspiegel zeigt sich im Blut mit Werten von 300-500 µg/l (Norm: 26-306 µg/l [♂], 7-126 µg/l [♀]) oft erhöht. Dies kann mit und ohne Beeinträchtigung der Eisenwerte oder Transportproteine einhergehen.

Die Therapie der PCT besteht aus der Meidung der Provokationsfaktoren (Östrogene absetzen, Alkoholkarenz und Hepatitis therapie), der Unterstützung der Porphyrinausscheidung und der Eisenreduktion im Körper. Niedrig dosiertes Resorchin komplexiert Porphyrinmoleküle, so dass sie mit dem Urin ausgeschieden werden können [31]. Die Reduktion der Eisenmenge im Körper wird entweder durch wiederholte Aderlässe oder der Gabe von Desferroxamin erreicht. Die Therapien werden bis zur biochemischen Normalisierung fortgesetzt [32, 33].

Photoprotektion und Meiden mechanischer Traumata beschleunigen die Heilung.

1.1.2 Hepatoerythropoetische Porphyrie

Im Gegensatz zur familiären PCT (heterozygoter Erbgang) liegt bei der Hepatoerythropoetischen Porphyrie (HEP) ein homozygoter Mangel der URO-D vor. Bisherige Untersuchungen konnten verschiedene Mutationen im URO-D-Gen nachweisen [35].

Aufgrund der Ähnlichkeit des Enzymdefektes der HEP zur PCT, zeigen sich auch ähnliche biochemische Parameter in Urin und Stuhl.

Der entscheidende Unterschied ergibt sich jedoch aus den unterschiedlichen Erythrozytenporphyrinbefunden: bei der HEP findet man massiv vermehrte Erythrozytenporphyrine [35, 36].

Die Symptomatik entwickelt sich bereits in den ersten Lebensjahren, spätestens jedoch bis zum 6. Lebensjahr. Auffällig scheint dabei die Mitbeteiligung innerer Organe in Form einer Hepatosplenomegalie, Knochenmarkshyperplasie und Hämolyse [36].

Bei der kutanen Symptomatik steht Photosensibilität mit Blasenbildung an belichteten Hautarealen im Vordergrund. Die sich daraus ergebenden sekundären Veränderungen führen über Erosionen und Ulzerationen zu Vernarbungen. Ebenso findet sich bei den meisten Patienten eine sehr ausgeprägte Hypertrichose. Die Symptomatik kann ähnlich stark ausgeprägt sein wie bei der KEP [14].

1.1.3 Porphyria variegata

Der autosomal-dominant vererbte Protoporphyrinogen-Oxidase-Defekt findet sich bevorzugt in der weißen Bevölkerung Südafrikas. Die PV zeichnet sich überwiegend durch neurologische und psychiatrische Symptome aus, nur in wenigen Fällen geht sie mit einer abdominellen Symptomatik einher. Zudem zeigen sich Hautveränderungen ähnlich der PCT. Bei den erkrankten Patienten finden sich erhöhte Kopro- und Protoporphyrinwerte im Stuhl und Urin, im akuten Anfall sind auch ALA und PBG im Urin erhöht.

1.1.4 Porphyria acuta intermittens

Die mit einer Häufigkeit von 1:20000 angegebenen, autosomal-dominant vererbten Porphyria acuta intermittens ist durch einen Defekt der Uroporphyrinogen-Synthase gekennzeichnet.

Die AIP wird vor allem durch Medikamente induziert, aber auch Alkohol, Hormone (orale Einnahme, aber auch Hormonschwankungen in der Pubertät), Infektionen, Stress und eine eingeschränkte Kalorienzufuhr können einen Schub auslösen.

In der Akutphase findet sich eine klassische Symptomtrias:

- kolikartige Bauchschmerzen
- neurologische und psychische Symptomatik mit Parästhesien, Lähmungen und psychischen Veränderungen

- kardiovaskuläre Symptome mit Tachykardie und Hypertonie

In der Latenzzeit sind die Patienten beschwerdefrei. Eine erhöhte Porphyrinausscheidung ist oft nicht messbar.

Zur Diagnosesicherung findet man im Urin eine Erhöhung der Gesamtporphyrine und der Vorstufen (PBG und ALA), während die Porphyrine im Stuhl im Normbereich liegen. Bei ca. 50% der Patienten kann man roten, sich später nachdunkelnden Urin beobachten.

Da es sich in der Akutphase um einen lebensbedrohlichen Zustand handelt, müssen alle porphyrinogenen Medikamente abgesetzt werden. Zusätzlich wird eine Infusion mit Glucose oder Hämarginat gegeben, die eine Induktion der ALA-S verhindern, so dass somit keine weiteren Vorstufen produziert werden [37].

1.1.5 Hereditäre Koproporphyrie

Die autosomal-dominante Hereditäre Koproporphyrie ist sehr selten. Bei homozygotem Auftreten manifestiert sich die Erkrankung als sogenannte Harderporphyrie. Assoziiert damit ist ein deutlich erhöhtes Koproporphyrin in Stuhl und Urin. Ursache ist eine Aktivitätsminderung der Koproporphyringen-Oxidase. Bestimmte Pharmaka, z.B. Barbiturate, orale Antidiabetika und Kontrazeptiva gelten als potentielle Auslöser.

Das klinische Bild ähnelt der Porphyria variegata, wobei jedoch die Anfälle deutlich milder verlaufen bzw. seltener auftreten. Beschrieben worden sind aber ebenfalls einige Fälle mit Leberfunktionsstörungen bis hin zum letalen Ausgang mit Tetraplegie und Lähmung der Atemmuskulatur.

Eine erhöhte Photosensibilität findet sich hingegen in nur ca. 20% der Patienten.

Diagnostisch abgrenzen lässt sich die HKP von der Porphyria variegata durch eine Prädominanz von Koproporphyrin im Stuhl.

1.2 Erythropoetische Porphyrrien

1.2.1 Kongenitale Erythropoetische Porphyrrie

Bei der sehr seltenen autosomal-rezessiven kongenitalen erythropoetischen Porphyrrie wurden bisher weniger als 200 Fälle beschrieben. Der homozygote Defekt der Uroporphyrinogen-III-Kosynthase führt dazu, dass nicht verwertbares Uroporphyrinogen I in großen Mengen gebildet wird. Der heterozygote Genträger zeigt keine klinischen Veränderungen.

Durch das Vorliegen des homozygoten Defektes in allen Geweben, besonders aber in der Leber und in den Erythrozyten, kommt es zur massiven Anreicherung von Porphyrinen im Körper. Eine Erhöhung der Uroporphyrine findet sich im Urin, die der Koproporphyrine im Stuhl. Bei allen Patienten findet sich ein Überwiegen der Uroporphyrinogen-I-Isomere. Eine Anreicherung von Porphyrinen in den Erythrozyten führt unter Wood-Licht zu einer Rotfluoreszenz, die auch als Fluorozyten bezeichnet werden.

Die Hautsymptomatik beginnt bei Exposition der Haut mit Sonnenlicht in den ersten Lebensjahren mit Rötungen und Verbrennungen zweiten und dritten Grades. Der wiederholte Aufenthalt im Licht führt zur weiteren Schädigung mit narbigen Entstellungen und Mutilationen, die in Kontrakturen übergehen. Auch Zähne und Knochen werden durch starke Ablagerung von Porphyrinen zerstört. Die Lebenserwartung ist eingeschränkt und kann insbesondere durch hämolytische Anämien und Milzrupturen kompliziert werden.

Die bisher erprobten symptomatischen Therapien mit β -Carotin zeigten nur geringe Verbesserungen der Lichtsensibilität. Ein konsequenter Lichtschutz (mechanisch und chemisch) ist das Mittel der Wahl [38, 39].

1.2.2 Erythropoetische Protoporphyrrie

Neben Spontanmutationen wird die EPP meist autosomal-dominant, selten auch autosomal-rezessiv vererbt, und tritt mit einer Erkrankungshäufigkeit von 1:100000 auf.

Die Porphyrin-Biosynthese weist eine verminderte Funktion der Ferrochelatase auf, welche für den Einbau von Eisen in Protoporphyrin-IX zuständig ist, um dieses zum Häm zu komplettieren. Es kommt daher zum Anstau von Protoporphyrin-IX in den Erythrozyten, welches sich fluoreszenzphotometrisch nachweisen lässt (5-100facher Anstieg).

Die Vermehrung von Protoporphyrin und Koproporphyrin lässt sich außerdem im Stuhl nachweisen, wogegen der Urin keine Auffälligkeiten zeigt. Die schon bei der KEP erwähnten Fluorozyten zeigen sich ebenfalls bei der EPP. Bei 1-10% der EPP-Patienten kommt es zur Leberfunktionsstörung bzw. Leberzirrhose, die selten zu einem akuten Leberversagen führen kann. Häufig hingegen ist die Bildung von Gallenblasensteinen (20%), die durch die erhöhte Porphyrinkonzentration und Ausfällung in der Galle bedingt ist [41].

Die Symptomatik der Haut zeigt sich in schmerzenden Erythemen, Schwellungen und Purpura nach kurzer Lichtexposition. Da das UVA-Licht im Absorptionsspektrum der Porphyrine liegt, treten die Beschwerden auch hinter Fensterglas auf. Die Erkrankung beschränkt sich auf die chronisch lichtexponierten Areale. Typische Spätfolgen sind Narben, Pseudorhagaden und Hyalinosis cutis-artige Hautveränderungen.

Als symptomatische Maßnahmen werden Radikalfänger wie β -Carotin, Vitamin C und Vitamin E, sowie externe Sonnenschutzmittel eingesetzt.

	KEP	EPP	PCT	HEP	AIP	PV	HKP
Photosensibilität	↑	↑	↑	↑	-	↑	(↑)
Urin:							
- Porphobilinogen	-	-	-	-	↑	↑	(↑)
- Uroporphyrin	↑	-	↑	↑	↑	↑	(↑)
- δ - Aminolävulinsäure	-	-	-	-	↑	↑	↑
Fäzes							
- Protoporphyrin	(↑)	↑	-	-	-	↑	(↑)
- Koproporphyrin	↑	↑	↑	↑	(↑)	↑	↑
Erythrozyten							
- Uroporphyrin	↑	-	↑	-	-	-	-
- Koproporphyrin	↑	(↑)	↑	-	-	-	-
- Protoporphyrin	(↑)	↑	-	↑	-	(↑)	-

Tab. 2: Zusammenfassung der biochemischen Parameter für die verschiedenen Porphyrieerkrankungen.

Abkürzungen:

KEP (kongenitale erythropoetische Porphyrie), EPP (Erythropoetische Protoporphyrie), PCT (Porphyria cutanea tarda), HEP (Hepatoerythropoetische Porphyrie), AIP (Akut intermittierende Porphyrie), PV (Porphyria variegata), HKP (Hereditäre Koproporphyrie) in Anlehnung an Fritsch [42]

1.3 Porphyrria cutanea urämica / Pseudoporphyrie

Neben den bisher beschriebenen Porphyrien gibt es die sogenannten Pseudoporphyrien. Hierzu zählt man alle lichtinduzierten blasenbildenden Erkrankungen, die klinisch und histologisch mit der PCT konform sind, jedoch keine Enzymaktivitätsverminderung der URO-D oder Veränderungen der Gesamtporphyrine im Urin aufweisen.

Der einzige histologische Unterschied zur PCT scheint die Ablagerung von IgG und C3-Ablagerungen entlang der dermoepithelialen Junktionszone bei der Pseudo-PCT zu sein [44, 45, 46].

Im Gegensatz zur PCT werden bestimmte Veränderungen bei der Pseudo-PCT kaum beschrieben. Hierzu zählen Hypertrichose, Hyperpigmentierung, sklerodermiforme und dystrophisch-kalzifizierende Hautveränderungen.

Untersuchungen bei betroffenen Patienten zeigten, dass sich unter den Pseudoporphyrie-Patienten überdurchschnittlich viele Personen mit heller Haut- und Augenfarbe finden lassen.

Histopathologisch und immunfluoreszenzmikroskopisch ist die Pseudo-PCT kaum von der PCT zu unterscheiden. Der großen Gruppe der Pseudoporphyrien lassen sich mehrere ätiologische Faktoren zuordnen: Medikamente, Hämodialyse und exzessive Sonnenexposition (UVA-Strahlen, z.B. Sonnenbänke) (Tab. 3). Seit Epstein 1987 als erster eine Pseudoporphyrie nach Besuch einer Sonnenbank beschrieb, häuften sich entsprechende Berichte [44].

Das UVA-Licht wird für die Auslösung einer Pseudo-PCT verantwortlich gemacht, da auch nach PUVA-Therapie, sowie nach exzessivem Sonnenbaden ohne Einnahme von Medikamenten, mehrere Fälle der Induktion beschrieben worden sind [44, 45, 47, 48].

NSAIDs	Antibiotika	Diuretika	Retinoide	Weitere
Naproxen Nabumetone Oxaprozin Ketoprofen Mefenamin Diflunisal	Nalidixinsäure Tetracycline	Chlorthalidon Bumetanid Furosemid Hydrochlorthiazide Triamptere	Isotretinoin Etretiate	Cyclosporine 5-Fluorouracil Carisoprodol Aspirin Pyridoxine Amiodaron Dapson Flutamide Coca-Cola

Tabelle 3: Bei der medikamenteninduzierten Pseudoporphyrie spielen die hier dargestellten Stoffe eine Rolle [43].

Nicht steroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAID)

Zu den am meisten in der Literatur beschriebenen Auslösern einer Pseudo-PCT gehören die NSAID. Dabei spielt Naproxen, ein Propionsäurederivat, das bei der Behandlung in der Kinderreumatologie eingesetzt wird, eine besondere Rolle [43, 49]. Naproxen löst neben der PCT-artigen Symptomatik auch EPP-artige Veränderungen im Gesicht bei Kindern aus. Auch andere Substanzen mit ähnlicher Grundstruktur wurden beschrieben (Tab. 3) [43].

Antibiotika

1964 wurde zum ersten Mal über PCT-artige Veränderungen nach Nalidixinsäureeinnahme berichtet [50]. Viele weitere Fälle konnten diese Beobachtung bestätigen [51]. Ebenso sind Tetrazykline, ebenfalls Verursacher von exanthematischen Hautveränderungen, in Zusammenhang mit einer Pseudo-PCT gebracht worden [52].

Diuretika

Chlorthalidon, ein Hydrochlorothiazid, und Furosemid scheinen gehäuft eine Pseudoporphyrie auszulösen [53, 54, 55].

Retinoide

Isotretinoin ist ein bekannter Photosensibilisator, der in mehreren Fällen als Auslöser für PCT-artige Veränderungen angesehen wurde [56, 57].

Dialyse bei chronischer Niereninsuffizienz

Nachdem Gilchrest und einige andere Autoren im Jahr 1975 zum ersten Mal über PCT-artige Hautveränderungen bei Hämodialysepatienten berichteten, häuften sich die Veröffentlichungen zu diesem Thema.

Bei einigen Patienten konnten fraglich auslösende Medikamente (Tab. 3) gefunden werden. Die Umstellung auf andere Medikamente brachte aber nicht bei allen Patienten den gewünschten Erfolg [43].

Auch die Rolle des Sonnenlichtes, wie sie bei den medikamenteninduzierten Pseudoporphyrien beschrieben wurde, war hier nicht entscheidend, da keine jahreszeitlichen Schwankungen berichtet wurden. Auch über einige Fälle von Peritonealdialysepatienten mit PCT-artigen Hautveränderungen wurde berichtet. Als Verursacher dieser Veränderungen werden viele Faktoren kontrovers diskutiert. Hierzu zählen:

Diuretika, Aluminiumhydroxid, Polyvinyl-Chlorid-Dialysesäulen, Hämosiderose, Silikonpartikel und Erythropoetin.

Neben PCT-artigen Hautveränderungen berichteten einige Arbeitsgruppen von neurologischen Symptomen ähnlich der akut intermittierenden Porphyrie.

Diese werden vermutlich auf einen Aktivitätsverlust der Aminolävulinsäure-Dehydratase und Desaminase durch die Urämiegifte zurückgeführt [88, 102, 103, 104, 105]. Ursachen könnten zum einen sein, dass ein Teil der ALA-D im gesunden Nierencortex produziert wird, der erfahrungsgemäß bei Dialysepatienten nicht mehr ausreichend funktionsfähig ist. Zum anderen könnte eine Hemmung der ALA-D durch die Serumbestandteile bei Urämie vorliegen [85, 88, 103, 104, 106].

2 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Der genaue pathogenetische Mechanismus der Pseudo-PCT bei Hämodialysepatienten ist bis heute unbekannt. Bisherige Untersuchungen zeigen kontroverse Ergebnisse der Porphyrin-Verteilung in Erythrozyten, Plasma, Urin und Dialysat.

Aus diesem Grund sind bei Hämodialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz der Porphyringehalt von Plasma, Dialysat, Stuhl und Erythrozyten, sowie die Porphyrinmetaboliten in Plasma und Dialysat untersucht worden.

Weiterhin sind mehrere Blutparameter gemessen und eine Medikamentenanamnese von den Patienten erhoben worden, um gewisse Zusammenhänge, die von anderen Autoren postuliert worden sind, zu überprüfen.

Ziel der Arbeit war es, mögliche Ursachen bzw. biochemisch verwertbare Unterschiede der Pseudo-PCT bei Hämodialysepatienten zu finden.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Um Patienten mit PCT-artigen Hautveränderungen zu finden, wurden mehrerer Dialysezentren in der Umgebung von Düsseldorf nach geeigneten Patienten durchsucht. Dank der freundlichen Unterstützung, die uns entgegengebracht wurde, war es möglich, alle Patienten (ca. 70 pro Dialysezentrum in unterschiedlichen Intervallschemata) zu untersuchen und anamnestisch nach typischen Hautveränderungen zu befragen. 7 Patienten wurden aus unserer eigenen Klinik nach Durchsuchung des Archivs ausgewählt. Insgesamt wurden 45 Hämodialysepatienten (24 Männer und 21 Frauen) im Alter zwischen 18 und 86 Jahren mit chronischer Niereninsuffizienz ausgewählt. 20 von ihnen zeigten klinische Symptome einer Pseudo-PCT (als Symptomatischer bezeichnet), die anderen Patienten waren asymptomatisch und wurden als Kontrolle geführt. Bei allen Patienten wurde die Gesamtporphyrinkonzentration in den Erythrozyten, im Plasma, Dialysat und Stuhl gemessen. Die Porphyrinmetabolitenverteilung im Plasma und Dialysat erfolgte mit Hilfe der HPLC.

Den Patienten wurde das Blut in den ersten 10 Minuten der Dialyse, nach Anschluß des Dialysators an den Shunt, entnommen. Das Dialysat wurde ca. 1 Stunde nach dem Start der Dialyse gewonnen.

Aus dem Blut wurden verschiedene Parameter bestimmt:

- Leberwerte: GOT, GPT, γ GT
- Eisenhaushalt: Fe, Ferritin, Transferrin und sTrf
- Hämolysewerte: Hb, Haptoglobin und Hämopexin

Desweiteren wurde bei den Patienten eine Medikamentenanamnese erhoben.

3.2 Bestimmung der Protoporphyrine in den Erythrozyten nach Piomelli et al. (Mikromethode) [58]

Durchführung:

In ein Glas-Zentrifugen-Röhrchen werden 100 μ l 5%-ige Celite-Lösung vorgelegt. Dazu werden 20 μ l EDTA-Vollblut und 2ml eines 4:1 Ethylacetat/Essigsäure-Gemisches gegeben, 10sec mit dem Vortex gemischt und anschließend bei 1500Upm für 30sec zentrifugiert. Der Überstand wird in ein weiteres Reagenzglas dekantiert und mit 2 ml 1,5N HCl versetzt und wiederum am Vortex 10sec gemischt. Nach der Phasentrennung wird die HCl-Phase fluoreszenzphotometrisch im LS 50B Photometer bei einer Extinktion von 405nm und einer Emission von 580-620nm gemessen. Der Emissionspeak lag zwischen 601-604nm. Der Protoporphyringehalt wurde mit Hilfe einer Protoporphyrin-Standard-Kurve, sowie dem Hämatokritgehalt in μ g/dl berechnet.

3.3 Bestimmung der Gesamtporphyrine im Plasma nach Poh-Fitzpatrick et al. [59]

Durchführung:

In ein Reagenzglasröhrchen werden 300 μ l einer 5%-igen Celite-Lösung und 200 μ l EDTA-Plasma pipettiert. Nach Zugabe von 2ml 4:1 Ethylacetat/Eisessig-Lösung wird das Gemisch für 20sec. am Vortex gemischt. Anschließend erfolgt eine Zentrifugation für 5min bei 2000Upm. Der Überstand wird dekantiert und nach Zugabe von 2ml 1,5N HCl wiederum für 15sec gevortext. Nach Phasentrennung wird die untere Phase separiert und im Fluoreszenzphotometer bei einer Extinktion von 408nm und einem Emissionsspektrum von 580-620nm vermessen. Der Emissionspeak lag zwischen 601-604nm.

Der Protoporphyringehalt wurde mit Hilfe einer Protoporphyrin-Standard-Kurve in μ g/dl berechnet.

3.4 Bestimmung der Gesamtporphyrine im Stuhl nach Lockwood et al. [60]

Durchführung:

Von der frischen oder eingefrorenen Stuhlprobe wurden 2 Aliquots benötigt:

1. Für die Gefriertrocknung werden ca. 250mg Stuhl (ww) in ein vorher gewogenes Glasröhrchen transferiert, ca. 1 Stunde bei -70°C vorgefroren und über Nacht gefriergetrocknet. Anschließend wird erneut das Verhältnis zwischen Feucht- und Trockengewicht bestimmt, indem das Röhrchen gewogen wurde. Die Differenz zwischen dem Gewicht des Röhrchens mit der Stuhleinwaage vor der Gefriertrocknung und dem Röhrchen mit Stuhl nach der Gefriertrocknung ergibt das Trockengewicht (dw).
2. Für die Photometrie werden 25-50mg (t) Stuhl eingewogen, mit 1ml konzentrierte HCl versetzt, gemischt und für 5min stehengelassen. Nach erneutem Vortexen erfolgt die Zugabe von 3ml Diethylether gefolgt von erneutem Mischen. 10min nach HCl-Zugabe werden 3ml Aqua dest. hinzugegeben und das Ganze bei 3000Upm 10min zentrifugiert. Die untere Phase wird anschließend mit der Pasteur-Pipette separiert und mit Aqua dest. auf genau 4,5ml Gesamtvolumen aufgefüllt. Das Spektrum wird dann im Photometer von 450-380nm gegen den Leerwert gefahren. Die Berechnung erfolgt mit der Steigung zwischen 425nm und 390nm (ΔA).

Die Gesamtporphyrinmenge in nmol/g Trockengewicht wird nach der Formel

$$\frac{\Delta A \times 3,3 \times 4,4 \text{ ml}}{(t \times \text{ww} / \text{dw})} \text{ berechnet.}$$

3.5 Überführung der Porphyrine in ihre Ester zur Bestimmung der Metabolitenverteilung mit Hilfe der HPLC

In einem geeigneten Erlenmeyerkolben werden 500mg Talkum mit 3-5ml 96%-iger Essigsäure versetzt. Entsprechend dem Porphyringehalt des zu untersuchenden Stoffes werden ca. 10ml Urin, bzw. 250ml Dialysat oder 4-5ml Plasma mit dem Talkum intensiv vermischt und auf einen pH-Wert von 3 bis 4 eingestellt. Über einer Glasfritte G 4 wird das Gemisch abgesaugt und mit Aqua dest. gewaschen. Bei 100°C wird dann die Fritte für 1 Stunde getrocknet und nach Abkühlung auf ein Auffanggefäß mit Schliff gesetzt. Anschließend wird mit 10ml Veresterungsgemisch bestehend aus 9,5ml Methanol + 0,5ml konzentrierte Schwefelsäure, versetzt. Das Auffanggefäß mit Fritte kommt danach für 20min in einen Trockenschrank bei 60°C . Wiederum nach Abkühlen wird auf die Fritte 10ml

Dichlormethan aufgetragen und mit dem Filtrat vereinigt, um evtl. Porphyrinreste vom Talkum zu entfernen. Das Filtrat wird mit dem gleichen Volumen Aqua dest. versetzt, mit einem Stopfen verschlossen und vorsichtig gemischt. Die obere Phase wird anschließend abgesaugt. Dieser Vorgang wird fünfmal wiederholt. Danach wird eine Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben, bis der pH-Wert 7 erreicht. Wiederum wird fünfmal gewaschen und nach dem letzten Waschvorgang die Wasserphase so weit wie möglich abgesaugt. Das Restwasser wird durch Zugabe von Natriumsulfat entfernt. Das Ganze wird dann über einen Faltenfilter (Schleicher 5951/2) unter Nachspülen mit Dichlormethan filtriert. Im Rotationsverdampfer wird das Dichlormethan unter Vakuum bei 40°C bis zur Trockenheit eingedampft.

Nach versetzten des Trockenrückstandes mit Dichlormethan werden die Porphyrine über eine LiChrospher Si 60 (5µm) Merck Nr.50830 Säule bei einer Anregung von 405nm und einem Emissionsspektrum von 580-620nm aufgetrennt.

Das LiChrosolv-Fließmittel besteht aus 120ml n-Heptan, 50ml Ethylacetat, 5ml Methanol und 25ml Dichlormethan.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte dank freundlicher Unterstützung im Institut für klinische Statistik. Die Ermittlung der entsprechenden Ergebnisse wurde mit dem SAS Programm durchgeführt [133]. Signifikanz bestand, wenn p im T-Test und im Wilcoxon-Test $<0,05$ waren.

4 Ergebnisse

Die durchschnittliche Dialysedauer bis zum Auftreten der ersten kutanen Symptomatik betrug 3,6 Jahre.

4.1 Porphyrine

4.1.1 Gesamtporphyrine

	Kontrolle (n=25)	Symptomatiker (n=20)	Referenz- Bereich	p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05
Erythrozyten- porphyrine [$\mu\text{g/dl}$]	12 ± 5	12 ± 7	<60	nein
Gesamtporphyrine Plasma [$\mu\text{g/dl}$]	$2,7 \pm 1,7$	$1,6 \pm 0,7$	<2	ja
Gesamtporphyrine Dialysat [$\mu\text{g/dl}$]	19 ± 7	14 ± 4	Keine Angaben	nein
Gesamtporphyrine Stuhl [nmol/g]	100 ± 41	86 ± 46	<200	ja

Tab. 4: Gesamtporphyrine in Erythrozyten, Stuhl, Dialysat und Plasma

Bis auf die Gesamtporphyrine im Plasma bei der Kontrollgruppe lagen insgesamt alle Werte im Normbereich. Für die Symptomatiker wurden niedrigere Werte im Plasma und Stuhl im Vergleich zur Kontrolle gefunden.

4.1.2 Porphyrinmetabolitenverteilung

Porphyrimetabolit	Kontrolle [rel. %]	Symptomatiker [rel. %]	p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05
Protoporphyrin	18 ± 13	10 ± 14	nein
Koproporphyrin	31 ± 19	15 ± 7	Ja (§)
Pentaporphyrin	7 ± 4	4 ± 3	Ja (#)
Hexaporphyrin	7 ± 4	4 ± 3	Ja (a)
Heptaporphyrin	9 ± 5	11 ± 4	nein
Uroporphyrin	27 ± 19	56 ± 15	Ja (x)

Tab. 5: Porphyrinmetaboliten im **Plasma**

Die Normwerte und Werte bei einem nierengesunden PCT-Patienten stammen aus eigenen Untersuchungen.

Bei der Auftrennung der Porphyrine im Plasma fanden wir bei den Symptomatikern eine Reduzierung des relativen Anteils des Koproporphyrins, sowie eine Erhöhung des Uroporphyrins.

Porphyrimetabolit	Kontrolle [rel. %]	Symptomatiker [rel. %]	p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05
Protoporphyrin	8 ± 6	9 ± 16	nein
Koproporphyrin	40 ± 11	31 ± 16	Ja (§)
Pentaporphyrin	4 ± 1	4 ± 3	nein
Hexaporphyrin	3 ± 1	4 ± 2	Ja (x)
Heptaporphyrin	8 ± 2	9 ± 4	nein
Uroporphyrin	38 ± 11	42 ± 17	nein

Tab. 6: Porphyrinmetaboliten im **Dialysat**

	Verhältnis Uroporphyrin/Heptaporphyrin	Verhältnis Uroporphyrin/Koproporphyrin
Plasma		
Kontrolle	3,0	0,87
Symptomatiker	5,1	3,7
p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05	ja	ja
Dialysat		
Kontrolle	4,8	1,0
Symptomatiker	1,4	1,4
p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05	nein	nein

Tab. 7: Verhältnisse der Porphyrinmetaboliten

Porphyrinmetabolitenverteilung im Plasma

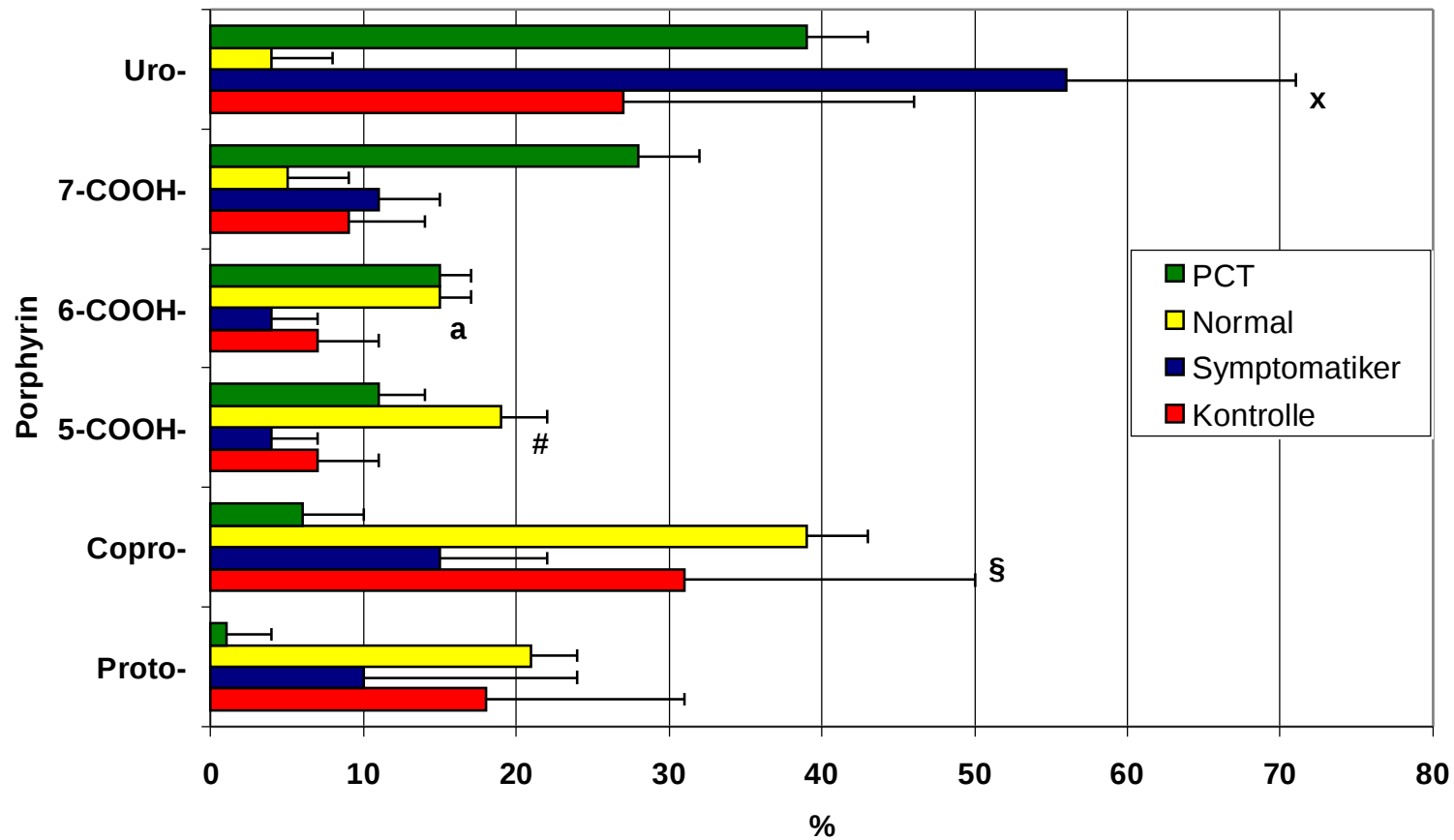


Abb. 3: Porphyrinmetabolitenverteilung im Plasma

(§, #, a, x) p in T-Test und Wilcoxon-Test < 0,05

(n= 25 Kontrolle, n=20 Symptomatiker)

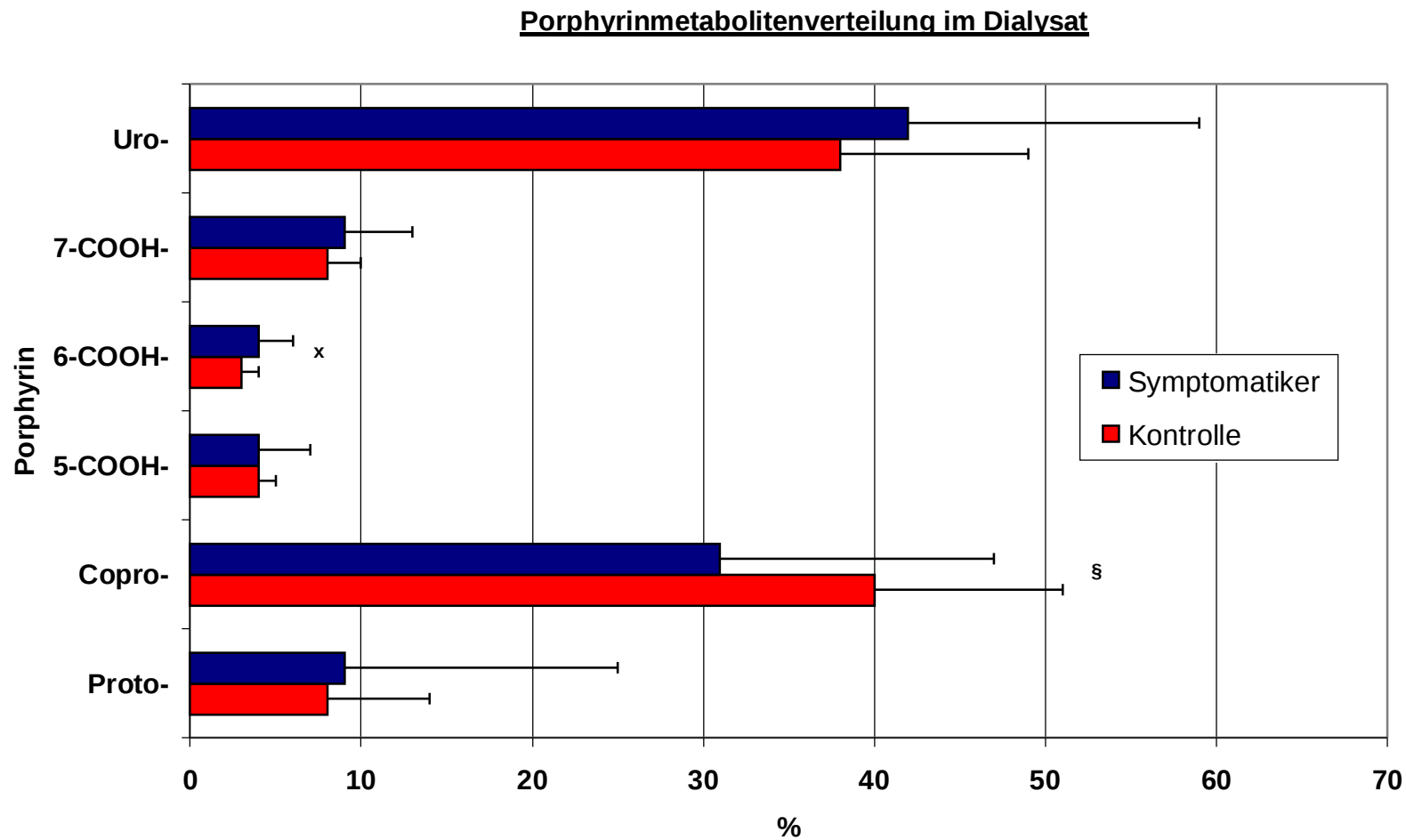


Abb. 4: Porphyrinmetabolitenverteilung im Dialysat

(§,x) p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05

(n= 25 Kontrolle, n=20 Symptomatischer)

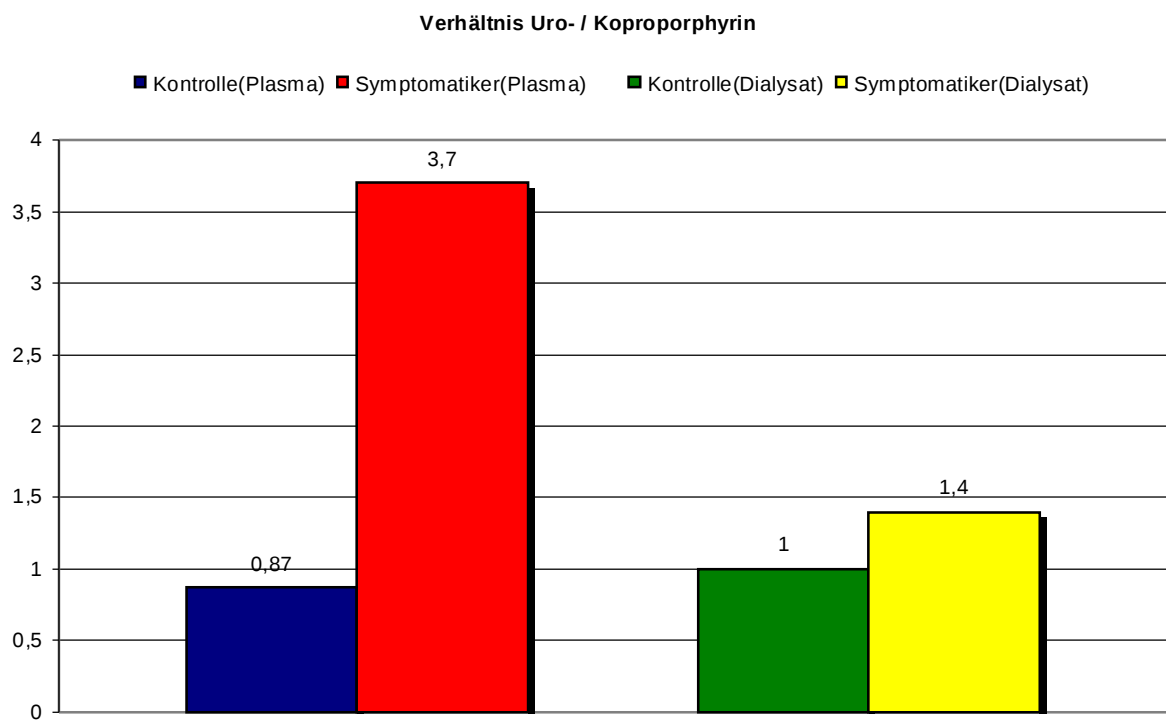


Abb. 5: Darstellung des Verhältnisses Uroporphyrin/ Heptaporphyrin

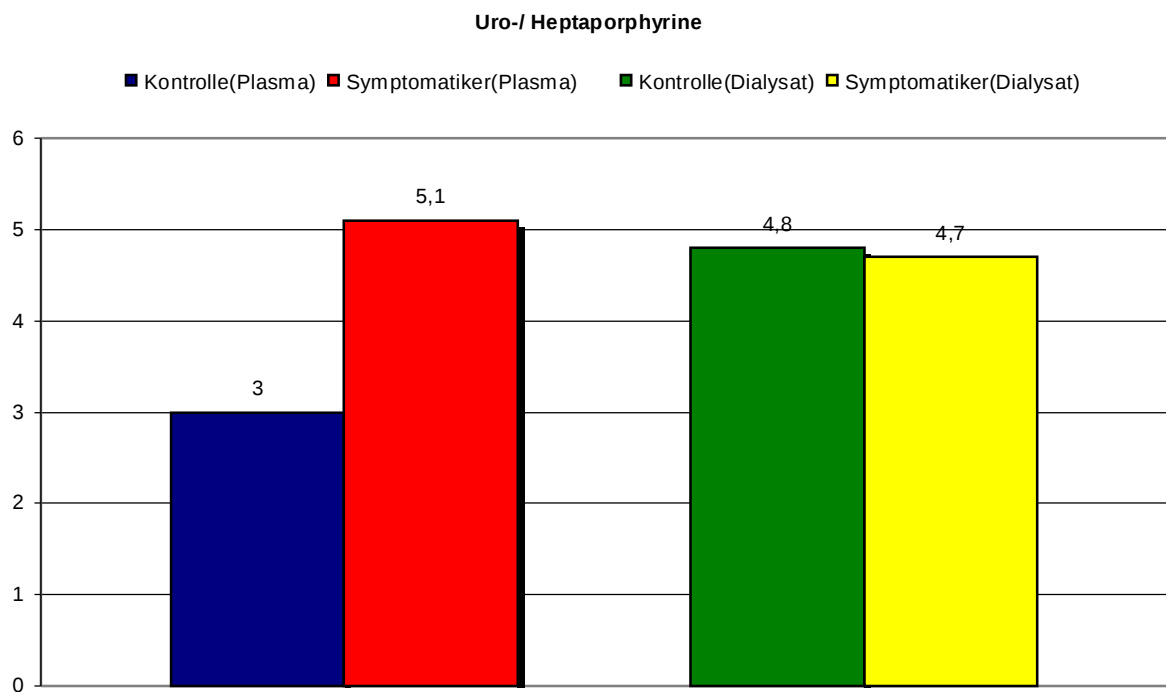


Abb. 6: Darstellung des Verhältnisses Uroporphyrin/ Koproporphyrin

4.2 Serologische Parameter

4.2.1 Eisenhaushalt

Die Symptomatiker zeigten einen durchschnittlichen Eisengehalt von $62 \pm 36 \mu\text{g/dl}$ im Gegensatz zur Kontrollgruppe von $73 \pm 36 \mu\text{g/dl}$. Die Transferrinwerte lagen bei $1,94 \pm 3,7 \text{ g/l}$ bei den Symptomatikern gegenüber $1,76 \pm 4,3 \text{ g/l}$ in der Kontrollgruppe. Die Ferritinwerte sind wegen ihrer großen Varianz bei beiden Patientengruppen nicht eindeutig beurteilbar. Die Darstellung der Verteilung der Ferritinwerte wird in der folgenden Tabelle nach Geschlecht aufgelistet (Tab. 8, Abb. 7).

	Eisen [$\mu\text{g/dl}$]	Transferrin [g/l]	Ferritin [$\mu\text{g/l}$]	sTrf [mg/l]
Symptomatiker	62 ± 36	$1,94 \pm 3,7$	[♀] 382 ± 400 [♂] 884 ± 1385	$1,45 \pm 0,6$
Kontrolle	73 ± 36	$1,76 \pm 4,3$	[♀] 578 ± 940 [♂] 660 ± 550	$1,43 \pm 0,5$
Referenzwerte	60 - 180	1,74 - 2,96	[♀] 7 - 126 [♂] 26 - 306	0,81 - 1,75
P in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05	nein	nein	[♀] nein [♂] nein	nein

Tab. 8: Darstellung der Parameter für den Eisenhaushalt (siehe Abb. 7)

4.2.2 Leberwerte

Bei der Überprüfung der Enzymwerte GOT und GPT sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Symptomatikern und der Kontrollgruppe aufgetreten. Die γGT -Werte waren bei den Symptomatikern deutlich, jedoch nicht signifikant, erhöht.

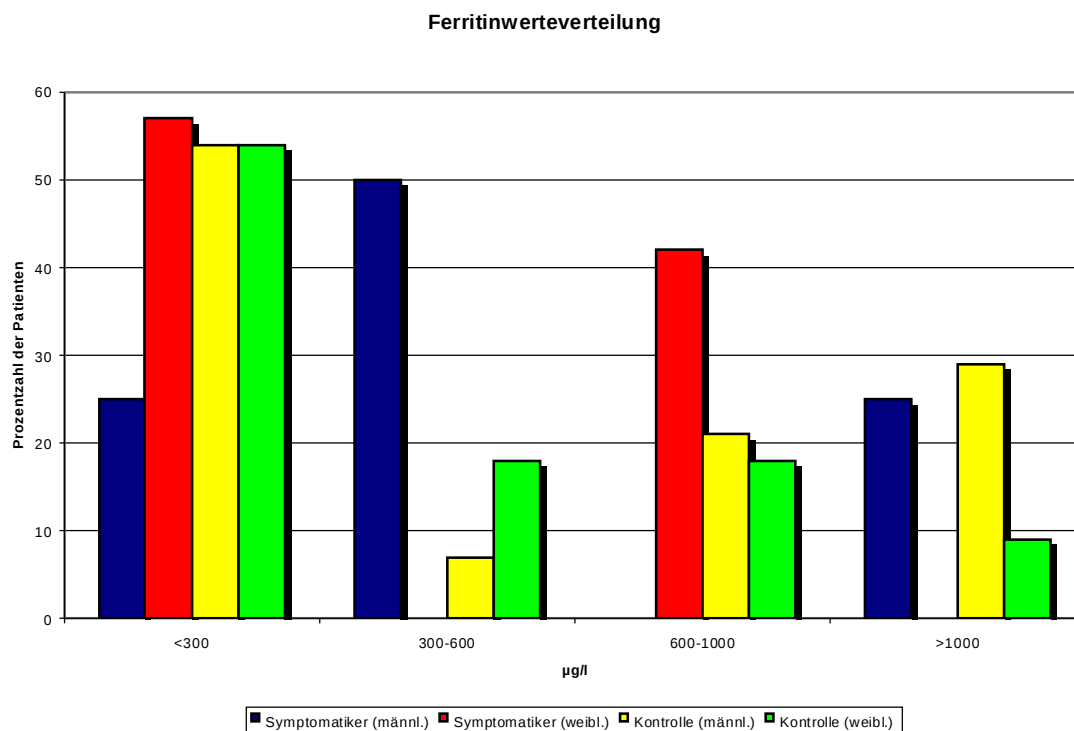


Abb. 7: Aufteilung der Ferritinwerte

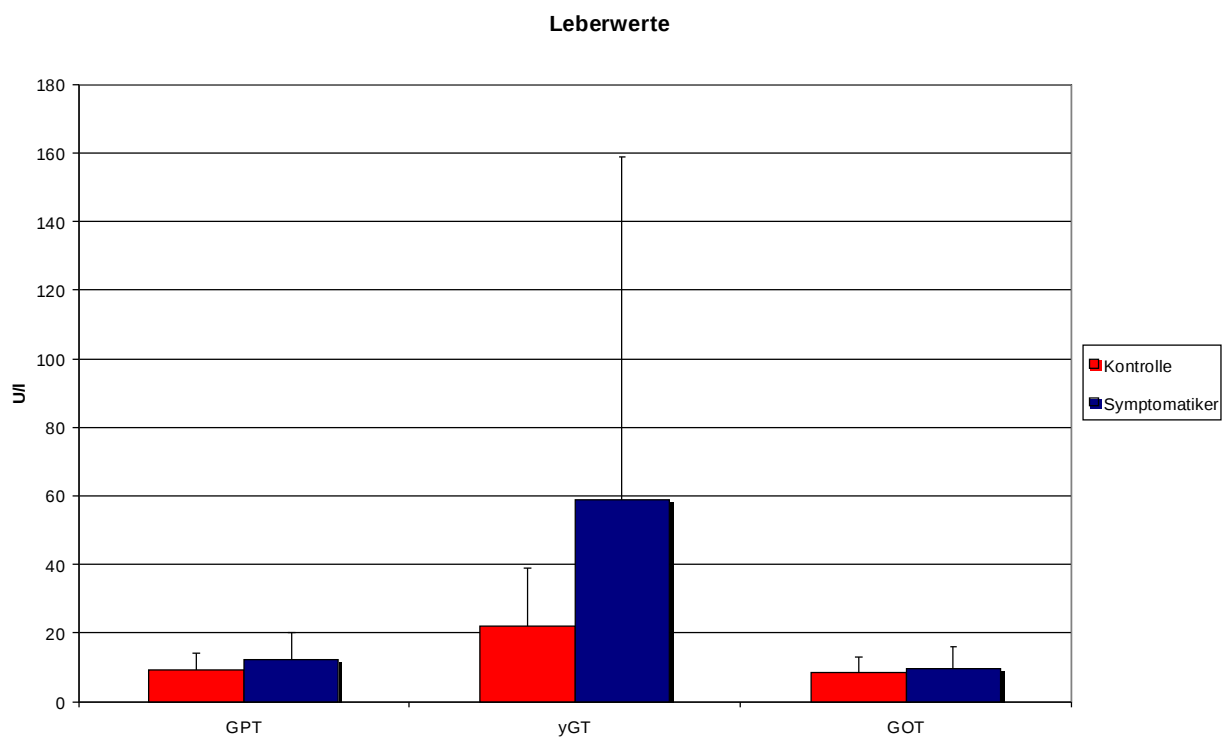


Abb. 8: Enzymwerte der Leber

	GOT [U/l]	GPT [U/l]	γ GT [U/l]
Symptomatiker	$9,7 \pm 6,4$	$12,4 \pm 7,7$	59 ± 10
Kontrolle	$8,5 \pm 4,7$	$9,3 \pm 5$	22 ± 17
Referenzwerte	4 - 22	4 - 17	4 - 28
p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05	nein	nein	nein

Tab. 9: Darstellung der Werte der Transaminasen

4.2.3 Hämolyseparameter

Bei der Untersuchung des Hämoglobins fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Hämolyseparameter Haptoglobin und Hämopexin zeigten keine signifikanten Veränderungen.

	Hb [g/dl]	Haptoglobin [mg/dl]	Hämopexin [mg/dl]
Symptomatiker	$11,6 \pm 1,6$	167 ± 64	70 ± 15
Kontrolle	$10,2 \pm 1$	135 ± 60	71 ± 19
Referenzbereich	12 - 16	30 - 200	50 - 115
p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05	ja	nein	nein

Tab. 10: Darstellung der Hämolyseparameter

4.2.4 Harnstoff

Harnstoff, ein Urämieparameter, war bei den Symptomatikern deutlich höher als bei der Kontrollgruppe (siehe Tab. 11). Im Vergleich zu Nierengesunden zeigten sich bei beiden Gruppen deutlich erhöhte Retentionswerte.

	Harnstoff [mg/dl]
Kontrolle	115 ± 55
Symptomatiker	142 ± 47
Referenzbereich	12-48
p in T-Test und Wilcoxon-Test <0,05	nein

Tab. 11: Darstellung der Harnstoffwerte in beiden Gruppen

4.3 Medikamente

	Kontrollgruppe [%]	Symptomatiker [%]	p (T-Test)
β-Blocker	80	42	0,0060 (§§)
Lipidsenker	57	57	1
Vitamin C+E	57	10	0,0003 (§)
Vitaminmix (+Vit.B)	77	24	0,0001 (aa)
ACE-Hemmer	23	15	0,3720 (a)
NSAID	43	42	0,8351(xx)
Erythropoetin	100	100	1
Schleifendiuretika	57	71	0,4005 (x)

Tab. 12: Prozentuale Verteilung der am häufigsten eingenommenen Medikamente bei den untersuchten Patienten.

Bei der Medikamentenerfassung konnten 4 Symptomatiker aufgrund fehlender Daten nicht erfasst werden. Bei der Auswertung zeigten sich deutliche Unterschiede bei der Einnahme von Vitaminpräparaten und β-Blockern. Bei den antioxidativ wirksamen Vitaminpräparaten (Vitamine C+E) stellt sich der Unterschied ähnlich deutlich wie bei dem Vitaminmix dar, der aus Thiaminnitrat (Vitamin B1), Riboflavin (Vitamin B2), Nicotinamid, Calciumpantothenat (Vitamin B6), Pyridoxin und Biotin zusammengesetzt ist.

In einigen Präparaten befanden sich zusätzlich Folsäure und Cobalamin (Vitamin B12) (siehe Abb. 9).

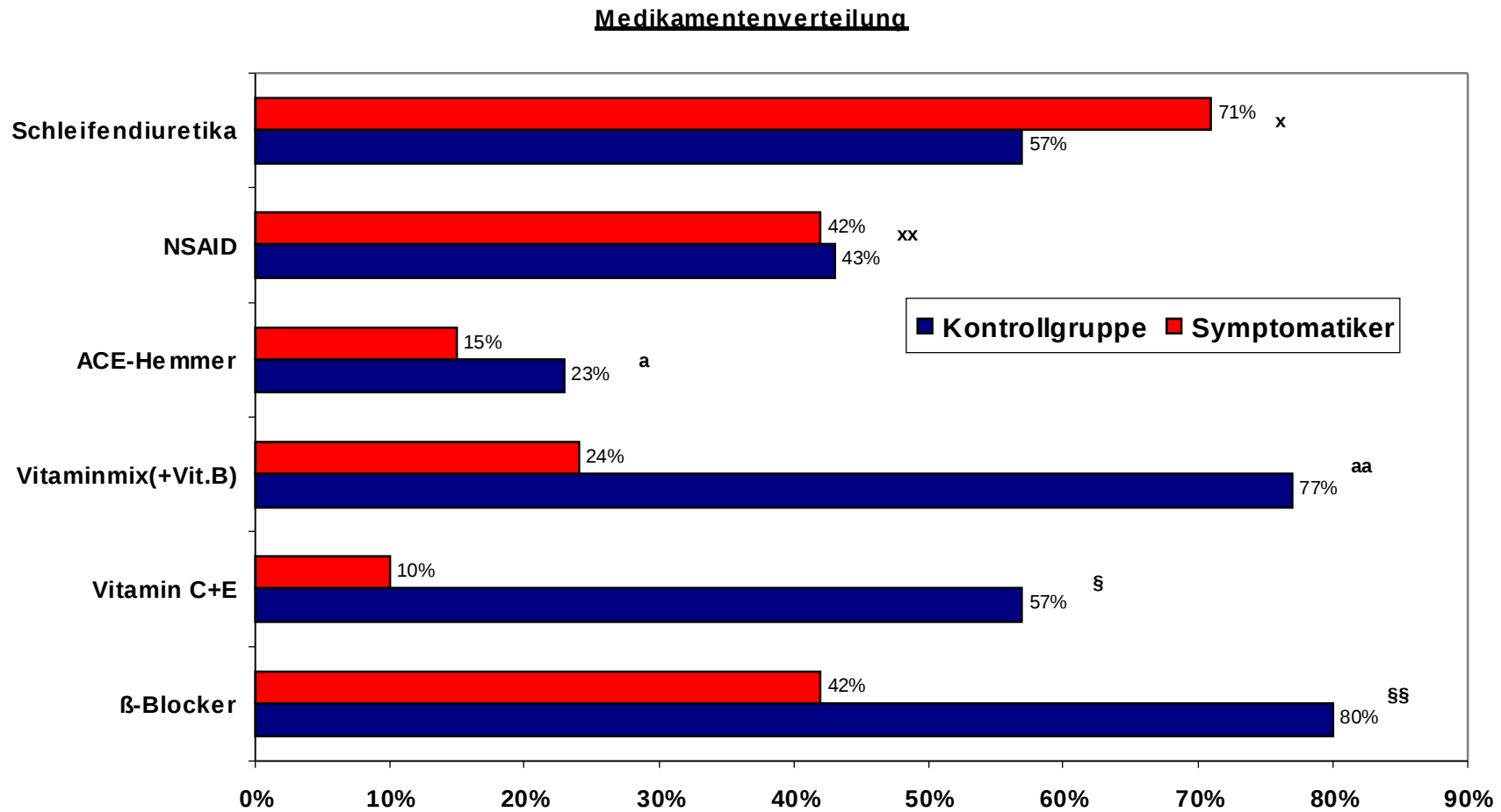


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der Medikamenteneinnahme aus beiden Gruppen

x:	p = 0,4005	xx:	p = 0,8351	a:	p = 0,3720
aa:	p = 0,0001	§:	p = 0,0003	§§:	p = 0,0060

4.4 Infektionsstatus HBV

Die Gruppe der Dialysepatienten mit Symptomen beinhaltete 4 Hepatitis-B-Virus (HBV) positive, denen 10 HBV-positive-Patienten in der Kontrollgruppe gegenüberstanden.

5 Diskussion

5.1 Allgemein

1975 sind von Korting et al. [80] die ersten Fälle von PCT-artigen Hautveränderungen bei Hämodialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz beschrieben worden [66, 67, 68, 69, 70]. Seitdem wurden ähnliche Fälle mehrfach veröffentlicht und verschiedene pathogenetische Modelle aufgestellt. Da es sich in der Mehrzahl dieser Fälle um einzelne Kasuistiken handelt, ist die Einstufung bzw. die Abgrenzung dieser Hautveränderungen von anderen Dermatosen sehr schwierig. Dieses Problem wurde besonders durch die oft bestehende Anurie (fehlende Uringewinnung zur Analyse) und die Vielzahl nebenwirkungsreicher Medikamente bei Dialysepatienten verstärkt. Darüber hinaus zeigen gerade Dialysepatienten gehäuft porphyrieähnliche Hautveränderungen, wie aktinische Elastose, erhöhte Hautvulnerabilität, Hyperpigmentierungen an lichtexponierten Arealen, Neigung zu atropher Narbenbildung und Pigmentverschiebungen [71, 72, 73]. Die Ursache dieser Hautveränderungen bei den Dialysepatienten ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Unseren Daten zufolge waren die Gesamtporphyrine im Plasma der Kontrollgruppe leicht erhöht, wohingegen dies bei der Gruppe der Symptomatischer nicht festzustellen war (s. Tab. 4).

Die Daten der Literatur sind bisher sehr different. Einige Autoren, wie z.B. Glynne et al. [28] und Seubert et al. [73], die 50 Dialysepatienten untersuchten, fanden bei allen Dialysepatienten mit oder ohne Symptomatik eine deutliche Erhöhung der Plasmaporphyrine. Die Plasmaporphyrinwerte waren nach King et al. bei Hämodialysepatienten mit Symptomatik genauso hoch wie bei nierengesunden klassischen PCT-Patienten [62]. Auch Senger et al. [74] fanden eine durchschnittliche Erhöhung der Plasmaporphyrine um das 2,7-fache bei allen Hämodialysepatienten. Andere Arbeitsgruppen konnten dagegen nur normwertige Gesamtporphyrine im Plasma nachweisen [70, 75-81].

Anderson et al. beschrieben bei Hämodialysepatienten mit Symptomatik mäßig erhöhte Plasma-Gesamtporphyrine. Die einzige deutlich ausgeprägte Erhöhung wurde bei einem klassischen PCT-Patienten gefunden, der mit Isokoproporphyrin im Stuhl identifiziert wurde. Erhöhungen dieses Wertes im Stuhl zeigten sich auch bei einigen Hämodialysepatienten, die von Day et al. untersucht wurden. Diese Patienten scheinen eher an einer PCT, die zufällig während der Dialyse aufgetreten ist, erkrankt gewesen zu sein [78, 86]. Somit erhärtet sich der Verdacht, dass neben einer Pseudo-PCT bei Dialysepatienten, zusätzlich eine durch die Dialyse oder entsprechende Medikamente getriggerte klassische PCT auftreten kann.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen wurde von der Mehrzahl der Autoren eine Veränderung in der Porphyrinmetabolitenverteilung im Plasma bei allen Dialysepatienten mit oder ohne Symptomatik festgestellt, wobei das Uroporphyrin dominierte. In der Literatur ist eine Erhöhung bis zum 20-fachen der Normwerte beschrieben worden (s. Tab. 4)

[73, 74, 75, 78, 83, 84, 85]. Glynne et al. stellten eine massive Erhöhung des Uro- und Heptaporphyrins im Plasma, sowie massiv erhöhte Werte von Isokoproporphyrin im Stuhl bei einem Hämodialysepatienten fest, wohingegen sie bei Patienten mit CAPD diese nicht nachweisen konnten [28]. Gafter et al. fanden zudem heraus, dass Hämodialysepatienten im Allgemeinen höhere Uroporphyrinwerte im Plasma und erhöhte Koproporphyrin- bzw. Protoporphyrinwerte in den Erythrozyten im Gegensatz zu nicht dialysierten gesunden Patienten aufweisen [85].

Bei dem Versuch der Differenzierung von Dialysepatienten mit bullösen Hautveränderungen im Vergleich zu Hämodialysepatienten ohne Hautveränderungen konnte hingegen die Arbeitsgruppe von Anderson et al. keinen Unterschied in den Gesamtporphyrinen im Plasma und Stuhl, sowie der Porphyrinmetabolitenverteilung im Plasma finden [86].

In Übereinstimmung mit den hier vorgestellten Ergebnissen fanden auch Seubert et al., dass Uro- und Heptaporphyrine deutlich im Plasma erhöht waren, während hingegen im Dialysat der Uroporphyrinanteil an den Gesamtporphyrinen zugunsten des Koproporphyrins deutlich sank (s. Tab. 3, 4) [73]. Senger et al. hingegen zeigten, dass im Gegensatz zu Nierengesunden ohne PCT-artige Hautveränderungen, die Koproporphyrin als Hauptmetaboliten im Plasma besitzen, bei den Dialysepatienten eine generelle Verschiebung zu den höher karboxylierten Porphyrinen, insbesondere Hepta- und Uroporphyrin, auftritt. Im Vergleich mit nierengesunden PCT-Patienten zeigte die Arbeitsgruppe einen deutlich niedrigeren relativen Anteil von Uroporphyrin im Plasma als bei Hämodialysepatienten [74].

Ursächlich machten Seubert et al. die unterschiedliche Molekülgröße von Koproporphyrin und Uroporphyrin für die Verschiebung des Metabolitenverhältnisses im Dialysat verantwortlich. Er leitete seine Theorie aus der Tatsache ab, dass er bei Hämofiltrationspatienten mehr Uroporphyrin im Dialysat fand als bei Hämodialysepatienten. Die Herstellung eines Gleichgewichtes spielt bei der Hämofiltration eine nicht derartig bedeutende Rolle wie bei der Hämodialyse, so dass dort bei entsprechender Vorherrschaft des Uroporphyrins auch dementsprechend mehr Uroporphyrin gefiltert wird [73]. Auch die hohe Proteinbindung von Porphyrinen im Plasma, insbesondere von Uroporphyrin, scheint eine Ursache für die Verschiebung darzustellen. Sie liegt dort zwischen 78% und 95% [73, 75, 87]. Dass die Art der Plasmareinigung eine Rolle für die erhöhten Uroporphyrinwerten spielt, bestätigt sich auch bei Fontanellas, der ebenfalls erhöhte Uroporphyrinwerte im Plasma von

Dialysepatienten fand. Diese waren bei Hämodialysepatienten wesentlich stärker ausgeprägt als bei CAPD-Patienten, die über einen längeren Zeitraum peritoneal dialysierten [88].

Die Ursache für die deutliche Verschiebung der Porphyrinmetaboliten könnte die Niereninsuffizienz als solche sein, die die Hämbiosynthese, insbesondere die Aktivität der URO-D, beeinflusst [78, 99]. Die URO-D-Aktivität ist bei Hämodialysepatienten unabhängig davon, ob Hautveränderungen vorliegen oder nicht, vermindert [107]. Gafter et al., die die URO-D-Aktivität bei Dialysepatienten mit und ohne bullösen Hautveränderungen gemessen haben, konnten zwischen den beiden Gruppen keine Veränderung feststellen. Sie gehen nicht von einer Hemmung des URO-D-Enzyms als Ursache für die Auslösung der Hautveränderungen aus, wie es bei der PCT der Fall ist [85]. Dem Uroporphyrin selbst wird jedoch auch eine Hemmwirkung auf die URO-D zugesprochen [74, 100].

5.2 PCT und PCT-artige Veränderungen

Die Diagnose PCT wird normalerweise durch Untersuchung der Porphyrinkonzentration im Urin, sowie die Bestimmung der URO-D Aktivität in den Erythrozyten gestellt. Weiterhin hat die Eisenüberladung als Enzymhemmer der URO-D diagnostische und therapeutische Bedeutung [20, 32, 89, 90, 91].

Da sich die Daten in der Literatur für die Porphyrinuntersuchungen bei der Pseudo-PCT im Vergleich zur PCT bisher sehr kontrovers darstellten, wurde nach weiteren Möglichkeiten zur Differenzierung der beiden Formen gesucht. Der Nachweis eines erhöhten Isokoproporphyrins im Stuhl ist pathognomonisch für die PCT [92] und ist laut Elder zur Abgrenzung einer Pseudo-PCT bei chronisch Niereninsuffizienten nur im Stuhl möglich [93]. Andere hingegen sehen als sicheres Merkmal der PCT die Rotfluoreszenz im Leberbiopsat unter langwelligem UV-Licht, die bei der Pseudo-PCT nicht auftritt [6, 11, 94]. Dies stellt allerdings eine relativ eingreifende und belastende Untersuchung dar. Klinische Unterscheidungskriterien wurden ebenfalls beschrieben. Die Pseudo-PCT zeigt bei den meisten betroffenen Patienten keine Hypertrichose und Elastose [61], hingegen größere Blasen als bei klassischer PCT [95].

Um eine biochemische Differenzierung bei Dialysepatienten mit und ohne PCT-artigen Hautveränderungen treffen zu können, wurde nach weiteren diagnostisch verwertbaren Unterschieden gesucht.

Senger et al. beschrieben, dass alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöhte Plasma-Uroporphyrinwerte haben, die durch die Hämodialyse nicht verändert wurden. Sie

postulierten, ebenso wie Day und Eales, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und erhöhtem Uro- und Heptaporphyrin im Plasma von PCT-Patienten mit normaler Nierenfunktion anhand des höheren Uro-/Heptaporphyrin-Verhältnisses unterschieden werden können. Niereninsuffiziente Patienten haben danach ein Verhältnis von 8, PCT-Patienten von 1,7. Diese Untersuchungen wurden auch von anderen Autoren bestätigt. Dabei wurde aber kein genauer Unterschied zwischen niereninsuffizienten Patienten mit und ohne kutaner Symptomatik gesehen [60, 74, 75, 78, 83, 84].

Wir versuchten bei unseren Dialysepatienten einen Unterschied zwischen den Symptomatikern und der Kontrollgruppe zu finden. Dabei zeigten sich signifikante Veränderungen des Verhältnisses von Uro-/Heptaporphyrin. Bei Symptomatikern lag dies bei 5,1, in der Kontrollgruppe bei 3,0 (Tab. 7, Abb. 5, 6, p-Werte siehe Tab. 16).

Deutliche signifikante Unterschiede fanden wir bei dem Verhältnis von Uro- zu Koproporphyrin. Es zeigten sich Unterschiede bei den Symptomatikern in einem Verhältnis von 3,7 im Gegensatz zur Kontrollgruppe von 0,9 (p-Werte siehe Tab. 16). Untersuchungen diesbezüglich konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

5.3 Neue Einteilung der PCT-artigen Hautveränderungen

Nach unseren Untersuchungen lässt sich die Ursache der Blasenbildung bei Dialysepatienten in drei Gruppen einteilen. Diese Einteilung wurde modifiziert bereits von Köhler/Korting/Seubert/Senger vorgeschlagen [73,74].

1. Die erste Gruppe umfasst die Patienten mit **klassischer PCT**. Diese weisen neben einem erhöhten Plasmaporphyrinlevel auch das diagnostisch wegweisende Isokoproporphyrin im Stuhl auf.
2. Die zweite Gruppe zeigt ebenfalls PCT-artige Hautveränderungen, keine oder kaum erhöhte Plasmagesamtporphyrinewerte, aber ein Überwiegen von Uroporphyrin im Plasma. Ein phototoxisches Medikament kann nicht gefunden werden. Dieses Krankheitsbild sollte als **Porphyria cutanea urämica (PCU)** bezeichnet werden.
3. Die dritte Gruppe hat PCT-artige Hautveränderungen ohne erhöhte Gesamtporphyrine im Plasma, sowie keine typische Veränderung der Porphyrinmetabolitenverteilung. Diese Hautveränderungen sind am ehesten durch phototoxisch wirkende Medikamente bedingt und durch Absetzen der entsprechenden Substanzen reversibel. Dieses Krankheitsbild wird als **Pseudoporphyrie** beschrieben, da keine Veränderungen des Porphyrinhaushaltes anzutreffen sind.

5.4 Abgrenzung der PCU zur PCT

Die Abgrenzung der klassischen PCT zur PCU kann durch mehrere Parameter erfolgen.

- A. Die Bestimmung von Isokoproporphyrin im Stuhl.
- B. Eine deutliche Erhöhung der Gesamtporphyrine im Plasma bei der klassischen PCT.
- C. Bestimmung des Verhältnisses von Uro-/Heptaporphyrin bei der Porphyrinmetabolitenauftrennung im Plasma. Dies liegt nach Übereinstimmung mehrerer Autoren bei PCT-Patienten bei 1,7 bis 2,4, während es bei Dialysepatienten mit oder ohne bullöse Hautveränderungen bei den vorliegenden Daten zwischen 3 und 5 lag, sogar Faktoren von 8 bis 10 wurden beschrieben (Nierengesunde weisen ein Verhältnis von 0,7 bis 0,8 auf).
- D. Das klinische Bild der Pseudo-PCT bzw. Porphyrria cutanea urämica unterscheidet sich von der klassischen PCT durch das Fehlen der Hypertrichose und der ausgeprägten Elastose [61].

5.6 Eisenhaushalt und URO-D

Verschiedene Arbeitsgruppen berichten über einen Zusammenhang zwischen Eisenüberladung und klinischer Symptomatik. Die klinische Manifestation eines URO-D-Defektes ist dabei in den Vordergrund zu stellen. Dafür wird hauptsächlich die zunehmende Eisenbelastung des Gewebes bei der Hämodialyse verantwortlich gemacht [65, 94, 98]. Auch McColl et al. fanden bei ihren vorgestellten Hämodialysepatienten Zeichen einer Eisenüberladung mit $\text{Fe} = 35 \mu\text{mol/l}$ und Ferritin $>500 \text{ng/ml}$ [65].

Bei unseren Patienten stellten wir bei der Untersuchung des Eisenhaushaltes fest, dass sich zwischen den Symptomatikern und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bei den Parametern Eisen, Ferritin- und Transferringehalt des Blutes finden lassen (Tab. 8).

Vorhergehende Untersuchungen zu Unterschieden im Eisenhaushalt zwischen Hämodialysepatienten mit und ohne Symptomatik sind aus der Literatur nicht bekannt. Bei unseren Patienten fanden sich im Plasma die Eisen- und Transferrinwerte im Normbereich, einige Patienten zeigten jedoch erhöhte Ferritinwerte als Ausdruck einer Eisenüberladung. Da sich diese Verteilung in der Kontrollgruppe und bei den Symptomatikern ähnlich verhielt, scheint kein Einfluss auf die Entstehung der PCT-artigen Hautveränderungen vorzuliegen (Abb. 7).

King et al. fanden, im Einklang mit unseren Ergebnissen, keine signifikanten Unterschiede bei den Serumferritinwerten zwischen Hämodialysepatienten mit und ohne Symptomatik [62].

Die ebenfalls bei der PCT auftretende Erniedrigung des Hämopexinwertes, obwohl keine hämolytische Reaktion vorliegt, konnte bei unseren Hämodialysepatienten nicht nachgewiesen werden (Tab. 10) [117].

5.6 Pathomechanismus der Blasenbildung

Wird in die Haut eingelagertes Uroporphyrin mit Licht (400-410nm) bestrahlt, so kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems. Dies wiederum führt zur Bildung von Spaltprodukten, zur chemotaktischen Aktivierung polymorphkerniger Leukozyten und zur Schädigung von Endothelzellen. Komplementinduzierte Freisetzung spaltinduzierender Proteasen aus kutanen Mastzellen verursachen nach Auffassung von Lim et al. die Hautfragilität und Blasenbildung [111, 112].

Weiterhin ist an der Entstehung des typischen Krankheitsbildes die lichtunabhängige Wirkung des Uroporphyrins auf die Hautfibroblasten verantwortlich. Es induziert einen stimulierenden Effekt, der eine Erhöhung der Kollagensynthese um das 1,7-2,7-fache bewirkt, und somit die sklerodermiformen Veränderungen auch an lichtgeschützter Haut erklären [113].

Hermann et al. [130] konnten zeigen, dass besonders Uroporphyrin-I die Bildung von Matrix-Metallo- Proteinase bis zum 10-fachen gegenüber einfachem UVA-Licht steigern kann. Somit lässt sich die Blasenbildung und die Hautalterung erklären.

5.7 Aluminiumplasmaspiegel

In vielen neueren Berichten häufte sich der Verdacht des Zusammenhangs zwischen der PCT-artigen Symptomatik und dem Aluminiumplasmaspiegel.

Hintergrund ist der Bericht von King et al. [62] aus dem Jahre 1983. Ein Hämodialysepatient mit PCT-artigen Hautveränderungen und erhöhten Aluminiumspiegeln im Plasma zeigte ebenfalls die erhöhten Isokoproporphyrinerhöhung im Stuhl. Trotz Chloroquintherapie verschwanden diese erst nach Austausch des aluminiumreichen Hämodialysespülwassers gegen deionisiertes Wasser. Diese Dermatoze ist eher im Sinne einer klassischen PCT zu werten. Eine ähnliche Beobachtung konnte auch von McColl et al. [65] bestätigt werden. Kritisch zu betrachten ist, dass sein Patient interessanterweise auch unter einfachem

Alkoholverzicht ein Absinken der Uroporphyrinwerte und der klinischen Symptomatik bei unveränderter Aluminiumexposition zeigte. Es könnte sich somit ebenfalls um eine klassische PCT gehandelt haben. Jedoch könnte auch Aluminium als Realisationsfaktor für eine klassische PCT in Frage kommen.

Auch positive Therapieversuche bei einer PCU mit Desferroxamin als Aluminium- und Eisenbinder könnten auf einen Zusammenhang hinweisen [114, 115]. Berlyne [116] gelang es eine Porphyrie bei Ratten durch Aluminiumgabe zu induzieren.

In vergleichenden Untersuchungen konnte Anderson [86] und andere Untersucher [88, 103] einen erhöhten Aluminiumgehalt des Plasmas bei Dialysepatienten mit bullösen Hautveränderungen im Vergleich zu Patienten ohne Hautveränderungen finden.

Als Ursache wird vermutet, dass Aluminium eine Aktivitätserhöhung der ALA-S, ein für die Porphyrinsynthese limitierendes Enzym, induzieren kann [103, 116].

Aluminiumintoxikationen traten im Dialysebereich zunächst vereinzelt, dann konzentriert auf wenige Zentren, später nahezu ubiquitär in allen Dialyseeinheiten, mit Bevorzugung der stationären Einheiten, auf. Ganz offenbar war das Dialysewasser nicht für die Phänomene verantwortlich zu machen. Es handelte sich um eine iatrogene Intoxikation von Aluminiumhydroxid als Phosphatbinder. Neben der kutanen Symptomatik einer PCU zeigten sich Zeichen einer Dialyseenzephalopathie, sowie zusätzlich eine Verschlechterung einer bereits bestehenden renalen Anämie und Osteopathie [117, 118].

5.8 Erythrozytenporphyrine

Auch für die Erythrozytenprotoporphyrine fanden einige Autoren bei Hämodialysepatienten mit PCT-artigen Hautveränderungen erhöhte Werte [65, 119, 120]. Diese wurden einer reduzierten Ferrochelataseaktivität zugeschrieben, wie dies auch bei der EPP gefunden werden kann.

Senger et al. [74] führten die Erhöhung der Protoporphyrinkonzentration in den Erythrozyten auf eine urämiebedingte Hemmung der Ferrochelatase zurück, während hingegen Heinicke et al. [64] ein Eisendefizit oder einen Cofaktormangel dafür verantwortlich machten.

Anderson et al. [86] fanden bei 70% ihrer Hämodialysepatienten ebenso wie Druecke et al., der dies bei einigen seiner Patienten nachwies, [121] teilweise erhöhte Erythrozytenporphyrine, die sie in eine signifikante Übereinstimmung mit erhöhten Aluminiumwerten im Serum bringen konnten. Poh-Fitzpatrick et al. konnten nur in 4 von 62 Patienten erhöhte Erythrozytenporphyrine feststellen[77].

Wir hingegen konnten bei allen unseren Hämodialysepatienten keine Erhöhung des Protoporphyrins in den Erythrozyten nachweisen (Tab. 4). Als mögliche Ursache ist zu diskutieren, ob nicht die seinerseits von den Autoren gemessenen Erhöhungen durch einen Ferrochelatase-Cofaktormangel (Pyridoxalphosphat) bedingt waren. Das Pyridoxalphosphat, welches als wasserlösliches Vitamin mit der Dialyse ausgewaschen wird, und früher oft sehr stark erniedrigt war, wird mittlerweile bei vielen Patienten nach der Dialyse substituiert.

5.9 Vitamine

Bei genauen Betrachtungen der Medikamente, die die Dialysepatienten zu sich nahmen, fiel auf, dass die Symptomatischer deutlich weniger Vitamine, insbesondere die antioxidativ wirksamen Vitamine C und E (Ascorbinsäure und Tocopherol), einnahmen als die Kontrollgruppe. Nur 10% der Symptomatischer erhielten eine Medikation mit diesen beiden Vitaminen. Dagegen nahmen in der Kontrollgruppe 57% diese Antioxidantien ein (s. Tab. 12, Abb. 9). Noch deutlicher zeigte sich dieser Unterschied bei Einnahme von sogenannten Multivitaminpräparaten (Kontrollgruppe 77%, Symptomatischer 24%). Diese Vitamine, besonders die der B-Reihe, könnten ebenfalls in Zusammenhang mit der Symptomatik stehen, da Pyridoxalphosphat als Cofaktor der Ferrochelatase wirkt und mit der Dialyse aus dem Plasma entfernt wird [63].

5.10 Medikamente

Auch durch Medikamente, z.B. Furosemid, werden phototoxische bullöse Hautveränderungen ohne Beeinträchtigung des Porphyrinstoffwechsels ausgelöst [94, 109, 110]. Nach Absetzen entsprechender Medikamente verschwindet die Symptomatik vollständig. Da alle Dialysepatienten Diuretika bekommen, ist nicht eindeutig auszuschließen, dass die entsprechenden Hautveränderungen nicht durch Medikamente provoziert bzw. unterstützt werden können (s. Tab. 10). Eine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten Diuretikum konnte nicht gesehen werden. Es zeigte sich eine prozentuale Häufung bei der Verwendung eines Schleifendiuretikums von 54% in der Kontrollgruppe zu 71% in der Symptomatischergruppe.

Weiterhin ist in Betracht zu ziehen, dass bisher noch nicht differenzierte chemische Substanzen, die im Zusammenhang mit den Dialyseapparaturen und dem Dialysevorgang stehen, eine toxische PCT auslösen können [108].

Einen deutlichen Unterschied fanden wir ebenfalls in der Verwendung von β -Blockern. Während die Symptomtiker nur zu 42% einen β -Blocker erhielten, wurden 80% aus der Kontrollgruppe damit behandelt. Inwieweit sie bei der Entstehung der Hautveränderungen eine Rolle spielen ist noch unklar. Sie wurden jedoch bislang noch nicht als Auslöser einer Pseudoporphyrie beschrieben.

5.11 Dialysefilter

Eine weitere Ursache für die Veränderungen der Porphyrinmetabolitenverteilung bei Dialysepatienten stellt die Art des verwendeten Dialysefilters dar.

Während Poh-Fitzpatrick [68] zeigte, dass Uroporphyrine nur unzureichend bei der Hämodialyse entfernt werden, wurde dies von Gebril [83] nicht bestätigt.

Die hier gefundene Änderung der relativen Anteile der Porphyrinmetaboliten im Plasma (s. Abb. 4, 5, Tab 5, 6) zum Dialysat wurde von Carson et al. [127] genauer untersucht. Sie fanden dabei heraus, dass herkömmliche Hämodialyseverfahren mit geringer Blutflussmenge von <250ml/min und Cuprophan- oder Celluloseacetat-Membranen ineffektiver Porphyrine aus dem Plasma auswaschen als andere Membranen. Die Hochfluß-Hämodialyse mit hochpermeablen Membranen und hohen Durchflussraten liefert eine signifikant bessere Clearance der Porphyrine um 37% im Vergleich zur herkömmlichen Hämodialyse. Der Vergleich der Polysulfon F60 Säule zeigte eine wesentlich bessere Porphyrinclearance als die Celluloseacetat-Säule von Duoflux [127].

Garcia-Parilla et al. berichteten über eine Reduktion der Plasmaporphyrine bei einem Patienten mit PCT-artigen Hautveränderungen um 40% bei einer einmaligen Hämodialysesitzung mit einer Acrylnitril-RPG-HP-Dialysesäule [98].

Aus den vorgelegten Untersuchungen ging hervor, dass sich das Uroporphyrin schlecht durch die Hämodialyse aus dem Plasma entfernen ließ. Wir fanden bei den Symptomatikern eine deutliche Reduzierung des relativen Anteils des Uroporphyrins am Gesamtporphyringehalt vom Plasma zum Dialysat (s. Tab. 6, Abb. 10). Dabei fiel dieser Anteil bei den Symptomatikern von durchschnittlich 56% auf 42% ab, während er bei der Kontrollgruppe im Plasma von 27% auf durchschnittlich 38% im Dialysat anstieg. Dies zeigt, dass in der Gruppe der Symptomtiker eine verminderte Reinigung des Plasmas von Uroporphyrin stattfand.

Der Versuch, dies in Bezug zur verwendeten Dialysesäule zu bringen, war nicht möglich, da bei einigen Patienten mit bullösen Hautveränderungen keine Daten über die Säulenart vorlagen. Bei den uns vorliegenden Aufzeichnungen wurden in beiden Gruppen überwiegend dieselben Säulen angewandt. Hierbei liessen sich keine Ursachen für die Symptomatik finden. Die Bindung der Plasmaporphyrine an hochmolekulare Transportproteine behindert die renale Filtration und Dialysierbarkeit der Porphyrine bei chronischer Niereninsuffizienz [76, 78]. Während bei der PCT das Uroporphyrinogen-I bei der nicht familiären Form überwiegt, befindet sich bei den hämodialysierten Patienten mit PCT-artigen Hautveränderungen gehäuft das Uroporphyrinogen-III [79]. Seubert und Seubert [73] fanden in Übereinstimmung mit Gebril et al. [83] bei der Untersuchung der Uroporphyrinogenisomere bei den Symptomatikern ein Verhältnis der Isomere von Uro-I/Uro-III 60%/40%. Sie stehen damit im Gegensatz zu Day [101], der hauptsächlich Uroporphyrin-III gefunden hat. Uroporphyrin-III bindet sich stärker an hochmolekulares Albumin und Hämoexin, so dass zusätzlich eine weitere Verminderung der Clearance erfolgen könnte (s. Abb. 1).

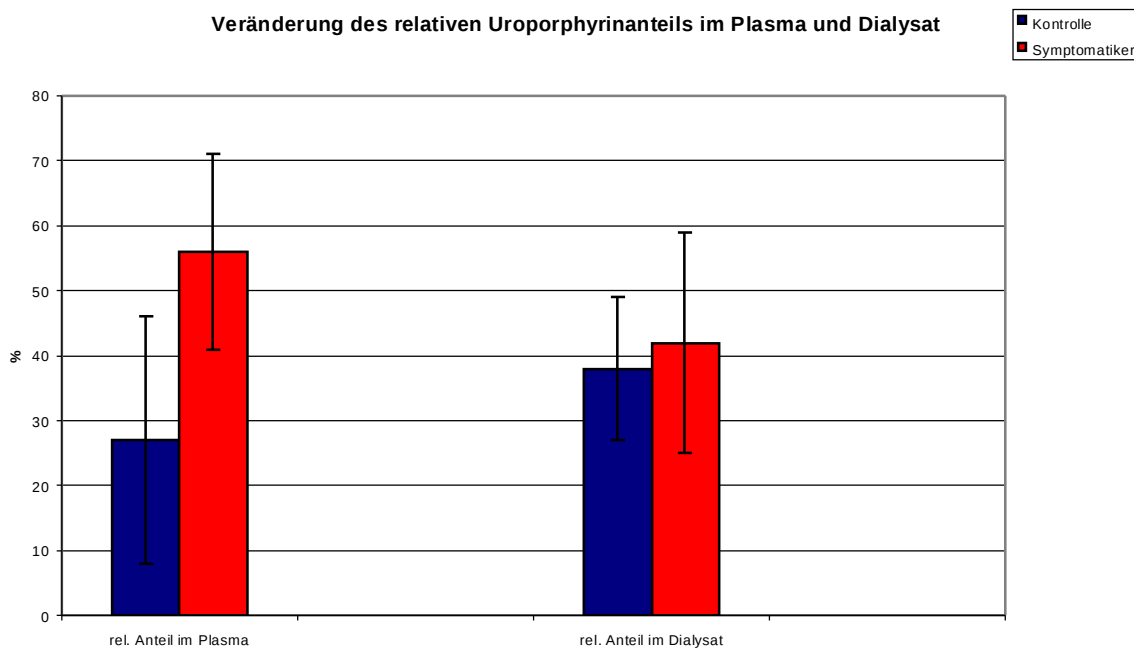


Abb. 10: Veränderungen des relativen Uroporphyrinanteils im Plasma und Dialysat

5.12 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten der PCU werden kontrovers diskutiert. Aderlassbehandlungen sind meist wegen einer chronisch bestehenden Anämie kontraindiziert, obwohl dies häufig als Heilversuch angeführt wurde [87, 122].

Über die Therapie mit Chloroquin (Resorchin[®]) liegen divergierende Berichte vor. Zum einen wurde nach verhältnismäßig kurzer Behandlungsdauer von 2 Monaten die Therapie wegen fehlenden Erfolges abgebrochen [98], andererseits führte sie zur Verbesserung der kutanen Symptomatik [123].

Disler und Mitarbeiter [124] wendeten die Plasmapherese bei einem Patienten erfolgreich an. Auch Allen et al. schafften mit mehreren Plasmapheresesitzungen bei PCU-Patienten eine Reduktion der Plasmaporphyrine zwischen 33-99%. Ebenfalls eine 80%ige Reduzierung der Plasmaporphyrine wurde durch zweimaligen Plasmaaustausch mit einem Hollob-fixer-dicellulose-acetate-plasma-seperator erreicht [99, 125].

Stockhuber et al. beschreiben die Therapie von PCT-artigen Hautveränderungen mittels 4g einer intravenösen Gabe von Desferroxamin über einen Zeitraum von 12 Monaten bei jeder Hämodialyse, welches für die Theorie einer Eisen- oder einer fraglichen Aluminiumüberlastung als Ursache einer PCU sprechen würde [91]. Auch mittels Erythropoetin wurde versucht die Eisenvorräte bei anämischen PCT-Patienten zu mobilisieren [126].

Ein weiterer Ansatzpunkt stellt die Veränderung der Dialyse mit dem Ziel dar, die Porphyrinmenge im Körper zu vermindern. Als Beispiel gilt die Anwendung von Hochfluß-Hämodialysatoren mit Hochpermeabilitätsmembranen, wie es von Carson beschrieben wurde [127].

Die von Tischler beschriebene Therapie mit Charcoal Hämo-perfusion wurde von McColl, jedoch mit einem stark Alkohol-konsumierenden Patienten, nicht bestätigt [65, 128, 129].

Unsere Untersuchungen zeigten eine deutliche Unterversorgung der Patienten mit Radikalfängern, z.B. Vitamin C und E. Diese Vitamine könnten damit einen erheblichen protektiven Faktor gegenüber den PCT-artigen Hautveränderungen besitzen. Wichtig ist der konsequente Lichtschutz, um somit eine Reaktion von Radikalen und Porphyrinen zu vermeiden, die letztendlich zur Blasenbildung führen können [111, 112].

5.13 Ausblick

Unsere Ergebnisse zeigen einen deutlichen Unterschied in dem Uro-/Koproporphyrin-Verhältnis in beiden Gruppen, mit signifikanter Erhöhung der Gesamtporphyrine im Plasma bei den Symptomatikern. Die erheblichen Abweichungen in der Vitaminmedikation zwischen beiden Patientengruppen ermutigen, in Folgestudien die genauen Einflüsse der Vitaminzufuhr auf die Klinik der Betroffenen zu überprüfen. Hierin könnte eine effektive Therapie für die PCU liegen.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 50 Hämodialysepatienten mit und ohne PCT-artige Hautveränderungen untersucht. Es wurde der Gesamt-Porphyringehalt in Erythrozyten, Plasma und Dialysat und die Porphyrinmetabolitenverteilung in Plasma und Dialysat gemessen. Außerdem wurden mehrere Blutparameter erfasst, und eine ausführliche Medikamentenanamnese von den Patienten erhoben.

Die Gruppe der Patienten mit Hautveränderungen (geführt als Symptomatiker) zeigte signifikant erhöhte Gesamtporphyrine im Plasma. Die Kontrollgruppe (chronisch niereninsuffiziente Hämodialysepatienten ohne Hautveränderungen) wiesen hingegen im Normbereich liegende Werte auf.

Unterschiede fanden sich in der Verteilung der Porphyrinmetaboliten mit einem erhöhten Uroporphyrinanteil im Plasma bei den Symptomatikern. Dieser Unterschied ließ sich im Dialysat nicht mehr nachweisen, was somit auf einen stärkeren Rückhalt der Uroporphyrine bei den Symptomatikern gegenüber der Kontrollgruppe bzw. auf eine höhere Ausscheidung in der Kontrollgruppe zurückzuführen ist.

Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich auch in dem Verhältnis von Uro-/Heptaporphyrin und dem Uro-/Koproporphyrin im Plasma. Hier fand sich ein plasmatisches Uro-/Heptaporphyrin-Verhältnis in der Kontrollgruppe von 3,0 gegenüber 5,1 bei den Symptomatikern. Das Uro-/Koproporphyrin-Verhältnis lag bei 0,87 bzw. 3,7.

Auch bei dem Parameter Harnstoff stellten sich Unterschiede dar, die sich jedoch als nicht signifikant herausstellten. Während beide Gruppen erhöhte Harnstoffwerte zeigten, fiel diese Erhöhung in der Gruppe der Symptomatiker deutlicher aus (Kontrolle = 115 ± 55 mg/dl Plasma, Symptomatiker = 142 ± 47 mg/dl Plasma).

Bei der Behandlung mit Betablockern zeigte sich ein bedeutsamer Unterschied zwischen beiden Gruppen. Während 80% der Kontrollgruppe damit behandelt wurden, waren es nur 42% der Symptomatiker.

Als besonderes auffälliges Ergebnis der Studie ließen sich erhebliche Unterschiede in der medikamentösen Versorgung mit Vitaminen zwischen beiden Gruppen herausarbeiten. Patienten mit PCT-artigen Hautveränderungen erhielten deutlich weniger Vitamine B, C und E als Patienten ohne Symptomatik.

6 Summary

During this research, 50 patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis with or without PCT like skin changes were investigated. Especially, the total porphyrin amount in erythrocytes, plasma and dialysate and the distribution of porphyrin metabolites in plasma and dialysate were measured. Furthermore, several blood parameters were recorded and a comprehensive drug history of the patients was taken.

It was shown that the total porphyrins in plasma in the group of patients with skin changes (referred as symptomatics) were significantly higher than in the control group (haemodialysis patients without skin changes), which showed normal range data.

Differences were found in the distribution of porphyrin metabolites with an increased portion of uroporphyrins in the plasma within the group of symptomatics. This difference could not be found in the dialysate. This is one more point that shows that uroporphyrin in the group of symptomatics is retained or that in the group of controls uroporphyrin gets more eliminated.

Further significant differences were shown comparing the ratio of uro-/heptaporphyrin and the ratio of uro-/coproporphyrin in plasma, too. It was shown that in the controls the ratio of uro-/heptaporphyrin in plasma was 3,0 opposite the symptomatics with 5,1 and 0,87 to 3,7 in the ratio of uro-/coproporphyrin.

Also the parameter urea in plasma figured out differences, but not significant (controls = 115 ± 55 mg/dl plasma, symptomatics = 142 ± 47 mg/dl plasma).

In the analysis of the drug treatments with betablockers there was a significant difference.

80 % of the controls got treatment with betablockers, compared to 40 % of the symptomatics.

As a very significant result of this investigation considerable differences in the support of vitamins in both groups were elaborated. Patients with PCT like skin changes received distinctively less supply of vitamins B, C and E than patients without symptoms.

7 Abbildungen



Abb. 11: Blasenbildung, Milien und Hautfragilitäts­erhöhung bei einem Dialysepatienten



Abb. 12: Blasenbildung, Erosionen, Milien und eingetrocknete Blasen bei einem Dialysepatienten



Abb. 13: Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 12



Abb. 14: Abheilende Blasen bei einem Dialysepatienten



Abb. 15: Milien bei einem Dialysepatienten



Abb. 16: Multiple Blasen in verschiedenen Abheilungsstadien bei einem Dialysepatienten

8 Statistische Tabellen

Variable	Method	Variances	Freiheits- grade	t Value	Pr > t
Erythrozyten Porphyrine	Pooled	Equal	43	-0.09	0.9326
	Satterthwaite	Unequal	32	-0.08	0.9356
Gesamtporphyrine im Plasma	Pooled	Equal	42	2.68	0.0105
	Satterthwaite	Unequal	30.5	2.87	0.0074
Porphyrine im Stuhl	Pooled	Equal	42	1.37	0.1772
	Satterthwaite	Unequal	33.4	1.34	0.1895
Gesamtporphyrine im Dialysat	Pooled	Equal	43	3.29	0.0020
	Satterthwaite	Unequal	39.7	3.48	0.0012
Protoporphyrin Plasma	Pooled	Equal	35	1.58	0.1222
	Satterthwaite	Unequal	35	1.59	0.1216
Koproporphyrin Plasma	Pooled	Equal	36	3.55	0.0011
	Satterthwaite	Unequal	21.2	3.40	0.0027
Pentaporphyrin Plasma	Pooled	Equal	36	3.08	0.0039
	Satterthwaite	Unequal	29.3	3.02	0.0052
Hexaporphyrin Plasma	Pooled	Equal	36	2.70	0.0105
	Satterthwaite	Unequal	35.3	2.70	0.0107
Heptaporphyrin Plasma	Pooled	Equal	36	-1.44	0.1580
	Satterthwaite	Unequal	33.2	-1.43	0.1628
Uroporphyrin Plasma	Pooled	Equal	36	-5.21	<.0001
	Satterthwaite	Unequal	32.4	-5.14	<.0001
Protoporphyrin Dialysat	Pooled	Equal	43	-0.42	0.6745
	Satterthwaite	Unequal	21.7	-0.37	0.7116
Koproporphyrin Dialysat	Pooled	Equal	44	2.13	0.0384
	Satterthwaite	Unequal	32.5	2.04	0.0497
Pentaporphyrin Dialysat	Pooled	Equal	44	-0.52	0.6032
	Satterthwaite	Unequal	24.7	-0.48	0.6366
Hexaporphyrin Dialysat	Pooled	Equal	44	-2.59	0.0130
	Satterthwaite	Unequal	22.1	-2.32	0.0298
Heptaporphyrin Dialysat	Pooled	Equal	44	-1.66	0.1032
	Satterthwaite	Unequal	28.4	-1.55	0.1311
Uroporphyrin Dialysat	Pooled	Equal	44	-0.98	0.3308
	Satterthwaite	Unequal	31.3	-0.93	0.3578

Variable	Method	Variances	Freiheits- grade	t Value	Pr > t
Haptoglobin	Pooled	Equal	37	-1.45	0.1561
	Satterthwaite	Unequal	25.3	-1.41	0.1693
Hämopexin	Pooled	Equal	36	0.04	0.9673
	Satterthwaite	Unequal	30.3	0.04	0.9647
sTrf	Pooled	Equal	36	-0.10	0.9190
	Satterthwaite	Unequal	28.3	-0.11	0.9147
Hb	Pooled	Equal	33	-3.08	0.0042
	Satterthwaite	Unequal	16.5	-2.74	0.0143
Harnstoff	Pooled	Equal	32	-1.40	0.1701
	Satterthwaite	Unequal	26.5	-1.48	0.1500
Ferritin	Pooled	Equal	34	0.21	0.8322
	Satterthwaite	Unequal	16.7	0.20	0.8436
Transferrin	Pooled	Equal	26	-0.84	0.4105
	Satterthwaite	Unequal	6.69	-0.93	0.3825
GOT	Pooled	Equal	26	-0.57	0.5720
	Satterthwaite	Unequal	10.1	-0.50	0.6284
GPT	Pooled	Equal	30	-1.04	0.3084
	Satterthwaite	Unequal	11	-0.87	0.4018
γ GT	Pooled	Equal	21	-1.33	0.1984
	Satterthwaite	Unequal	6.13	-0.87	0.4161
Fe	Pooled	Equal	25	0.68	0.5023
	Satterthwaite	Unequal	10.8	0.69	0.5053
Dialysebeginn	Pooled	Equal	27	-1.58	0.1263
	Satterthwaite	Unequal	26.6	-2.13	0.0425
Jahre bis Auftreten der Sympt.	Pooled	Equal	28	1.06	0.2966
	Satterthwaite	Unequal	21.9	1.14	0.2657

Tab. 13

Analysis Variable	Two-sample Wilcoxon Statistic	Wilcoxon Statistic (Standardized)	P-value, Wilcoxon Test (Two-sided)
Erythrozyten Porphyrine	434.5	-0.04617	0.96317
Gesamt Porphyrine im Plasma	344.5	-2.47933	0.01316
Porphyrine im Stuhl	339.0	-1.56390	0.11784
Gesamtporphyrine im Dialysat	328.0	-3.01361	0.00258
Protoporphyrin Plasma	426.5	2.55674	0.01057
Koproporphyrin Plasma	445.0	2.73499	0.00624
Pentaporphyrin Plasma	455.0	3.03885	0.00237
Hexaporphyrin Plasma	442.0	2.65423	0.00795
Heptaporphyrin Plasma	292.0	-1.71468	0.08640
Uroporphyrin Plasma	218.5	-3.86096	0.00011
Protoporphyrin Dialysat	359.5	-1.77062	0.07662
Koproporphyrin Dialysat	380.5	-1.97229	0.04858
Pentaporphyrin Dialysat	444.5	-0.55458	0.57918
Hexaporphyrin Dialysat	556.5	1.91456	0.05555
Heptaporphyrin Dialysat	532.0	1.36325	0.17280
Uroporphyrin Dialysat	508.0	0.83105	0.40595
Haptoglobin	335.5	1.61048	0.10729
Hämopexin	257.0	0.09239	0.92639
STrf	269.0	0.46174	0.64427
Hb	285.0	2.38489	0.01708
Harnstoff	245.5	1.26179	0.20702
Ferritin	180.5	-0.77274	0.43968
Transferrin	93.5	1.22986	0.21875
GOT	120.0	0.17945	0.85759
GPT	168.0	0.79825	0.42472
ΓGT	86.0	0.10042	0.92001
Fe	83.0	-0.80238	0.42233
Dialysebeginn	161.0	1.21228	0.22541
Jahre bis Auftreten der Sympt.	134.0	-0.91012	0.36276

Tab.14

Analysis Variable	Two-sample Wilcoxon Statistic	Wilcoxon Statistic, Standardized	P-value, Wilcoxon Test (Two-sided)
Verhältnis Uro-/Heptaporphyrin im Plasma	246.0	-3.05509	0.00225
Verhältnis Uro-/Koproporphyrin im Plasma	230.0	-3.52285	0.00043
Verhältnis Uro-/Heptaporphyrin im Dialysat	462.0	-0.16621	0.86799
Verhältnis Uro-/Koproporphyrin im Dialysat	548.5	1.72852	0.08389

Tab. 15

Variable	Method	Variances	Pr > t
Verhältnis Uro-/Heptaporphyrin im Plasma	Pooled	Equal	<0.0001
Verhältnis Uro-/Heptaporphyrin im Plasma	Satterthwaite	Unequal	0.0013
Verhältnis Uro-/Koproporphyrin im Plasma	Pooled	Equal	<0.0001
Verhältnis Uro-/Koproporphyrin im Plasma	Satterthwaite	Unequal	0.2909
Verhältnis Uro-/Heptaporphyrin im Dialysat	Pooled	Equal	0.0211
Verhältnis Uro-/Heptaporphyrin im Dialysat	Satterthwaite	Unequal	<0.0001
Verhältnis Uro-/Koproporphyrin im Dialysat	Pooled	Equal	<0.0001
Verhältnis Uro-/Koproporphyrin im Dialysat	Satterthwaite	Unequal	0.4560

Tab. 16

9 Lebenslauf

Name: Frank Wimmershoff

Adresse: Otto-Hahn-Str.145
40591 Düsseldorf

Geburtsdatum: 23.05.1975

Geburtsort: Hilden

Familienstand: ledig

Schul Ausbildung:

1981 - 1985	Grundschule Baumberg
1985 - 1991	Wilhelm Fabry- Realschule Hilden
1991 - 1995	Kollegsche Kikweg, Düsseldorf
	Ausbildung zum Umwelt-technischen Assistenten
1994	Abitur

Studium der Humanmedizin:

10/1997 – 12/2003	Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
09/1999	Physikum
03/2001	1.Staatsexamen
09/2002	2.Staatsexamen
12/2003	3.Staatsexamen

Tätigkeit:

seit 12/2003	Arzt im Praktikum im Bundeswehrzentral Krankenhaus, Abteilung für Innere Medizin
--------------	---

Düsseldorf, den 18.09.2004

10 Danksagung

Ich danke dem geschäftsführenden Chefarzt der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die Möglichkeit, diese Arbeit durchführen zu können.

Bei PD Dr. med. Clemens Fritsch möchte ich mich besonders bedanken, da er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand, und auch beim Schreiben viel Zeit und Mühe geopfert hat. Außerdem danke ich ihm für die stets freundliche Atmosphäre und Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt auch Dr. med. Kerstin Gardlo, die mir stets bei allen Problemen und Fragen, die regelmäßig auftraten, geholfen hat, und immer ein offenes Ohr besaß.

Ich danke dem Laborleiter Klaus Bolsen für seine geduldige, kompetente und unkomplizierte Hilfe bei der Durchführung meiner Versuche.

An dieser Stelle möchte ich auch meiner Freundin Christiane Bormann danken, die mich in jeder Situation mit Kraft und Halt bis hierher geleitet hat.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken für alle Hilfe und Unterstützung, die sie mir entgegengebracht haben.

Weiterhin danken möchte ich mich für die freundliche Unterstützung von nachfolgenden Zentren bei der Hilfe in punkto Patientensuche und Organisation:

Dialyse-Praxisgemeinschaft Nordrhein eG

Graf-Adolf-Str. 88, 40210 Düsseldorf, (02 11) 35 07 35

Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf

(02 11) 34 22 29

KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. Dialysezentrum

Kronenstr. 8, 40217 Düsseldorf, (02 11) 15 92 28 – 7

Zeppenheimer Weg 14, 40489 Düsseldorf, (02 11) 4 79 52 – 0

Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, (02 11) 31 84 85

KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. Dialysezentrum

Jakob-Lintzen-Str. 8, 47807 Krefeld, (0 21 51) 39 00 31

11 Abstract

Porphyria cutanea urämica. Unterschiede zwischen Hämodialysepatienten mit und ohne Porphyria cutanea-artigen Hautveränderungen

Frank Wimmershoff

Einleitung: Der genaue pathogenetische Mechanismus der Pseudo-Porphyria cutanea tarda (PCT) bei Hämodialysepatienten ist bislang weitgehend unbekannt. Deshalb beschäftigt sich die hier vorliegende Arbeit mit der Fragestellung nach laborklinischen Unterschieden bei Hämodialysepatienten mit und ohne PCT-artigen Hautveränderungen. Dabei wurden in dieser Arbeit 50 Hämodialysepatienten mit und ohne PCT-artigen Hautveränderungen untersucht.

Methode: Aus diesem Grunde wurde der Gesamt-Porphyringehalt in Erythrozyten, Plasma und Dialysat, sowie die Porphyrinmetabolitenverteilung in Plasma und Dialysat gemessen. Zusätzlich wurden diverse Blutparameter (Transaminasen, Hämolyseparameter, Eisenstoffwechsel und Harnstoff) erfasst, und von den Patienten eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben.

Ergebnis: Die Gruppe der Patienten mit Hautveränderungen (geführt als Symptomatiker) zeigte signifikant erhöhte Gesamtporphyrine im Plasma ($p < 0,05$). Die Kontrollgruppe (chronisch niereninsuffiziente Hämodialysepatienten ohne Hautveränderungen) wies hingegen im Normbereich liegende Werte auf. Unterschiede fanden sich auch in der Verteilung der Porphyrinmetaboliten mit einem erhöhten Uroporphyrinanteil im Plasma der Symptomatikergruppe ($p < 0,05$). Dieser Unterschied ließ sich im Dialysat nicht mehr nachweisen. Dies kann auf einen stärkeren Rückhalt der Uroporphyrine bei den Symptomatikern gegenüber der Kontrollgruppe bzw. auf eine höhere Ausscheidung in der Kontrollgruppe zurückgeführt werden. Weiterhin konnte ein plasmatisches Uro-/Heptaporphyrin-Verhältnis in der Kontrollgruppe von 3,0 gegenüber den Symptomatikern von 5,1 ($p < 0,05$) nachgewiesen werden. Das Uro-/Koproporphyrin-Verhältnis lag bei 0,87 bzw. 3,7 ($p < 0,05$). Bei der Behandlung mit Betablockern zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Während 80% der Kontrollgruppe mit dieser antihypertensiven Therapie behandelt wurden, waren es nur 42% der Symptomatiker ($p < 0,05$). Als besonderes signifikantes Ergebnis der Studie ließen sich erhebliche Unterschiede in der medikamentösen Versorgung mit Vitaminen zwischen beiden Gruppen herausarbeiten. Patienten mit PCT-artigen Hautveränderungen erhielten deutlich weniger Vitamine B, C und E als Patienten ohne Symptomatik ($p < 0,05$).

Zusammenfassung: Die Studie zeigt, dass Vitaminsubstitutionen als therapeutische Maßnahme möglicherweise in Betracht gezogen werden können.

12 Literatur

- [1] Kappas A, Sassa S et al: The Porphyrrias. The metabolic basis of inherited diseases. McGraw-Hill-Bock Company, NY 1983, pp 1301-1384
- [2] Bickers DR: Porphyrria. Dermatol. Clinics. 1986;4:277-290
- [3] Goerz G, Fritsch C, Bolsen K: Porphyrien aus dermatologischer Sicht. Jhrb. Dermatol., Biermann Verlag 1996:75-99
- [4] Elder GH: metabolic abnormalities in the porphyrias. Seminars in Dermatology 1986;5:88-98
- [5] Köstler E: Untersuchungen zur Klinik, Pathogenese und Therapie der Porphyria cutanea tarda. Habilitationsschrift Akad Ärztl Fortbild Berlin, Dresden 1986
- [6] Doss M: Hepatic porphyrias: pathobiochemical, diagnostic, and therapeutic implications. In: Popper H, Schaffner F: progress in liver diseases, vol VII. Grune & Stratton 1982; 573-597
- [7] DeVerneuil H, Aitken G, Nordmann Y: Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: Two different diseases. Human Genet 1978;44:145-152
- [8] Koszo F, Morvay M, Dobozy A, Simon N: Erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase activity in 80 unrelated patients with porphyria cutanea tarda. Br J Dermatol 1992;126:446-449
- [9] Robertson AG, Elder GH, Newcombe RG, DeSalamanca RE, Munoz JJ: Heterogeneity of familial porphyria cutanea tarda, J Med Genet 1988;25:669-676
- [10] Elder GH: Update on enzyme and molecular defects in Porphyria. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1998;14:66-69
- [11] Goerz G, Strohmeyer G: Porphyria cutanea tarda (PCT). Internist 1980;24:1358-1360
- [12] Köstler E, Doss MO: Die chronische hepatische Porphyrie (Porphyria cutanea tarda). Ergebn Inn Med Kinderheilk 1993:123-205
- [13] Uthemann H, Kotitschke R: Serologische Marker bei Porphyria cutanea. Dtsch Med Wschr 1980;105:453-455
- [14] Goerz G, Lissner R: Die Hexachlorbenzol (HCB)-Porphyrie. Zbl Haut 1987;153:289-303, 363-381 und 505-524
- [15] Lehmann P, Schäfer T: Tierexperimentelles Modell zur Wirkung von UV-Strahlungen auf die Hexachlorbenzol-induzierte Porphyrie. Dermatosen 1990;38:148-152

- [16] Goerz G, Merk H: Einfluß Fremdstoff-metabolisierender Enzyme auf Hauterkrankungen. *Hautarzt* 1992;43:65-72
- [17] Lambrecht RW, Sinclair PR: Uroporphyrinogen oxidation catalysed by reconstituted cytochrom P 4501A2. *Arch Biochem Biophys* 1992;294:504-510
- [18] Nakachi K, Imai K: Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathion-S-transferase genes associated with susceptibility of lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1995;53:2994-2999
- [19] Schmiedeberg von S, Fritsche E: Association between MspI polymorphism of the cytochrom P4501A1 gene and hereditary porphyria cutanea tarda. *JID* 1998;110:617
- [20] Kushner JP, Steinmüller DP, Lee GR: The role of iron in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. II. Inhibition of uroporphyrinogen decarboxylase. *J clin Invest* 1975;56:661-667
- [21] Elder GH, Worwood M: Mutations in the haemochromatosis (HFE) gene, porphyria cutanea tarda and iron overload. *Hepatology* 1998;27:289-291
- [22] Fritsch C, Lang K, Schmiedeberg S, Bolsen K, Merk B, Lehmann P, Ruzicka T: Porphyria cutanea tarda: Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1998;11:321-335
- [23] Cribier B, Petiau P: Porphyria cutanea tarda and hepatic C viral infection. A clinical virologic study. *Arch Dermatol* 1995;131:801-804
- [24] Moran IA, Fontanellas A: Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection. *Hepatology* 1998;27:584-589
- [25] Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T: Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1995;134:207-214
- [26] Hermann G, Wlaschek M: UV irradiation stimulates the synthesis of various matrix metalloproteinases (MMPs) in cultured human fibroblasts. *Exp Dermatol* 1992;2:92-97
- [27] Smith AG, Francis JE: Decarboxylation of porphyrinogens by rat liver decarboxylase. *Biochem J* 1979;183:455-67
- [28] Glynne P, Deacon A, Goldsmith D, Pusey C, Clutterbuck E: Bullous dermatosis in End-Stage renal failure: Porphyria or Pseudoporphyria? *Am J Kid Diseases* 1999; 34:155-160
- [29] Bonokovsky HL: Iron and the liver. *Am J Med Sci* 1991;301:32-34
- [30] Siersema PD, Rademakers LH: Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992;12:56-62

- [31] Freeseemann A, Frank M: Treatment of porphyria cutanea tarda by the effect of chloroquine on the liver. *Skin Pharmacol* 1995;8:156-161
- [32] Rocci E, Gibertini P: Serum ferritin in the assessment of iron overload and iron removal therapy in porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med* 1986;107:36-42
- [33] Rocci E, Cassanelli M: Liver iron overload and deferoxamine treatment of porphyria cutanea tarda. *Dermatologica* 1991;182:27-31
- [34] Okano J, Horie Y: Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepatogastroenterology* 1997;44:525-528
- [35] Fujita H, Sassa S: Immunochemical study of Uroporphyrinogen-III-Decarboxylase in a patient with mild hepatoerythropoetic porphyria. *J. Clin. Invest.* 1987; 79:1533-1537
- [36] Smith SG: Hepatoerythropoetic Porphyria. *Seminars in Dermatol* 1986;5:125-137
- [37] Matern S: TIM-Thiemes Innere Medizin. 1999; 346-347
- [38] Ippen H, Fuchs T: Porphyria erythropoetica congenita Günther. *Clin Hematol.* 1980; 323-344
- [39] Nordmann Y, Deybach JC: Congenital erythropoetic porphyria. *Seminar in Dermatol.* 1986;5:106-114
- [40] Lamola A: Fluorescence studies of protoporphyrin transport and clearance. *Acta Dermato-Venereol.* 1982;100:57-66.
- [41] Goerz G, Krieg K, Bolsen K, Seubert K, Ippen H: Porphyrinuntersuchung eines Gallensteins bei erythropoetischer Protoporphyrurie. *Arch Dermatol. Forsch.* 1976;256:283-289
- [42] Fritsch P: *Dermatologie und Venerologie.* Springer Verlag 98
- [43] Green JJ, Steven M. Manders: Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:100-8
- [44] Epstein JH: Pseudoporphyria and UVA suntan salons. *Photochem Photobiol* 1987;45:405
- [45] Farr PM, Marks JM: Skin fragility and blistering due to sunbeds. *Br Med J* 1988;296:1708-1709
- [46] Gilchrest B, Rowe JW: Bullous dermatosis of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1975;83:480-483
- [47] Barroni G, Brazzelli V: PUVA- induced acral blisters: histopathological features, differential diagnosis, and clinicopathological correlations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7:53
- [48] Murphy GM, Wright J: Sunbed-induced pseudoporphyria. *Br J Dermatol* 1989;120:555-562
- [49] Howard A, Dowling J: Pseudoporphyrias due to naproxen. *Lancet* 1985;1:819-820

- [50] Zelickson AS: Phototoxic reactions with nalidixic acid. JAMA 1964;190:556-557
- [51] Ramasy CA, Obreshkova E: Photosensitivity from nalidixic acid. Br J Dermatol 1974;91:523-528
- [52] Epstein JH, Tuffanelli DL, Seibert JS, Epstein WL: Porphyrin-like cutaneous changes induced by tetracycline hydrochloride photosensitization. Arch. Dermatol 1976;112:661-666
- [53] Motley RJ: Pseudoporphyria due to Dyazide in a patient with vitiligo. Br Med J 1990;300:1468
- [54] Leitao EA, Person JR: Bumetanide-induced pseudoporphyria. J Am Acad Dermatol 1990;23:129-130
- [55] Baker EJ, Reed KD: Chlorthalidone-induced pseudoporphyria: clinical and microscopic findings of a case. J Am Acad Dermatol 1989;21:1026-1029
- [56] Ferguson J, Johnson BE: Photosensitivity due to retinoids: clinical and laboratory studies. Br J Dermatol 1986;115:275-283
- [57] Riordan CA, Anstey A, Wojnarowska F: Isotretinoin-associated pseudoporphyria. Clin Exp Dermatol 1993;18:69-71
- [58] Piomelli S, Young P, Gay G: A micromethod for free erythrocyte porphyrins: The FEP test. J Clin Med 1973;81:932-940
- [59] Poh-Fitzpatrick: Porphyrins in plasma. Arch. Dermatol. 1974;110:225-230
- [60] Lockwood WH, Poulos V, Rossi E, Curnow DH: Rapid procedure for fecal porphyrin assay. Clin Chem 1985;3:1163-1167
- [61] Poh-Fitzpatrick MB: Porphyrin, pseudo porphyrin, pseudo pseudoporphyria...? Arch Dermatol 1986;122:403-404
- [62] King J, Day RS, Milne FJ, Bezwada WR, Viljoen JD, Kramer S: Delayed onset of overt porphyria cutanea tarda in a patient on longterm haemodialysis. SA Med J 1983;63:743-746
- [63] Labbe RF, Nielsen L: Clinical-biochemical interpretations of erythrocyte protoporphyrin. Ferrochelatase-pyridoxal phosphate studies. 1.Int. Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975;141-147
- [64] Heinicke HJ, Köstler E, Töppich D, Paul R: Protoporphyrinämie und Eisenstoffwechsel bei Hämodialysepatienten. Z gesamte inn. Med 1987;23:683-686
- [65] McColl KEL, Simpson K, Laiwah AY, Thomson GG, McDougall A, Moore MR: Hemodialysis-related porphyria cutanea- Treatment failure with charcoal hemoperfusion. Photodermatol 1986;3:169-173

- [66] Goldsmann C, Taylor JS: Porphyria cutanea tarda and bullous dermatoses associated with chronic renal failure: a review. *Cleve. Clin Quart.* 1983;50:151-161
- [67] Hanno R, Callen JP: Porphyria cutanea tarda as a cause of bullous dermatosis of hemodialysis. A case report and review of the literature. *Cutis* 1981;28:261-263
- [68] Poh-Fitzpatrick MB, Bellet N, Deleo VA, Grossmann ME, Bickers DR: Porphyria cutanea tarda in two patients treated with hemodialysis for chronic renal failure. *N Eng J Med* 1978;299:292-294
- [69] Keckzes K, Farr M: Bullous dermatosis of chronic renal failure. *Br J Dermatol* 1976;95:541-546
- [70] Brivet F, Drücke T, Guillemette J, Zingraff J, Crosnier J: Porphyria tarda like syndrome in hemodialysed patients. *Nephron* 1978;20:258-266
- [71] Altmeyer P, Kachel HG, Runne U: Mikroangiopathie, Bindegewebsveränderungen und amyloidartige Ablagerungen bei chronischer Niereninsuffizienz. *Hautarzt* 1983;34:277-285
- [72] Altmeyer P, Kachel HG, Jünger M, Koch KM, Holzmann H: Hautveränderungen bei Langzeitdialysepatienten. *Hautarzt* 1982;33:303-309
- [73] Seubert S, Seubert A, Rumph KW, Kife H: A porphyria cutanea tarda- like distribution pattern of porphyrins in plasma, hemodialysate, hemofiltrate, and urine of patients on chronic hemodialysis. *J Invest Dermatol.* 1985;85:107-109
- [74] Senger E, Bernd A, Kachel HG, Schoeppe W, Holzmann: Porphyria cutanea uraemica: eine obligate Systemerkrankung bei chronischer Niereninsuffizienz? *Hautarzt* 1991;42:764-769
- [75] Poh-Fitzpatrick MB, Masullo AS, Grossman ME: Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal failure and hemodialysis. *Arch Dermatol* 1980;116:191-195
- [76] Topi G, D' Alessandro G, DeCostanza F, Cancarini GC: Porphyria cutanea tarda (PCT) in a hemodialysed patient. *Brit J. Dermatol.* 1981;104:579-580
- [77] Poh-Fitzpatrick MB, Sosin AE, Bemis J: Porphyrin levels in plasma and erythrocytes of chronic hemodialysis patients. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:100-104
- [78] Day RS, Eales L, Dishler PB: Porphyrins in a chronic failure. *Nephron* 1980;26:90-95
- [79] Gilchrist B, Rowe JW, Mihm MC: Bullous dermatosis of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1975;83:480-483
- [80] Korting GW: Über Porphyria-cutanea-tarda-artige Hautveränderungen bei Langzeithämodialysepatienten. *Dermatologica* 1975;150:58-61

- [81] Thivolet J, Euvrard S, Perrot H et al.: la pseudo-porphyrurie cutanée tardive des hemodialyses: aspects clinique et histologiques a propos de 9 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1977;104:12-17
- [82] Herero C, Muniesa AM: Porphyrin metabolism in chronic renal failure. *Dermatol in five continents* 1988;866-870
- [83] Gebril M, Weinkove C, Ead R, McDonald K, Morton R: Plasma Porphyrins in chronic renal failure. *Nephron* 1990;55:159-163
- [84] Day RS, Pimstone NR: The diagnostic value of blood plasma porphyrin methyl ester profiles produced by quantitative TLC. *Int J Biochem* 1978;9:897-904
- [85] Gafter U, Mamet R, Korzets A, Malachi T, Schoenfeld N: Bullous dermatosis of end-stage renal disease: a possible association between abnormal porphyrin metabolism and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1787-1791
- [86] Anderson CD, Rossi E, Garcia-Webb P: Porphyrin studies in chronic renal failure on maintenance hemodialysis. 1987;4:14-22
- [87] Lichtenstein JR, Babb EJ, Felsher BF: Porphyrin cutanea tarda (PCT) in a patient with chronic renal failure on hemodialysis. *Brit. J. Dermatol.* 1981;104:575-578
- [88] Fontanellas A, Coronel F, Santos JL: Heme biosynthesis in uremic patients on CAPD or hemodialysis. *Kidney Int* 1994;45:220-223
- [89] Lundvall O: The effect of replenishment of iron stores after phlebotomy therapy in porphyria cutanea tarda. *Acta Med Scand* 1971;189:51-63
- [90] Kushner JP, Barbuto AJ: An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity. *J Clin Invest* 1976;58:1089-1097
- [91] Stockhuber F, Kurz R, Grimm G: Successful Treatment of Hemodialysis-related Porphyrin cutanea tarda with Deferoxamine. *Nephron* 1990;55:321-324
- [92] Harlan SL, Winkelmann RK: Porphyrin cutanea tarda and chronic renal failure. *Mayo Clin Proc* 1983;58:467-471
- [93] Elder GH: Differentiation of porphyria cutanea tarda symptomatica from other types of porphyria by measurement of isocoproporphyrin in faeces. *J Clin Pathol* 1975;28:601-607
- [94] Köstler E, Heinicke HJ: Porphyrin cutanea tarda, Pseudoporphyrinurie und Hämodialyse chronisch Niereninsuffizienter, *Z. gesamte inn. Med* 1986;41:50-54
- [95] Anderson C, Larsson L, Skogh M: UVA photosensitivity in photosensitive bullous disease of chronic renal failure. *Photodermatol* 1985;2:111-114
- [96] Osada J, Gea T, Sanz C, Millan I, Botella J: Evaluation of dialysis treatment in uremic patients by gel filtration of serum. *Clin Chem* 1990;36:1906-1910

- [97] Niwa T, Yazawa T, Kodowa T, Vehara Y, Maeda K, Yamada K: Efficient removal of albumin-bound furancarboxylic acid, an inhibitor of erythropoiesis, by CAPD. *Nephron*: 1990;56:241-245
- [98] Garcia-Parilla J, Ortega R , Pena ML, Rodicio JC, et al.: Porphyria cutanea tarda (PCT) during maintenance haemodialysis. *Brit Med J* 280(1980)1358-1360
- [99] Disler P, Day R, Burman N, Blekkenhorst G, Eales L: Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with plasma exchange. *Amer. J. Med* 1982;72:989-993
- [100] Elder GH, Urquhart AJ, De Salamanaca RE, Munoz JJ, Borkowsky HL: Immunoreactive Uroporphyrinogen-Decarboxylase in the liver in Porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1985;229-232
- [101] KosKelo P, Tiovanen P: The binding of C14-labelled porphyrins by plasma proteins. *Clin chim. Acta* 1970;29:559-565
- [102] Guolo M, Stella AM, Melito V, Parera V, Del AM, Batlle C: Altered 5-aminolevulinic acid metabolism leading to pseudoporphyria in hemodialysed patients. *Int J Biochem Cell Biol* 1996;28:311-317
- [103] Day RS, Eales L, Disher PB: Porphyrias and the kidney. *Nephron* 1981;28:261-267
- [104] Yalouris AG, Lyberatos C, Chalevelakis G, Theodosidov E, Billis A, Raptis S: Some parameters of heme synthesis in dialysed and non-dialysed uraemic patients. *Scand J Haematol* 1986;37:404-410
- [105] Despau N, Comoy E, Bohuon C, Boudene C: Purification and properties of human erythrocyte 5-amino-levulinic acid dehydratase. *Biochimie* 1979;61:1021-1028
- [106] Bogorad L: Enzymic mechanisms in porphyrin synthesis. Possible enzymatic blocks in porphyrias. *Ann NY Acad Sci* 1963;104:676-684
- [107] Mamet R, Gafter U, Korzets A, Schoenfeld N: Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity in patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialysis. *Nephron*
- [108] Harber L, Bickers DR: Porphyria und Pseudoporphyria. *J. Invest. Dermatol.* 1984;82: 207-209
- [109] Breier F, Feldmann R, Pelzl M, Gschnait F: Pseudoporphyria cutanea tarda induced by furosemide in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Dermatol* 1998;197:271-273
- [110] Burry JN, Lawrence JR: phototoxic blisters from high furosemide dosage. *Br J Dermatol.* 1976;94:495-499
- [111] Lim HW: Pathophysiologie of cutaneous lesions in porphyrias. *Semin Hematol* 1989;2:114-119

- [112] Lim HW, Poh-Fitzpatrick MB: Activation of the complement system in patients with porphyrias after irradiation in vivo. *J Clin Invest* 1984;74:1961-1965
- [113] Varigos G, Schlitz JR, Bickers DR: Uroporphyrin I stimulation of collagen biosynthesis in human skin fibroblasts. *J Clin Invest* 1982;69:129-135
- [114] Praga M, Salmanca RE, Andres A, Nieto J, et al: Treatment of hemodialysis related PCT with deferoxamine. *N Eng J Med* 1987;316:547-548
- [115] Stockenhuber F, Kurz R, Kurz R, Grimm G, Moser G, Balcke P: Succesful treatment of hemodialysis-related PCT with deferoxamine. *Nephron* 1990;55:321-324
- [116] Chmielnicka J, Nasiadek M, Lewandowska-Zyndul E: The effect of aluminium chloride on some steps of heme biosynthesis in rats after oral exposure. *Biol Trace Elem Res* 1994;40:127-136
- [117] Thomas L: Labor und Diagnose. 5 erweiterte Aufl. 2000
- [118] Thomas L: Labor und Diagnose. 5 erweiterte Aufl. 2000
- [119] Moreb J, Popovtzer MM, Friedlander MM, Koijn AM, Hershko C: Evaluation of iron status in patients on chronic dialysis:usefulness of bone marrow hemosiderin, serum ferritin, transferrin saturation, mean corpuscillar volume and red cell protoporphyrin. *Nephron* 1983;35:196-200
- [120] Piazza V, Villa G, Galli F et al.: Recombinant human erythropoetin reduces free erythrocyte protoporphyrin levels in patients on chronic dialysis. *Nephron* 1992;61:54-57
- [121] Druecke T, Touam M: Possible relation between RBC protoporphyrin and aluminium intoxication. *Nephron* 1984;38:280
- [122] Riccioni N, Donati G: Treatment of hemodialysis related porphyria cutanea tarda with small repeated phlebotomies. *Nephron* 1987;46:125-127
- [123] Amblard P, Cordonnier D: la pseudo-pseudo-porphyririe tardive chez l'hemodialyse. *Ann Dermatol. Venereol.* 1981;108:1019-1020
- [124] Allen BR, Parker S, Thompson GG, Moore MR, Darby FJ, Hunters JAA: The effect of treatment on plasma uroporphyrin levels in cutaneous hepatic porphyria. *Br J dermatol* 1975;93:37-42.
- [125] Yaqoob M, Smyth J, Ahmad R, Mc Clelland P, Fahal I, Kumar KA, Yu R, Verbov J: Hemodialsis-related porphyria cutanea tarda and treatment by recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1992;60:428-431
- [126] Sarkell B,Patterson JW: Treatment of porphyria cutanea tarda of end-stage renal disease with erythropoetin. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:499-500

- [127] Carson RW, Dunnigan EJ, DuBose TD, Goeger DE, Anderson KE: Removal of plasma porphyrins with high-flux hemodialysis in porphyria cutanea tarda associated with end-stage renal disease. *J Am Soc Neph* 1992;2:1445-14
- [128] Tishler PV, Gordon BJ: The adsorption of porphyrins and porphyrin precursors by sorbants: a potential therapy for the porphyrias. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* 1982;4:125
- [129] Tishler PV, Gordon BJ: Sorbant therapy of porphyrias II. Experimental plasma haemoperfusion with a commercial charcoal cartridge. *Methods and Findings in Experimental Clinical Pharmacology*. 1983;5:185
- [130] Herrmann G, Wlaschek M, Bolsen K, Prenzel K, Goerz G, Scharffeller-Kochanek K: Photosensitization of uroporphyrin augments the ultraviolet A-induced synthesis of matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1996 Sep;107(3):398-403
- [131] Goerz G, Teikemeier G: Die Porphyrin- Stoffwechselstörungen des Menschen. *Dermatol. Jahrbuch* 1987
- [132] Goerz G, Teikemeier G, Strohmeyer G: Die Porphyrien. *Intern. Welt* 1987;7:173-180
- [133] SAS Institute Inc., *SAS/STAT User's Guide*, Version 8, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2000