

Aus der Hautklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Homey

Untersuchungen zur Entstehung von benignen und malignen Tumoren bei
Patienten mit akuter hepatischer Porphyrrie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Estefanía Lang
2014

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Jorge Frank

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Harald Rieder

„Die Zeit, die du für deine Rose verloren hast, sie macht deine Rose so wichtig“

Antoine de Saint-Exupéry

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lang E., Schäfer M., Schwender H., Neumann N.J., Frank J. Occurrence of Malignant Tumours in the Acute Hepatic Porphyrrias. *J. Inherit. Metab. Dis. Reports.* 2015.

Zusammenfassung

Bei den Porphyrien handelt es sich um eine Gruppe vorwiegend hereditärer klinisch und genetisch heterogener metabolischer Erkrankungen, die durch einen spezifischen Defekt eines der Enzyme der Häm-Biosynthese verursacht werden. Aus klinischer Sicht können die Porphyrien in akute und nicht-akute Formen unterteilt werden. Die akuten hepatischen Porphyrien sind durch das plötzliche Auftreten akuter neuroviszeraler Attacken gekennzeichnet, die gelegentlich lebensbedrohlich sein können. Die wichtigste Komplikation dieses Porphyrie-Subtyps ist das hepatozelluläre Karzinom, das in einigen Ländern in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrien beschrieben wurde. Derzeit gibt es jedoch weder Untersuchungen zum Auftreten des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland noch zur Entwicklung anderer Tumoren bei Patienten mit akuten hepatischen Porphyrien im Allgemeinen.

In dieser Arbeit untersuchten wir erstmalig systematisch die Manifestation benigner und maligner Tumoren in Patienten mit akuten hepatischen Porphyrien aus dem deutschen Porphyrie-Spezialistenzentrum Düsseldorf. Hierzu entwickelten wir zunächst einen Fragebogen, den wir an alle in unserem Zentrum registrierten Patienten verschickten, die im Zeitraum von 1970 bis 2012 mit einer akuten hepatischen Porphyrie diagnostiziert worden waren. Neben der Erhebung der Eigen- und Familienanamnese stellten wir insbesondere Fragen bezüglich etwaiger Tumorerkrankungen bei den Index-Patienten und deren Verwandten ersten Grades. Basierend auf den Angaben der Patienten berechneten wir die Inzidenz und Prävalenz der verschiedenen Porphyrieformen in unserer Kohorte sowie das relative Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms.

Wir erhielten von 59,8% der Patienten eine Rückantwort mit einem auswertbaren Fragebogen. Die Analyse der Daten ergab, dass eine von insgesamt 49 Patienten (2,1%) mit einer akuten hepatischen Porphyrie an einem hepatozellulären Karzinom erkrankt war. Darüber hinaus berichteten die Patienten über insgesamt 24 Tumoren. Unsere Studie zeigt, in Analogie zu den Untersuchungen anderer Porphyrie-Arbeitsgruppen, dass das hepatozelluläre Karzinom eine wichtige Komplikation bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie darstellt, und dass die Patienten in unserem Zentrum ein etwa 35-fach erhöhtes Risiko haben, an diesem malignen Lebertumor zu erkranken. Das in unserer Kohorte kalkulierte Risiko deckt sich mit den Ergebnissen verschiedener anderer europäischer Porphyrie-Zentren. Erstmals konnten wir in der hier vorgelegten Arbeit durch eine systematische Untersuchung die Frequenz von Darm-, gynäkologischen und anderen Tumoren bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie erfassen und dokumentieren.

Abkürzungen

ADDP	δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie
AHP	Akute hepatische Porphyrie
AIP	Akute intermittierende Porphyrie
ALA	δ -Aminolävulinsäure
ALAD	δ -Aminolävulinsäuredehydratase
KOPRO	Koproporphyrin
CPOX	Koproporphyrinogenoxidase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCP	Hereditäre Koproporphyrie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m	Männlich
mg	Milligramm
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nm	Nanometer
PBG	Porphobilinogen
PBGD	Porphobilinogendesaminase
PCT	Porphyria cutanea tarda
PPOX	Protoporphyrinogenoxidase
PROTO	Protoporphyrin
PV	Porphyria variegata
qPCR	Quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion
URO	Uroporphyrin
UROD	Uroporphyrinogendekarboxylase
w	Weiblich

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Porphyrine und Porphyrien.....	1
1.2 Die Porphyrin-Häm-Biosynthese.....	1
1.3 Das Porphyriezentrum der Universitätshautklinik Düsseldorf.....	2
1.4 Klinik der Porphyrien.....	3
1.5 Klassifikation der Porphyrien.....	3
1.6 Die akuten hepatischen Porphyrien.....	4
1.6.1 Akute intermittierende Porphyrie.....	4
1.6.2 Porphyria variegata.....	11
1.6.3 Hereditäre Koproporphyrurie.....	14
1.6.4 δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie.....	15
1.7 Duale Porphyrien.....	16
1.8 Komplikationen der akuten hepatischen Porphyrien.....	16
1.9 Ziel der Arbeit.....	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1 Patienten und Diagnosen.....	19
2.2 Kontaktaufnahme mit Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie.....	20
2.3 Votum der Ethikkommission.....	20
2.4 Schreiben an die Patienten.....	20
2.5 Patientenfragebogen.....	21
2.6 Rücklauf der Fragebögen.....	25
2.7 Statistische Auswertung.....	25
3. Resultate.....	28
3.1 Verteilung der Porphyriefformen.....	28
3.2 Geschlechtsverteilung.....	30
3.3 Altersverteilung.....	31
3.4 Tumoren.....	33
3.4.1 Tumoren bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie.....	34
3.4.1.1 Benigne Tumoren der Leber.....	34

3.4.1.2	Maligne Tumoren der Leber.....	34
3.4.1.3	Benigne und maligne Darmtumoren.....	35
3.4.1.4	Benigne und maligne gynäkologische Tumoren.....	35
3.4.1.5	Andere Tumoren.....	38
3.4.2	Tumoren bei Patienten mit Porphyria variegata.....	39
3.5.2.1	Benigne und maligne Tumoren der Leber.....	39
3.5.2.2	Andere Tumoren.....	39
3.5	Altersverteilung der Patienten mit Tumoren.....	39
3.6	Statistische Ergebnisse.....	40
4.	Diskussion.....	42
4.1	Epidemiologie der Porphyrien.....	42
4.2	Diagnostik der Porphyrien.....	44
4.3	Akute hepatische Poprhyrien.....	47
4.3.1	Altersverteilung.....	47
4.3.2	Geschlechtsverteilung.....	47
4.3.3	Komplikationen.....	47
4.3.3.1	Neurologische Veränderungen in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrien.....	48
4.3.3.2	Psychiatrische Veränderungen in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrien.....	48
4.3.3.3	Nierenveränderungen in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrien.....	48
4.3.4	Tumoren in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrien.....	49
4.3.4.1	Lebertumoren.....	49
4.3.4.2	Darmtumoren.....	54
4.3.4.3	Gynäkologische Tumoren.....	55
4.3.4.4	Andere Tumoren.....	56
4.4	Schlussfolgerung.....	56
5.	Literaturverzeichnis.....	58
6.	Anhang.....	68

1. Einleitung

1.1 Porphyrine und Porphyrien

Porphyryne sind in der Natur vorkommende Farbstoffe. Sie bilden die Grundstruktur des Häms, des roten Blutfarbstoffes. Häm ist das Endprodukt des Porphyrinstoffwechsels und besteht aus einem Tetrapyrrolring, in dem Protoporphyrin IX mit einem Eisen-Ion einen Komplex bildet. Häm bindet Sauerstoff und spielt somit im menschlichen Stoffwechsel eine zentrale Rolle. Bei Porphyrien handelt es sich um eine heterogene Gruppe seltener metabolischer Erkrankungen, denen eine vorwiegend hereditäre Funktionsstörung der Porphyrin-Häm-Biosynthese zugrunde liegt (1).

1.2 Die Porphyrin-Häm-Biosynthese

Die Porphyrin-Häm-Biosynthese erfolgt im Mitochondrium und im Zytosol. Das erste Enzym, δ -Aminolävulinsäure-Synthase (ALAS), katalysiert die Kondensation von Glyzin und Sukzinyl-KoA zu δ -ALA. Zwei ALA-Moleküle werden durch das zweite Enzym der Häm-Biosynthese, die δ -Aminolävulinsäuredehydratase (ALAD), in Porphobilinogen (PBG) umgewandelt. Das dritte Enzym, Porphobilinogendesaminase (PBGD), auch als Hydroxymethylbilan- oder Uroporphyrinogen-I-Synthase bekannt, kondensiert vier PBG-Moleküle zu Hydroxymethylbilan. Durch das vierte Enzym, die URO-III-Kosynthase, erfolgt die Umwandlung von Hydroxymethylbilan in Uroporphyrinogen III. Das fünfte Enzym, Uroporphyrinogendekarboxylase (UROD), führt zur Entstehung von Koproporphyrinogen III. Im nächsten Schritt katalysiert das sechste Enzym, Koproporphyrinogenoxidase (CPOX), die Umwandlung von Koproporphyrinogen III in Protoporphyrinogen IX. Dieses Produkt wird durch das siebte Enzym, die Protoporphyrinogenoxidase (PPOX), zu Protoporphyrin IX umgewandelt. Durch die Ferrochelatase, das achte und letzte Enzym der Kaskade, kommt es zur Ligation von Eisen in das Protoporphyrin-Molekül und somit zur Bildung von Häm (Abb. 1) (1).

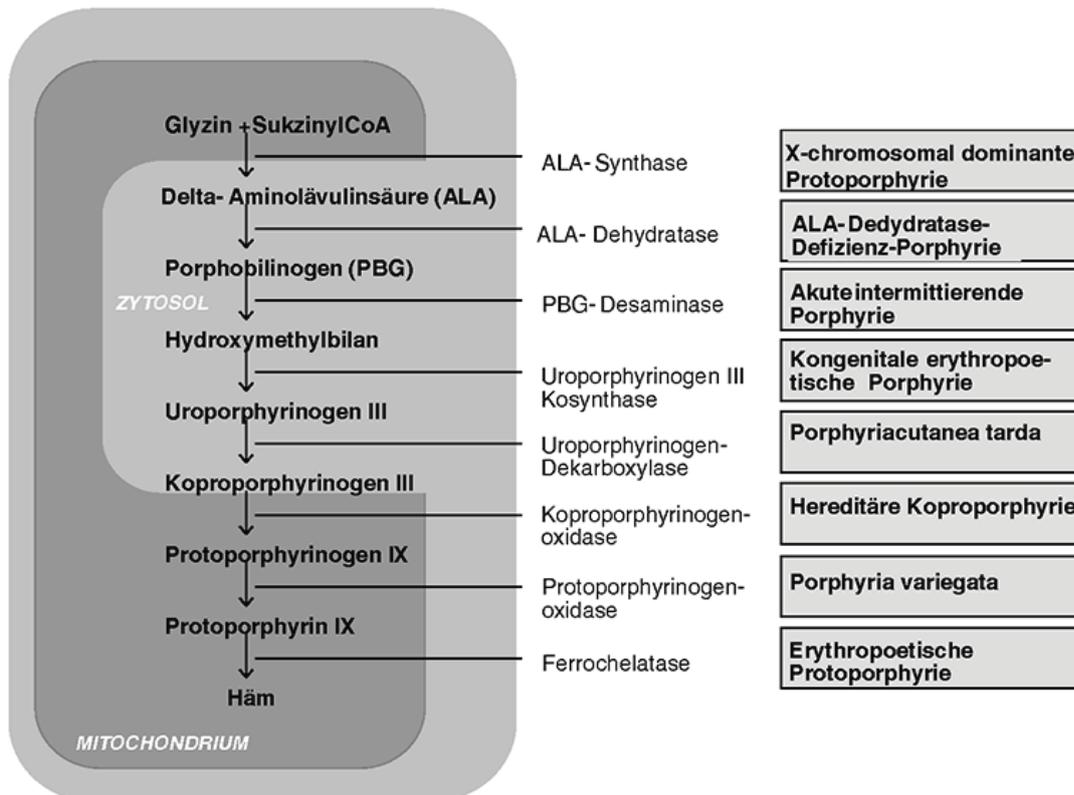


Abb. 1: Die Porphyrin-Häm-Biosynthese: Jede Enzymdefizienz ist mit einer spezifischen Porphyrieform assoziiert.

Die Dysfunktion eines Enzyms der Porphyrin-Häm-Biosynthese führt zur Akkumulation von Zwischenprodukten vor dem jeweiligen Stoffwechselschritt. Je nachdem, an welcher Stelle der Synthesekette der Stoffwechseldefekt vorliegt, kommt es zur Entwicklung einer spezifischen Porphyrie-Variante (Abb. 1). Unter dem Einfluss unterschiedlicher Faktoren wie z.B. UV-Strahlung, Hormone, Alkohol und porphyrinogene Medikamente treten zyto- und gewebetoxische Effekte auf, die das jeweilige Krankheitsbild bestimmen (1).

1.3 Das Porphyriezentrum der Universitätshautklinik Düsseldorf

Prof. Dr. med. Günter Goerz (geboren 1934, verstorben 1997), kommissarischer Leiter der Universitätshautklinik Düsseldorf von 1991 bis 1993, etablierte in den 1970er Jahren das Porphyrinlabor der Universitätshautklinik Düsseldorf, in dem Patienten aus ganz Deutschland hinsichtlich einer möglich Porphyrie-Erkrankung klinisch und biochemisch untersucht wurden. In den 90er Jahren wurde die Labordiagnostik der Porphyrien standardisiert und beinhaltete den Nachweis spezifischer Porphyrine und deren Vorstufen im Blut, Urin und Stuhl. Auch heute noch ist die biochemische Diagnostik von essentieller Bedeutung und kann bei nicht

eindeutigen Befunden durch enzymatische und molekulargenetische Untersuchungen ergänzt werden.

1.4 Klinik der Porphyrien

Bei den Porphyrien können verschiedene Organe betroffen sein, insbesondere die Haut, das autonome Nervensystem und die Leber. Die meisten Porphyriefformen manifestieren sich mit charakteristischen kutanen Symptomen, die in Zusammenhang mit den laborchemischen Untersuchungen oftmals diagnostisch wegweisend sind. Daneben können einige Patienten akute Porphyrieattacken entwickeln. Während einer akuten Porphyrieattacke sind krampfartige, lang anhaltende Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Diarrhoe und Obstipation führend. Des Weiteren werden sensomotorische Ausfälle bis hin zu Para- und Tetraplegie sowie verschiedene psychiatrische Symptome wie Verwirrtheit, Halluzinationen und Psychose beobachtet. Über eine Lähmung der Atemmuskulatur kann es zu schweren Komplikationen bis hin zu Koma und Tod des Patienten kommen (2).

1.5 Klassifikation der Porphyrien

Die Porphyrien können auf Basis organspezifischer und klinischer Merkmale klassifiziert werden. Traditionell werden die einzelnen Formen nach dem Expressionsort des jeweiligen spezifischen Enzymdefekts in hepatische und erythro-poetische Porphyrien unterteilt (Tabelle 1) (3).

Hepatische Porphyrien	Erythro-poetische Porphyrien
Porphyria cutanea tarda	Erythro-poetische Protoporphyrinurie
Akute intermittierende Porphyrie	Kongenitale erythro-poetische Porphyrie
Porphyria variegata	X-chromosomal dominante Protoporphyrinurie
Hereditäre Koproporphyrinurie	
Hepatoerythro-poetische Porphyrie	
δ -ALA-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie	

Tabelle 1: Klassifikation der Porphyrien in hepatische und erythro-poetische Formen.

Diese Klassifikation ist mittlerweile jedoch als archaisch zu betrachten, da bekannt ist, dass einzelne Gen-Protein-Komplexe der Häm-Biosynthese sowohl in der Leber

als auch im erythropoetischen System exprimiert werden (4).

Aus dermatologischer Sicht können die Porphyrien in kutane und nicht-kutane Formen unterteilt werden (Tabelle 2).

Kutane Porphyrien	Nicht-kutane Porphyrien
Porphyria cutanea tarda	Akute intermittierende Porphyrie
Erythropoetische Protoporphyrurie	δ -ALA-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie
Porphyria variegata	
Hereditäre Koproporphyrurie	
Kongenitale erythropoetische Porphyrie	
Hepatoerythropoetische Porphyrie	
X-chromosomal dominante Protoporphyrurie	

Tabelle 2: Klassifikation der Porphyrien in kutane und nicht-kutane Formen.

Da diese Unterteilung jedoch nur aus fachspezifischer Sicht von Bedeutung ist, ist es aus allgemeinmedizinischen Gesichtspunkten sinnvoller, die Porphyrien hinsichtlich der akuten Porphyrieattacken und ihrer möglicherweise lebensbedrohlichen Komplikationen in akute und nicht-akute Formen zu unterteilen. Diese Klassifikation bildet die Basis der hier vorgelegten Arbeit (Tabelle 3).

Akute Porphyrien	Nicht-akute Porphyrien
Akute intermittierende Porphyrie	Porphyria cutanea tarda
Porphyria variegata	Erythropoetische Protoporphyrurie
Hereditäre Koproporphyrurie	Kongenitale erythropoetische Porphyrie
δ -ALA-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie	Hepatoerythropoetische Porphyrie
	X-chromosomal dominante Protoporphyrurie

Tabelle 3: Klassifikation der Porphyrien in akute und nicht-akute Formen.

1.6 Die akuten hepatischen Porphyrien

1.6.1 Akute intermittierende Porphyrie

Ätiopathogenese

Die akute intermittierende Porphyrie (AIP) ist eine autosomaldominante vererbte Erkrankung. Zugrunde liegen Mutationen im PBGD-Gen auf Chromosom 11q24.1-24.2 und eine daraus resultierende verminderte Aktivität des gleichnamigen Enzyms PBGD. Die klinische Manifestation der AIP kann durch porphyrinogene Medikamente, Alkohol, Hormone, Diät und Stress getriggert werden. Eine Übersicht der wichtigsten porphyrinogenen Medikamente ist in Tabelle 4 dargestellt (5).

Wirkstoffgruppe	Medikament
Anästhetika	Halothan
Antibiotika und Antimykotika	Pentazocin
	Sulfonamide
	Chloramphenicol
Antidiabetika	Griseofulvin
	Tolbutamid
Antiinflammatorische Pharmaka	Phenylbutazon
	Pyrazolonderivate
Antikonvulsiva	Phenytoin
	Trimethadion
Psychotrope Pharmaka	Diazepam
	Meprobamat
Sedativa	Barbiturate
	Gutethimid
	Carbromal
Steroide	Östrogene
	Orale Kontrazeptiva
	Danazol
Weitere Präparate	Theophylin
	Ergotamin
	Methyldopa

Tabelle 4: Porphyrinogene Medikamente.

Epidemiologie

Es handelt sich um die häufigste akute Porphyriefform weltweit, mit Ausnahme von Chile und Südafrika. Frauen sind in einem Verhältnis von 2:1 häufiger als Männer

betroffen. Die Inzidenz der Erkrankung in Europa beträgt ca. 0,5-1:100.000, mit Ausnahme von Schweden, wo die AIP aufgrund eines Gründereffektes häufiger auftritt und eine Inzidenz von ca. 1:1000 aufweist (6).

Klinik

Das Leitsymptom der AIP ist die akute Porphyrieattacke, die sich üblicherweise erst nach Eintritt der Pubertät manifestiert. Bei fast allen Patienten kommt es zu starken kolikartigen oder krampfartigen, Abdominalschmerzen, die lange anhalten können (Abb. 2). Symptome wie Tachykardie, Erbrechen, Nausea, Verstopfung oder Diarrhoe, Hypertonie, Hyponatriämie, Muskelschwäche, Atemlähmung, Fieber und vermehrtes Schwitzen sind ebenfalls charakteristisch (Abb. 3). Daneben können neurologische Symptome auftreten. Diese bestehen aus sensomotorischen Ausfällen im Sinne von Hypästhesien und Parästhesien sowie Lähmungserscheinungen wie Para- und Tetraplegie. Zudem werden psychiatrische Symptome wie Angstzustände, Verwirrtheit, Delirium, Schlaflosigkeit, Depression, Halluzinationen und Psychosen beobachtet (Abb. 4). Über eine Atemlähmung kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Koma und Tod kommen, wenn keine rechtzeitige adäquate Therapie erfolgt. Die klinischen Symptome der akuten Porphyrieattacke sind in Tabelle 5 aufgeführt (7).



Abb. 2: Abdominalschmerzen bei akuter hepatischer Porphyrie. Die Grafik aus dem Patientenleitfaden für akute Porphyrien wurde von Herrn Priv-Doz. Dr. med. Jorge Frank zur Verfügung gestellt.



Abb. 3: Muskelschwäche bei akuter hepatischer Porphyrie. Die Grafik aus dem Patientenleitfaden für akute Porphyrien wurde von Herrn Priv-Doz. Dr. med. Jorge Frank zur Verfügung gestellt.



Abb. 4: Neurologische Symptome bei akuter hepatischer Porphyrie. Die Grafik aus dem Patientenleitfaden für Akute Porphyrien wurde von Herrn Priv-Doz. Dr. med. Jorge Frank zur Verfügung gestellt.

Abdominalschmerzen
Erbrechen
Nausea
Verstopfung
Diarrhoe
Hypertonie
Hypernatriämie
Tachykardie
Muskelschwäche
Atemlähmung

Fieber
Vermehrtes Schwitzen
Sensibilitätsstörungen
Lähmungserscheinungen
Angstzustände
Verwirrtheit
Delirium
Schlaflosigkeit
Depression
Halluzinationen
Psychose
Koma

Tabelle 5: Klinische Symptome einer akuten Porphyrieattacke.

Differentialdiagnose

Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind andere akute hepatische Porphyrinen (AHP) wie die Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie und δ -ALA-Dehydratase-Defizienz-Porphyrinurie. Daneben müssen verschiedene gastroenterologische, gynäkologische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden wie z.B. ein akutes Abdomen, eine Tubargravidität und ein Guillain-Barré-Syndrom.

Diagnose

Die Diagnose der AIP wird biochemisch durch Bestimmung der Porphyrinvorläufer ALA und PBG im Urin gestellt. Während einer akuten Attacke findet sich üblicherweise eine 5- bis 20-fache Erhöhung der ALA und eine 20- bis 50-fache Erhöhung des PBGs, wobei letztere diagnostisch wegweisend ist (Tabelle 6 a) (8). Das PBG zeigt sich bei den meisten Patienten auch in den symptomfreien Intervallen zwischen akuten Attacken auf das 5- bis 10-fache des Normwerts erhöht.

Zur Abgrenzung anderer akuter Porphyrinen ist eine Porphyrinanalyse im Stuhl erforderlich (9). Bei charakteristischer Klinik in Zusammenhang mit einer positiven Familienanamnese und unauffälligem laborchemischen Befund kann eine Identifizierung möglicher Anlageträger mittels enzymatischer Untersuchungen und molekulargenetischer Analyse des PBGD-Gens sinnvoll sein.

	Urin			
Akute Porphyrien	ALA	PBG	URO	KOPRO
AIP	++ bis ++++	++ bis ++++	+++	++
PV	++ bis +++	++ bis +++	+++	+++
HCP	N bis ++	N bis ++	++	++++
ADDP	+++	N	+	++

AIP: Akute intermittierende Porphyrrie; PV: Porphyrria variegata; HCP: Hereditäre Koproporphyrrie; ADDP: δ -Aminolävulinsäuredehydratase-Defizienz-Porphyrrie; N: normal; +: über Normwert; ++: mäßig erhöht; +++: stark erhöht; ++++: sehr stark erhöht; ALA: δ -Aminolävulinsäure; PBG: Porphobilinogen; URO: Uroporphyrin; KOPRO: Koproporphyrin

Tabelle 6 a: Biochemische Charakteristika der akuten Porphyrien im Urin.

Porphyriefform	Stuhl		
Akute Porphyrien	URO	KOPRO	PROTO
AIP	N bis +	N bis +	N bis +
VP	N	+++	++++
HCP	++	++++	N bis +
ADDP	N	+	+

AIP: Akute intermittierende Porphyrrie; PV: Porphyrria variegata; HCP: Hereditäre Koproporphyrrie; ADDP: δ -Aminolävulinsäuredehydratase-Defizienz-Porphyrrie; N: normal; +: über Normwert; ++: mäßig erhöht; +++: stark erhöht; ++++: sehr stark erhöht; URO: Uroporphyrin; KOPRO: Koproporphyrin; PROTO: Protoporphyrin

Tabelle 6 b: Biochemische Charakteristika der akuten Porphyrien im Stuhl.

Porphyriefform	Erythrozyten		
Akute Porphyrien	URO	KOPRO	PROTO
AIP	N	N	N
VP	N	N	N
HCP	N	N	N
ADDP	N	N	++

AIP: Akute intermittierende Porphyrrie; PV: Porphyrria variegata; HCP: Hereditäre Koproporphyrrie; ADDP: δ -Aminolävulinsäuredehydratase-Defizienz-Porphyrrie; N: normal; +: über Normwert; ++: mäßig erhöht; +++: stark erhöht; ++++: sehr stark erhöht; PBG: Porphobilinogen; URO: Uroporphyrin; KOPRO: Koproporphyrin; PROTO: Protoporphyrin

Tabelle 6 c: Biochemische Charakteristika der akuten Porphyrien in den Erythrozyten.

Porphyriiform	Plasma
Akute Porphyrien	
AIP	N
VP	N
HCP	N
ADDP	ALA, KOPRO und PROTO erhöht
AIP: Akute intermittierende Porphyrie; PV: Porphyria variegata; HCP: Hereditäre Koproporphyrin; ADDP: δ -Aminolävulinsäuredehydratase-Defizienz-Porphyrie; N: normal; ALA: δ -Aminolävulinsäure; KOPRO: Koproporphyrin; PROTO: Protoporphyrin	

Tabelle 6 d: Biochemische Charakteristika der akuten Porphyrien im Plasma.

Therapie

Bei einer akuten Attacke sollten zunächst Triggerfaktoren wie Alkohol, Hormone und porphyrinogene Medikamente identifiziert und konsequent eliminiert werden (10). Initial kann eine intensivmedizinische Überwachung indiziert sein (11). Die Therapie erster Wahl ist die intravenöse Gabe von Häminarginat 3mg/kg KG einmal täglich als Kurzinfusion über vier Tage (2,12). Begleitend sollten eine ausreichende Analgesie (zum Beispiel mit Opiaten) und eine antiemetische Therapie (zum Beispiel mit Promazin) erfolgen. Falls Häminarginat nicht zur Verfügung stehen sollte, kann über einen kurzen Zeitraum Glukose intravenös verabreicht werden. Eine Kontaktaufnahme und enge Zusammenarbeit mit einem Porphyriezentrum ist von großer Bedeutung, um während der Porphyrieattacke u.a. regelmäßige, idealerweise tägliche laborchemische Kontrollen der im Urin ausgeschiedenen Porphyrinvorläufer PBG und ALA durchzuführen.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten therapeutischen Schritte ist in Tabelle 7 dargestellt.

<p>Akute Attacken (AIP, PV, HCP, ADDP)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Triggerfaktoren identifizieren und eliminieren (z.B. Alkohol, Hormone, porphyrinogene Medikamente) 2. Initial Monitoring über eine Intensivstation; Porphyriezentrum kontaktieren 3. Adäquate Analgesie (z.B. mit Opiaten) 4. Adäquate antimetische Therapie (z.B. mit Promazin) 5. Intravenöse Gabe von Häminarginat 3mg/kg KG 1x täglich über vier Tage als Kurzinfusion 6. Falls erforderlich, ggf. intravenöse Glukose-Gabe zur Überbrückung 7. Laborchemische Kontrolle der im Urin ausgeschiedenen Porphyrin-Vorläufer während der Attacke (täglich)
<p>Kutane Symptome (PV, HCP)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. UV-Schutz mit titaniumdioxid-haltigen Sonnenschutzmitteln und adäquater Bekleidung 2. Meiden von Sonnenexposition und Traumata
<p>AIP: Akute intermittierende Porphyrie; PV: Porphyria variegata; HCP: Hereditäre Koproporphyrurie; ADDP: δ-Aminolävulinsäuredehydratase-Defizienz-Porphyrie; UV: Ultraviolett-Strahlung; mg: milligramm; kg: kilogramm; KG: Körpergewicht</p>

Tabelle 7: Therapie der akuten hepatischen Porphyrien.

1.6.2 Porphyria variegata

Ätiopathiogenese

Die Porphyria variegata (PV) resultiert aus einer katalytischen Defizienz der Protoporphyrinogenoxidase (PPOX), die durch Mutationen im PPOX-Gen auf Chromosom 1q22-23 bedingt ist (13,14).

Epidemiologie

Die Erkrankung ist selten, jedoch besonders in Südafrika und Chile von großer Bedeutung, da sie in beiden Ländern aufgrund von Gründereffekten die häufigste akute Porphyrieform darstellt. Die Inzidenz in der weißen Bevölkerung Südafrikas beträgt ca. 1:300 (15–17).

Klinik

Die akuten neuroviszeralen Symptome entsprechen denen der AIP. Bei der PV zeigt sich zudem eine erhöhte Verletzlichkeit der Haut. Im Bereich lichtexponierter Areale können sich Bläschen, Blasen, Erosionen, Krusten, Milien, Narben und postinflammatorische Hypo- bzw. Hyperpigmentierungen ausbilden (Abb. 5a). Daneben findet sich im Gesichtsbereich gelegentlich eine aktinische Elastose und/oder Hypertrichose, meist präaurikulär, im Wangenbereich und mental/submental (Abb. 5b und 5c).

Da die PV sowohl mit akuten Attacken als auch Hautveränderungen einhergehen kann, wird sie auch als neurokutane Porphyrie subklassifiziert. Zu dieser Gruppe zählt auch die hereditäre Koproporphyrurie.



Abb. 5a: Erosionen, Krusten, Milien und Hyperpigmentierungen bei einer 46-jährigen Patientin mit Porphyria variegata.



Abb. 5b: Aktinische Elastose im Gesichtsbereich bei Porphyria variegata.



Abb. 5c: Präaurikuläre Hypertrichose bei Porphyria variegata.

Differentialdiagnose

Diese umfasst hinsichtlich der neuroviszeralen Symptomatik die bei der AIP genannten Erkrankungen. Bezüglich der kutanen Symptome müssen die Porphyria cutanea tarda, hereditäre Koproporphyrrie und Epidermolysis bullosa acquisita abgegrenzt werden.

Diagnose

Die Ausscheidung von PBG und ALA im Urin ist während einer akuten Attacke erhöht, kann aber in Phasen der Remission bis in den Normbereich abfallen (Tabelle 6a). Im Stuhl findet sich eine Erhöhung von Proto- und Koproporphyrin, wobei das Protoporphyrin in der Regel stärker erhöht ist als das Koproporphyrin (Tabelle 6b). Ein Anstieg der Stuhl-Porphyrine ist üblicherweise auch in den Remissionsphasen nachweisbar (17).

1980 wurde erstmalig von Poh-Fitzpatrick ein spektralphotometrisches Analyseverfahren zur Untersuchung des Plasmas beschrieben (18). Dieses weist bei symptomatischen Patienten mit PV ein charakteristisches Fluoreszenz-Emissionsmaximum bei 626 nm auf, das diese Porphyrie von den anderen Porphyrievarianten abgrenzt. Die Methode ist bei symptomatischen Patienten zu 100% spezifisch, nicht arbeitsaufwendig und kostengünstig, weist jedoch eine diagnostische Lücke bei Kindern und asymptomatischen Anlageträgern auf.

Therapie

Die Behandlung der akuten Porphyrieattacken orientiert sich an den bei der AIP beschriebenen therapeutischen Maßnahmen. Zur Prophylaxe kutaner Symptome

sind physikalische Schutzmaßnahmen mit Titandioxid-haltigen Sonnenschutzmitteln und eine adäquate Schutzkleidung essentiell. Sonnenexposition und Traumata sollten gemieden werden (Tabelle 7).

1.6.3 Hereditäre Koproporphyrinurie

Ätiopathogenese

Der hereditären Koproporphyrinurie (HCP) liegt ein Defekt des Enzyms Koproporphyrinogenoxidase (CPOX) zugrunde, der durch Mutationen im CPOX-Gen auf Chromosom 3q12 verursacht wird (14). Homozygote oder verbunden heterozygote Mutationen im CPOX-Gen sind mit dem Krankheitsbild der Harteroporphyrinurie assoziiert, die sehr selten ist (19).

Epidemiologie

Die Erkrankung tritt weltweit auf und manifestiert sich bei Frauen häufiger als bei Männern.

Klinik

In der Regel entwickeln betroffene Patienten neuroviszerale Symptome. In einigen Fällen können diese von Hautveränderungen begleitet sein. Nur selten finden sich ausschließlich kutane Symptome (3). Die akuten Porphyrieattacken und Hautveränderungen sind identisch mit denen der PV.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose umfasst die AIP, PV, Porphyria cutanea tarda und δ -ALA-Dehydratase-Defizienz-Porphyrinurie.

Diagnose

Wie bei der AIP und PV sind ALA und PBG während der akuten Attacke im Urin erhöht (1) und können in der Remissionsphase in den Normbereich absinken (Tabelle 6a). Im Stuhl hingegen kommt es sowohl während der akuten Attacken als auch in der Remissionsphase zu einem Anstieg des Proto- und Koproporphyrins, wobei das Koproporphyrin stärker erhöht ist als das Protoporphyrin (Tabelle 6b).

Therapie

Die Behandlung der Erkrankung erfolgt in Analogie zur Therapie der PV.

1.6.4 δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie

Es sind weltweit nur einige Fälle publiziert worden (20–26). Die δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie (ADDP) ist somit sehr selten. Die auch als Doss-Porphyrie oder Plumboporphyrie bekannte Erkrankung wird autosomalrezessiv vererbt und beruht auf einem Defekt des Enzyms ALAD, der aus Mutationen im ALAD-Gen auf Chromosom 9q34 resultiert. Klinisch ist die Erkrankung durch akute Porphyrie-Attacken charakterisiert, die sich bereits im Kindesalter manifestieren können. Therapeutisch ist die Vorgehensweise wie bei der AIP.

Die wichtigsten Charakteristika der AHP sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Akute Porphyrien	Inzidenz	Manifestationsalter	Charakteristika
AIP	0.5-1:100000	2. bis 4. Lebensdekade; selten vor der Pubertät	Häufigste akute Porphyrie weltweit; akute Attacken; keine kutanen Symptome
PV	1:300 in Südafrika; in anderen Ländern selten	2. bis 4. Lebensdekade; selten vor der Pubertät	Kutane Symptome und akute Attacken wie bei der AIP; Gründermutationen in Südafrika und Chile
HCP	Selten (<50 Fälle beschrieben)	Selten vor der Pubertät	Kutane Symptome wie bei der PCT und akute Attacken wie bei der AIP
ADDP	Sehr selten (<10 Fälle beschrieben)	Kann im Kindes- und Erwachsenenalter auftreten	Akute Attacken; keine kutanen Symptome

AIP: Akute intermittierende Porphyrie; PV: Porphyria variegata; HCP: Hereditäre Koproporphyrie; ADDP: δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie; PCT: Porphyria cutanea tarda

Tabelle 8: Wichtigste Charakteristika der akuten hepatischen Porphyrien.

1.7 Duale Porphyrien

Die kombinierte Defizienz zweier Enzyme der Häm-Biosynthese bezeichnet man als duale Porphyrie. Klinisch können einige Patienten Symptome einer akuten Porphyrieattacke in Assoziation mit kutanen Symptomen manifestieren. Biochemisch findet sich kein einheitliches Muster, das die Diagnose einer spezifischen Porphyrieform zulässt, und auch die Enzymanalyse kann sich überschneidende Ergebnisse zeigen. Erst der molekulargenetische Nachweis von Mutationen in zwei verschiedenen für eines der Enzyme der Häm-Biosynthese kodierenden Genen bestätigt die Diagnose einer dualen Porphyrie zweifelsfrei. Insgesamt wurden 15 Fälle der sehr seltenen dualen Porphyrie berichtet, wobei nur in zwei Veröffentlichungen die jeweiligen Gendefekte beschrieben wurden und die Ergebnisse der übrigen Publikationen auf biochemischen und/oder enzymatischen Analysen beruhten (20–22,27–42).

1.8 Komplikationen der akuten hepatischen Porphyrien

Es sind verschiedene Komplikationen bei den AHP beschrieben worden, deren wichtigste wir nachfolgend darstellen.

Neuropathie

Die bei den AHP auftretenden neurologischen Symptome haben in den meisten Fällen den Charakter einer peripheren Neuropathie mit chronisch-progressivem Verlauf. Es kann zu einer lokalisierten oder generalisierten Muskelschwäche kommen, die in Para- und Tetraplegie sowie Atemlähmung übergehen kann (43). Die Symptome ähneln dem Guillain-Barré-Syndrom, wobei sich jedoch bei Patienten mit akuter Porphyrie normalerweise ein unauffälliger Befund im Liquor cerebrospinalis zeigt.

Psychiatrische Symptome

20 bis 58% der Patienten mit akuter Porphyrie entwickeln psychiatrische Symptome, deren Pathogenese bisher unklar ist (44). Hierzu gehören insbesondere Angstzustände, Verwirrtheit, Delirium, Insomnia, Depression, Halluzinationen und Psychosen.

Niereninsuffizienz

Bei AIP-Patienten mit einem chronischen Verlauf können sich eine arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz und chronische Nierenerkrankung entwickeln. Die pathophysiologische Bedeutung der hepatischen Überproduktion der Porphyrinvorstufen ALA und PBG bei chronischen Nierenerkrankungen ist noch undeutlich. Andersson und Kollegen erklären die Nierenschädigung durch wiederholte und chronische Vasospasmen während der akuten Attacken (45). Unzu et al. zufolge verstärkt eine progressive Niereninsuffizienz die Porphyrie-Attacken und führt zu einer prognostisch ungünstigen Verschiebung und Erhöhung der PBG/ALA-Relation (46).

Hepatische Tumoren

Eine der am besten dokumentierten Komplikation der akuten Porphyrien ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Ein möglicher Zusammenhang zwischen AIP und HCC wurde erstmalig 1984 sowohl von Hardell et al., als auch von Lithner und Kollegen erwähnt (47–49). In der Folge beobachteten auch andere Arbeitsgruppen ein gehäuftes Auftreten dieser Tumorentität bei Patienten mit AHP (50–52). Unlängst wurde deutlich, dass Patienten mit AHP gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines HCC haben (53,54). Untersuchungen zur Assoziation dieses und anderer benigner und maligner Tumoren mit den AHP sind an deutschen Porphyrie-Patienten bislang noch nicht durchgeführt worden.

Extrahepatische Tumoren

2009 wurde ein Patient mit hepatischer Metastasierung eines Kolonkarzinoms beschrieben, bei dem der Darmtumor den Trigger einer akuten Porphyrieattacke darstellte (55). Darüber hinaus entwickelten Frauen mit einer AIP oder PV ein Mammakarzinom (56–59) und eine Patientin mit einer AIP ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (60). Auch wurde nach Resektion eines Schilddrüsenkarzinoms postoperativ über die Entwicklung einer Hyponatriämie als Ausdruck einer Porphyrieattacke bei AIP berichtet (61). Eine klare pathogenetische Assoziation zwischen den zuvor genannten Tumorentitäten und den akuten Porphyrien konnte bisher jedoch noch nicht aufgezeigt werden.

1.9 Ziel der Arbeit

Das Ziel unserer Arbeit ist es, erstmalig in einem deutschen Porphyriezentrum folgende Fragestellungen zu untersuchen:

- 1.) Tritt in unserem Patientenkollektiv mit AHP das als häufigste Tumorkomplikation bekannte HCC auf und unterscheidet sich seine Frequenz von der anderer Porphyriezentren?
- 2.) Finden sich bei den hier untersuchten Patienten und deren Verwandten ersten Grades bislang nicht beschriebene benigne und maligne Tumoren, die in Assoziation mit der AHP stehen könnten?
- 3.) Welche Tumoren können auftreten?
- 4.) Unterscheidet sich das in unserem Patientenkollektiv gefundene Spektrum benigner und maligner Tumoren von dem zuvor bei anderen Patienten mit AHP beobachteten?

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Diagnosen

In einem Ende 2012 im Porphyriezentrum erstellten Register wurden alle Patienten, die zwischen 1970 und 2012 in der Hautklinik der Universitätsklinik Düsseldorf untersucht worden waren, und deren spezifischer Porphyrie-Subtyp erfasst. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 3305 Patienten zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Porphyrie-Erkrankung untersucht. Bei 697 Patienten konnte biochemisch der Nachweis geführt werden, bei 2608 Patienten konnte die Erkrankung ausgeschlossen werden (Abb. 6).

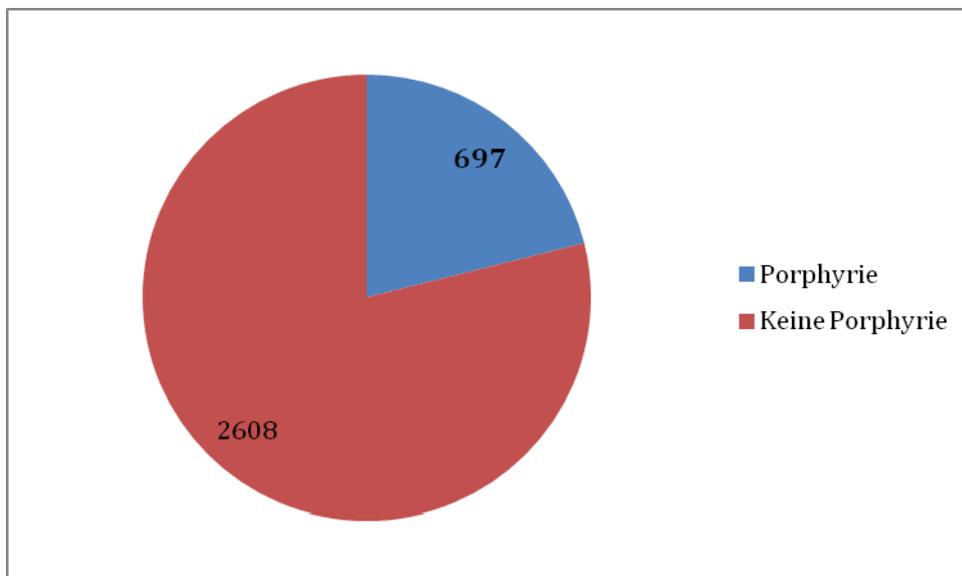


Abb. 6: Gesamtanzahl der Patienten (n=3305), die zwischen 1970 und 2012 zwecks Nachweis oder Ausschluss einer Porphyrie untersucht wurden. Bei 697 Individuen konnte eine Porphyrie diagnostiziert werden.

Von den 697 mit einer Porphyrie diagnostizierten Patienten waren 575 Patienten von einer nicht-akuten und 122 Patienten von einer akuten Porphyrie betroffen (Abb. 7).

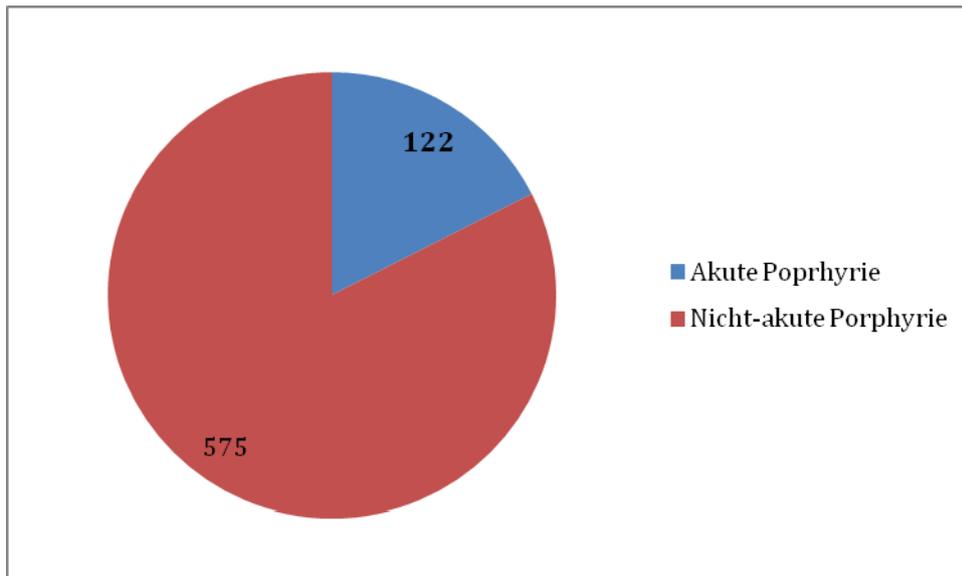


Abb. 7: Anzahl der Patienten mit akuter (n=122) und nicht-akuter Porphyrie (n=575).

Die hier vorgelegte Studie basiert hinsichtlich der Diagnosestellung einer AHP auf den biochemischen und enzymatischen Untersuchungen dieser 122 in unserem Zentrum untersuchten Patienten.

2.2 Kontaktaufnahme mit den Patienten

Wir konsultierten die Patientenakten aller Patienten mit AHP und konnten anhand dieser Unterlagen und des im Universitätsklinikum Düsseldorf etablierten elektronischen Datendokumentationsprogramms „Medico“ die Adressen von 82 Patienten ausfindig machen. Die Adressen der übrigen 40 Patienten waren nicht eruierbar.

2.3 Votum der Ethikkommission

Nach Einreichung des nachfolgenden Studienprotokolls bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, erhielten wir ein positives Votum mit der Studiennummer 3789.

2.4 Schreiben an die Patienten

Nach Erhalt des Ethikkommissionsvotums kontaktierten wir postalisch alle 82 Patienten mit AHP, von denen uns eine gültige Adresse vorlag, und baten sie, den von uns entwickelten und nachfolgend unter 2.5 dargestellten Fragebogen auszufüllen und zurückzusenden.

In einem Anschreiben wurde allen Patienten das Ziel unserer Arbeit dargelegt. Zudem erhielt jeder Patient eine Einverständniserklärung, die bei Teilnahme an der Studie unterschrieben werden sollte.

Gemeinsam mit dem Anschreiben und der Einverständniserklärung ließen wir allen Patienten einen adressierten und frankierten Rückumschlag zukommen, so dass den Teilnehmern hinsichtlich der Rücksendung des ausgefüllten Fragebogens keine Kosten entstanden.

2.5 Patientenfragebogen

Der Fragebogen setzte sich aus zwei Teilen zusammen. Im ersten Teil wurden neben der Eigen- und Familienanamnese bezüglich Tumorerkrankungen auch Fragen zu möglichen Komplikationen der Erkrankung, zur Medikamenteneinnahme und zum Gesundheitsverhalten der Patienten gestellt. Patienten mit neurokutanen Porphyrien (PV und HCP) erhielten zusätzlich einen zweiten Teil mit Fragen zur individuellen Lichtexposition (Abb. 8).

FRAGEN (1. Teil)

1. Seit wann ist bei Ihnen die Diagnose Porphyrie bekannt?
2. An welcher Form der Porphyrie leiden Sie (falls Ihnen bekannt)?
3. Haben Sie jemals unter einer akuten Porphyrie-Attacke gelitten?
Wenn ja, wann? Ja Nein
- 3a. Haben/hatten Sie regelmäßig akute Porphyrie-Attacken? Ja Nein
4. Sind noch andere Familienmitglieder von einer Porphyrie betroffen?
Wenn ja, welche? Ja Nein
5. Haben Sie Kinder? Ja Nein
6. Ist bei Ihnen eine andere Krankheit (insbesondere eine Erbkrankheit/genetisch bedingte Krankheit) bekannt? Ja Nein
7. Gehen Sie regelmäßig zum Arzt? Ja Nein
8. Nehmen Sie Medikamente ein?
Wenn ja, welche (falls Ihnen bekannt)? Ja Nein
9. Nehmen Sie Beruhigungsmittel ein?
Wenn ja, welches (falls Ihnen bekannt)? Ja Nein
10. Falls Sie eine Frau sind: Gebrauchen Sie regelmäßig ein hormonelles Verhütungsmittel?
Wenn ja, welches? Pille ; Spirale ; Ring ; andere: Ja Nein
11. Nehmen Sie die Vorsorgeuntersuchungen regelmäßig wahr? (z.B. Darmkrebs-, Hautkrebs-, Prostatakrebs-, Gebärmutterhalskrebs-, Brustkrebsvorsorge) Ja Nein
12. Sind bei Ihnen jemals Geschwülste oder Tumoren diagnostiziert worden?
Wenn ja, waren diese gut- oder bösartig? (falls Ihnen bekannt)
Was für eine konkrete Erkrankung hatten Sie? (falls Ihnen bekannt) Ja Nein

13. Ist in Ihrer in der Familie eine gut- oder bösartige Geschwulst bekannt? Ja Nein
Wenn ja, welches Familienglied und welche Erkrankung? (falls bekannt)

14. Wurden bei Ihnen jemals Muttermale oder Geschwülste der Haut entfernt? Ja Nein

15. Wurde bei Ihnen jemals eine Vorstufe des weißen Hautkrebs (Aktinische Keratose; Morbus Bowen) oder ein weißer Hautkrebs (sogenanntes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom) diagnostiziert? Ja Nein

16. Wurde bei Ihnen jemals eine Vorstufe des schwarzen Hautkrebs (sogenannte Lentigo maligna) oder ein schwarzer Hautkrebs (sogenanntes Melanom) diagnostiziert? Ja Nein

17. Haben Sie Beschwerden mit dem Magen, Darm, Niere, Leber oder Haut (oder mit einem anderen Organ)? Ja Nein

18. Ist bei Ihnen jemals eine Leberentzündung (sogenannte Hepatitis) oder eine andere Lebererkrankung diagnostiziert und/oder behandelt worden? Ja Nein

19. Sind bei Ihnen Teile des Magens, des Darmes oder eines anderen Organs entfernt worden? Ja Nein

Wenn ja, aus welchem Grund? (falls bekannt)

FRAGEN (2. Teil)

1. Können Sie sich im Alltag problemlos Sonnen- oder UV-Licht aussetzen?

Ja Nein

Wenn ja, achten Sie auf ausreichenden Sonnenschutz (z.B. Sonnencremes mit hohem Lichtschutzfaktor, schützende Kleidung, Sonnenhüte etc.)?

Ja Nein

2. Wird ihre Entscheidung, sich in der Sonne aufzuhalten, von Ihrer Porphyrie beeinflusst?

Ja Nein

Wenn ja, wieso?

3. Machen Sie Ihre Entscheidung, sich im Freien aufzuhalten, von der Stärke der Sonnenstrahlung abhängig (z.B. Meidung von starker Mittagssonne)?

Ja Nein

4. Halten Sie sich an sonnigen Tagen draußen vorwiegend im Schatten auf, um sich nicht einer zu starken Sonneneinstrahlung auszusetzen?

Ja Nein

5. Beeinflusst sonniges Wetter die Wahl Ihrer Kleidung (z.B., indem Sie bevorzugt langärmelige Oberteile und Hosen tragen)?

Ja Nein

6. Nehmen Sie β -Carotin (ein Vitaminpräparat) ein, um sich auf geplante Sonneneinwirkung vorzubereiten?

Ja Nein

7. Nehmen Sie Sonnenbäder, um sich zu bräunen?

Ja Nein

Wenn ja, wie viele pro Jahr?

8. Fahren Sie in den Urlaub, um dort Sonnenbäder zu nehmen?

Ja Nein

9. Schützen Sie Ihre Haut mit Sonnencremes beim Sonnenbaden?

Ja Nein

Wenn nein, wie oft im Jahr nehmen Sie Sonnenbäder ohne Sonnenschutz?

10. Besuchen Sie Solarien/Sonnenstudios?

Ja Nein

Wenn ja, wie häufig?

11. Ist bei Ihnen schon einmal wegen einer Hauterkrankung eine Licht-Therapie durchgeführt worden?

Ja Nein

12. Hatten Sie jemals einen Sonnenbrand?

Ja Nein

Wenn ja, wie oft (falls Ihnen bekannt)?

13. Haben Sie jemals mit anderen Hautveränderungen (z.B. Bläschenbildung, Jucken, Rötung etc.) auf Sonnenlicht/UV-Licht reagiert, die nicht im Zusammenhang mit Ihrer Porphyrie stehen?

Ja Nein

Wenn ja, worum handelte es sich (falls Ihnen bekannt)?

Abb. 8: Teil 1 und Teil 2 der an die Patienten versandten Fragebögen.

2.6 Rücklauf der Fragebögen

Alle Fragebögen, die bis September 2012 eingingen, wurden in unserer Auswertung berücksichtigt. Diejenigen Patienten, die auch nach Ablauf von zwei Monaten noch nicht geantwortet hatten, wurden bis zu drei Mal telefonisch kontaktiert. Alle uns zurückgesandten Fragebögen und die darin enthaltenen Informationen wurden vom selben Untersucher ausgewertet. Die Ergebnisse der Auswertung werden im Abschnitt 3 (Resultate) dargestellt.

2.7 Statistische Auswertung

Die Analyse der ausgewerteten Daten erfolgte mit dem Programm Excel (Microsoft, Redmond, USA). Auch die Grafiken und tabellarischen Darstellungen im Abschnitt 3 (Resultate) wurden mittels Excel erstellt.

Die Inzidenz der AHP in Nordrhein-Westfalen (NRW) wurde analog zu Elder et al. berechnet als Quotient der Anzahl der von 2007 bis 2009 neu diagnostizierten Patienten mit AHP und der Patientenjahre, die der Bevölkerung von NRW entsprechen (6). Die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten von 2007 bis 2009

wurde anhand der Jahresstatistik des Porphyrinlabors der Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf ermittelt. Die Prävalenz wurde als Produkt von Inzidenz und der mittleren Krankheitsdauer berechnet, wobei als mittlere Krankheitsdauer 45 Jahre für die AIP und 40 Jahre für die PV angesetzt wurden. Auch diese Berechnungen erfolgten in Analogie zu Elder et al. (6).

Zur Berechnung von Konfidenzintervallen wurde für die beobachteten Fälle eine Poisson-Verteilung angenommen (62). Die Inzidenzraten wurden mit einem Poisson-Test für den Zwei-Stichproben-Fall unter Verwendung des R-Paketes `rateratio.test` verglichen (Michael Fay, Bethesda, USA)

Das relative Risiko wurde, wie von Andant et al. (63) sowie Kaupinnen und Mustajoki (50) beschrieben, als Quotient der Anzahl der unter den AHP-Patienten beobachteten HCC-Fälle und der Anzahl der HCC-Fälle, die unter ihnen zu erwarten sind, berechnet. Hierbei wurde die Anzahl der in jeder 5-Jahres-Altergruppe zu erwartenden Fälle durch Multiplikation der jeweiligen altersgruppenspezifischen mittleren Inzidenz des HCCs in NRW für die Jahre 2010 und 2011, basierend auf den für HCC-Fallzahlen verfügbaren Jahrgängen in der Datenbank des epidemiologischen Krebsregisters NRW, mit der Anzahl der Patientenjahre in unserem AHP-Kollektiv in der jeweiligen Altersgruppe berechnet. Um auf das Geschlecht zu standardisieren, wurden die Inzidenzraten in den Altersgruppen als gewichtetes Mittel aus den jeweiligen geschlechtsspezifischen Inzidenzraten berechnet, wobei die Gewichte entsprechend der in den Altersgruppen spezifischen Geschlechterverteilung der AHP-Kohorte gewählt wurden.

Angaben zur Bevölkerung von NRW bezogen wir über das Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik NRW (<http://www.it.nrw.de>). Diese wurden über die Jahreswerte von 2007, 2008 und 2009 gemittelt. Die Bevölkerung der europäischen Länder wurden über die Webseite von Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu>) ermittelt und ebenfalls über Jahreswerte zwischen Januar 2007 und Januar 2010 gemittelt (Stichtag jeweils 1. Januar). Altersgruppenspezifische HCC-Fallzahlen für NRW wurden dem im Aufbau befindlichen Krebsregister NRW (<http://www.krebsregister.nrw.de>) entnommen. Rohe Inzidenzraten für NRW wurden basierend auf diesen Fallzahlen unter Verwendung der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Bevölkerung NRWs (laut Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik NRW) berechnet. Alle Berechnungen wurden mit der Software R, Version 3.0.2 (R Core Team, 2013) durchgeführt.

Die statistische Analyse erfolgte in Absprache mit Herrn Dipl.-Stat. Martin Schäfer und Prof. Dr. Holger Schwender, Lehrstuhl für Mathematische Optimierung, Angewandte Statistik, Mathematisches Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Geschäftsführender Leiter Mathematik: Prof. Dr. Florian Jarre) und Gruppenleiter des Zentralbereichs Bioinformatik und Biostatistik (CBiBs).

3. Resultate

3.1 Verteilung der Porphyriefformen

Bei den in unserem Zentrum diagnostizierten 122 Patienten mit AHP handelt es sich um 97 Patienten mit einer AIP, 20 Patienten mit einer PV, vier Patienten mit einer HCP und einen Patienten mit ADDP (Abb. 9).

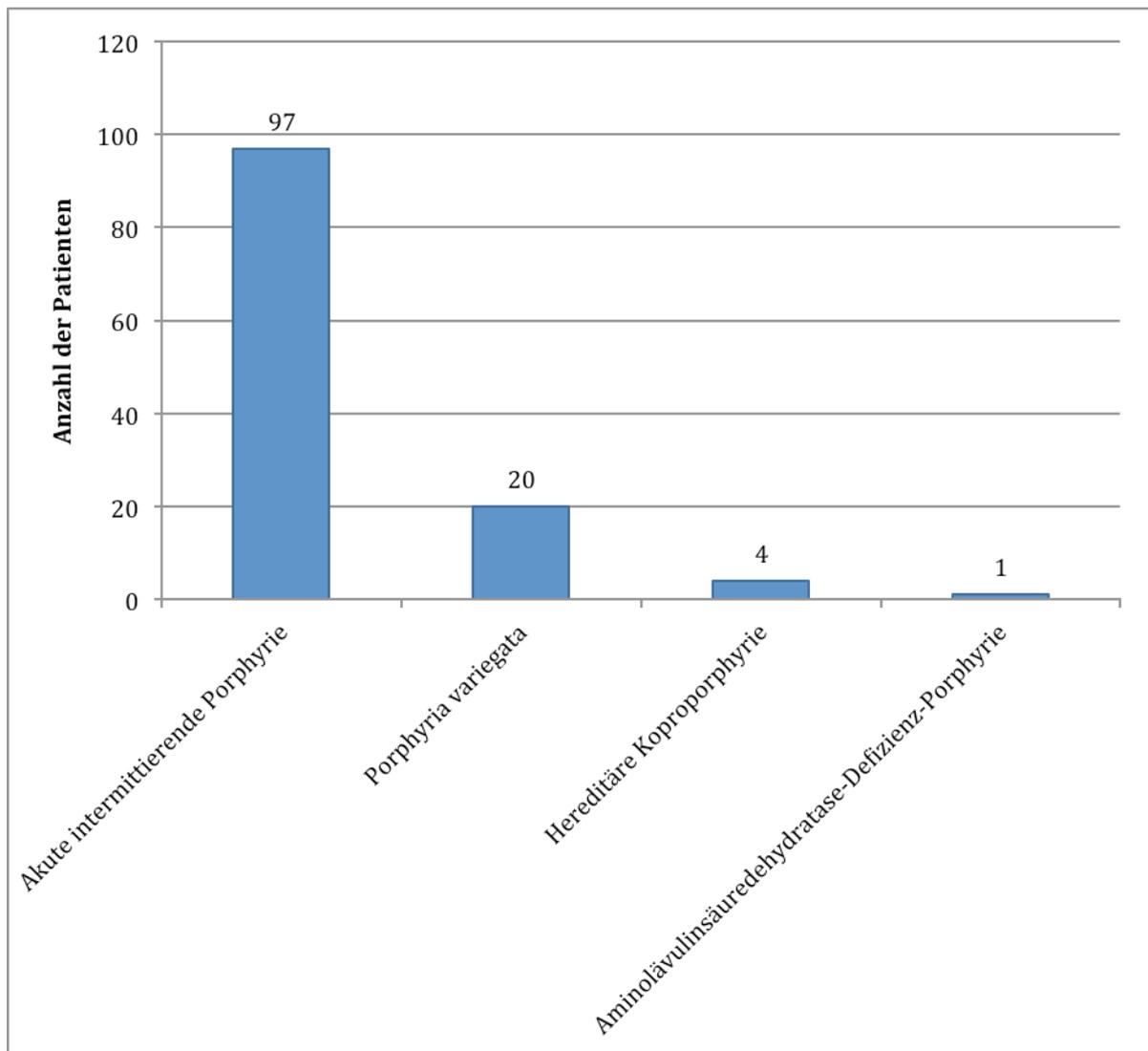


Abb. 9: Verteilung der verschiedenen Formen der akuten hepatischen Porphyrien im Porphyriezentrum der Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Insgesamt 49 der von uns kontaktierten 82 Patienten mit AHP schickten einen ausgefüllten Fragebogen an uns zurück (Abb. 10). Dies entspricht einer Rücklaufquote von 59,76%.

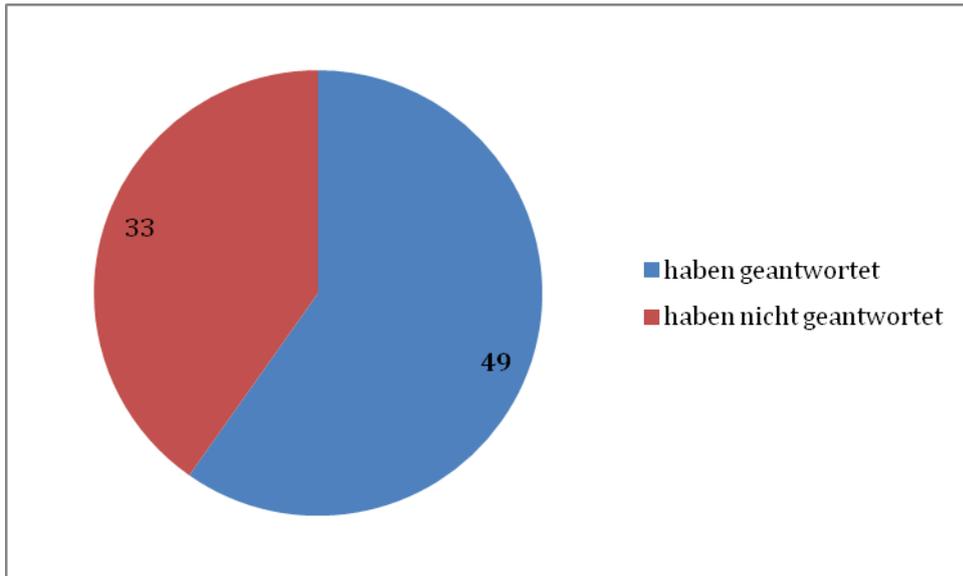


Abb. 10: Anzahl der Patienten, die geantwortet (blau markiert) bzw. nicht geantwortet haben (rot markiert).

Bei den 49 Patienten, die geantwortet haben, handelt es sich um 38 Patienten mit einer AIP, zehn Patienten mit einer PV und einen Patienten mit einer ADDP. Es fanden sich keine Patienten darunter, die an einer HCP erkrankt waren (Abb. 11).

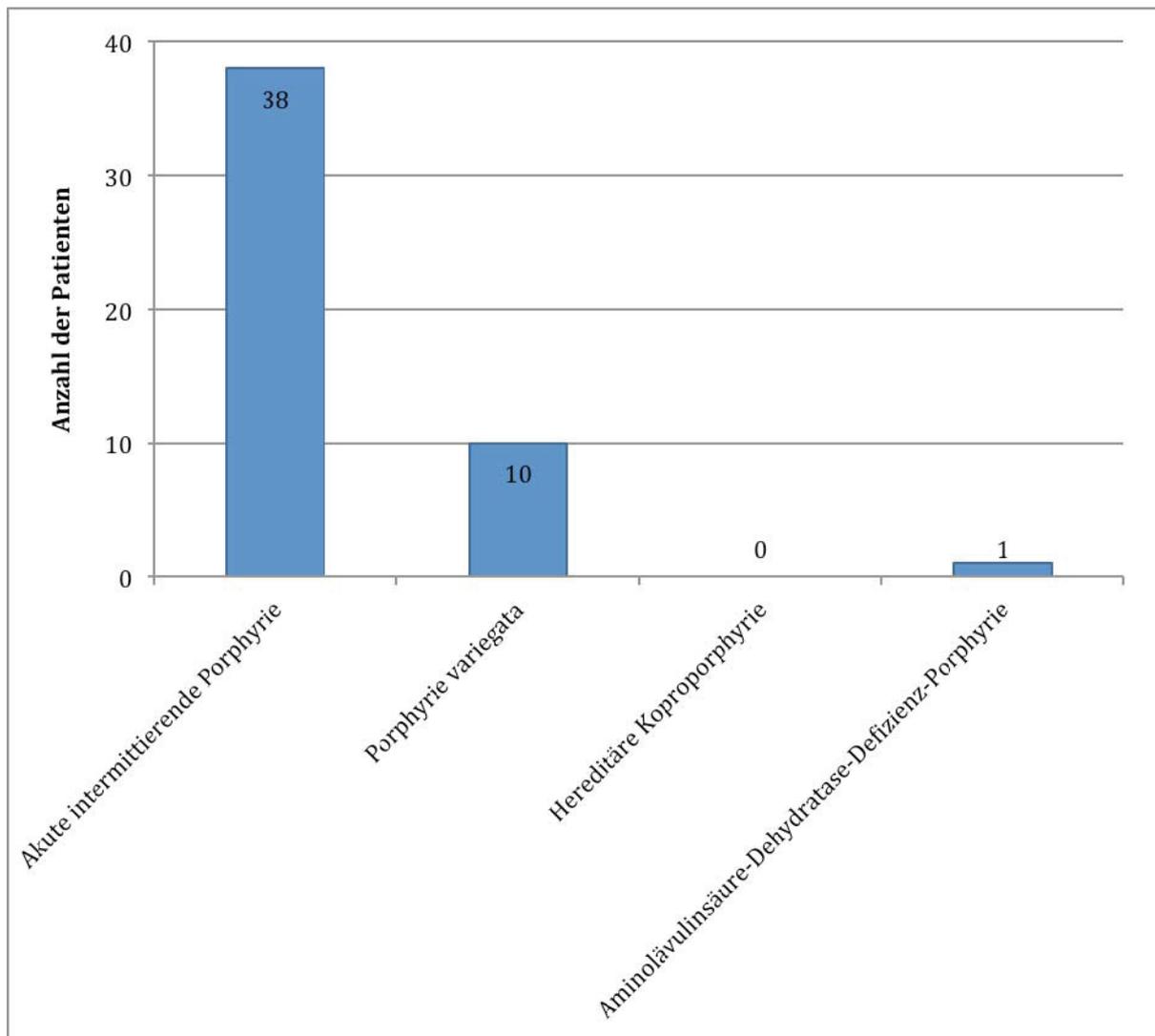


Abb. 11: Übersicht zu den Patienten mit AHP, deren Informationen basierend auf ihrem Antwortschreiben ausgewertet werden konnten, subklassifiziert nach der jeweiligen akuten Porphyrieform.

3.2 Geschlechtsverteilung

Das in unserer Kohorte untersuchte Patientenkollektiv mit AHP bestand aus 41 Frauen (w) und acht Männern (m). Die Geschlechtsverteilung unserer Patienten beträgt somit 5,13:1 (w:m).

33 Frauen und fünf Männer hatten eine AIP, acht Frauen und zwei Männer eine PV, und ein männlicher Patient hatte eine ADDP (Abb. 12).

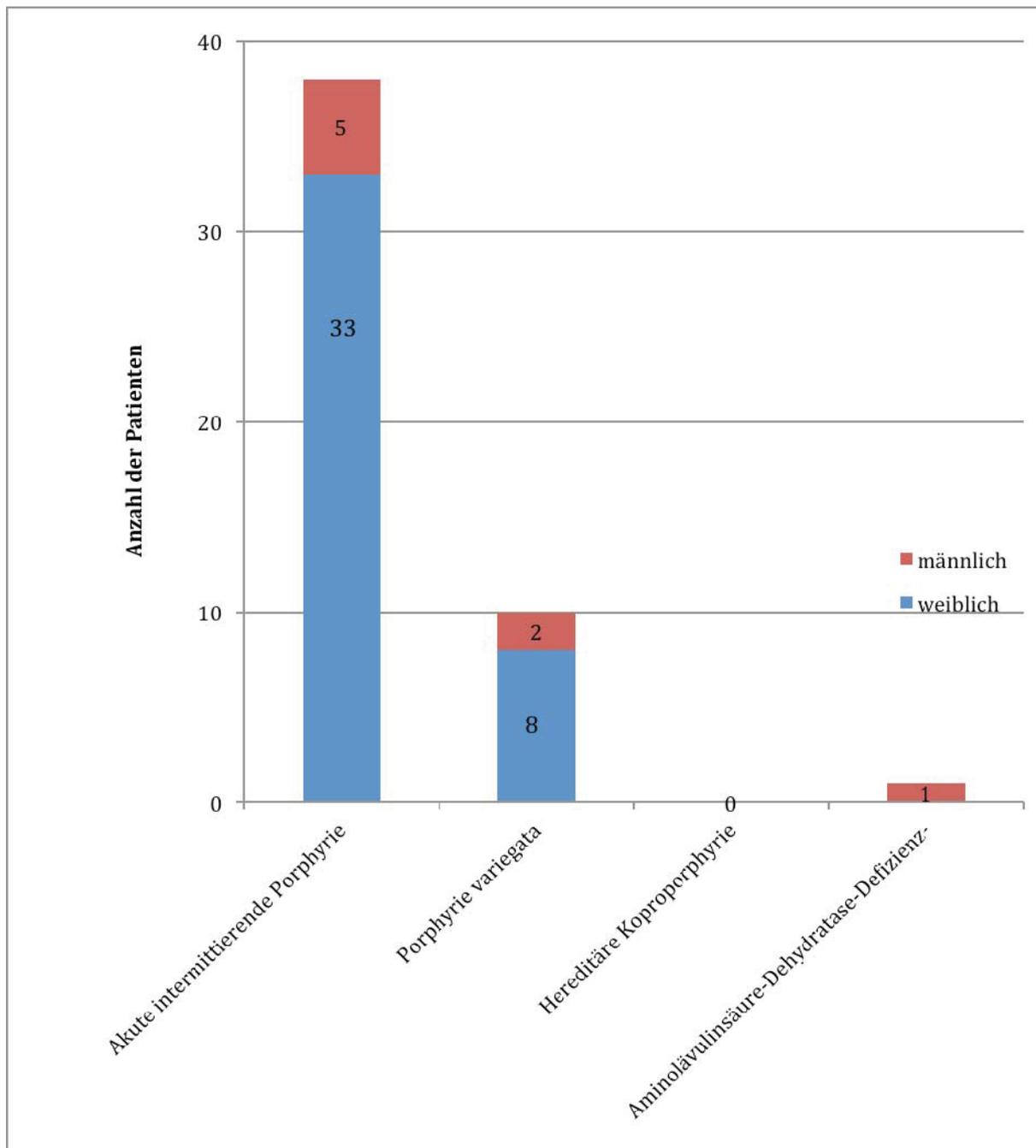


Abb. 12: Geschlechtsverteilung aller Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie in dieser Studie. Frauen sind mit blauen Balken dargestellt, Männer mit roten Balken.

3.3 Altersverteilung

Wir unterteilten die hier untersuchten Patienten in vier Altersgruppen:

Gruppe 1: 18.-30. Lebensjahr

Gruppe 2: 31.-50. Lebensjahr

Gruppe 3: 51.-70. Lebensjahr

Gruppe 4: 71. Lebensjahr und älter

In unserer Kohorte befanden sich neun Patienten zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr, 20 Patienten befanden sich zwischen dem 31. und 50. Lebensjahr, 19 Patienten zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr und eine Patientin war älter als 70 Jahre (Abb. 13).

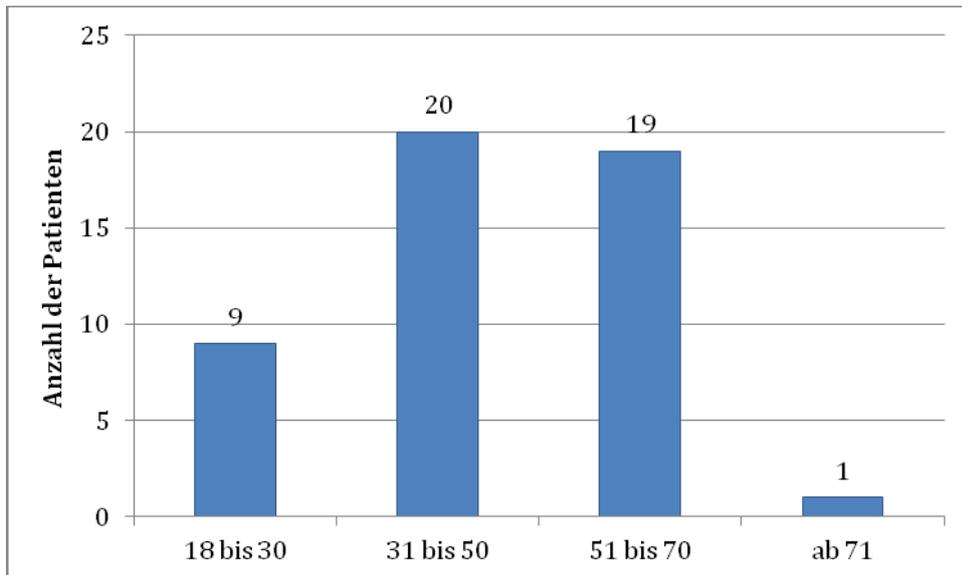


Abb. 13: Altersverteilung aller Studienteilnehmer mit akuter hepatischer Porphyrie.

Die neun Patienten der ersten Altersgruppe (18.-30. Lebensjahr) setzte sich aus sieben Frauen und zwei Männern zusammen, die 20 Patienten der zweiten Altersgruppe (31.-50. Lebensjahr) bestand aus 18 Frauen und zwei Männern. In der dritten Altersgruppe (51.-70. Lebensjahr) fanden sich unter den insgesamt 19 Patienten 15 Frauen und vier Männer, und eine Patientin fiel in die vierte Altersgruppe (ab dem 71. Lebensjahr) (Abb. 14).

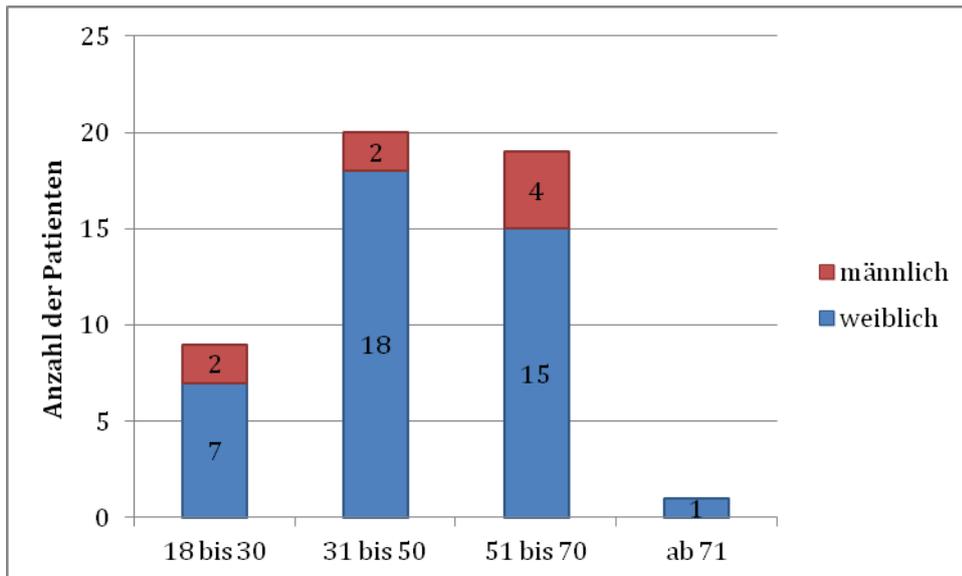


Abb. 14: Verteilung der weiblichen (blaue Balken) und männlichen (rote Balken) Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie bezogen auf die vier verschiedenen Altersgruppen.

3.4 Tumoren

In unserer Kohorte berichteten 16 Patienten über insgesamt 24 Tumoren. Hierunter waren elf benigne Tumoren, sieben maligne und sechs Tumoren, deren Dignität unklar war (Abb. 15).

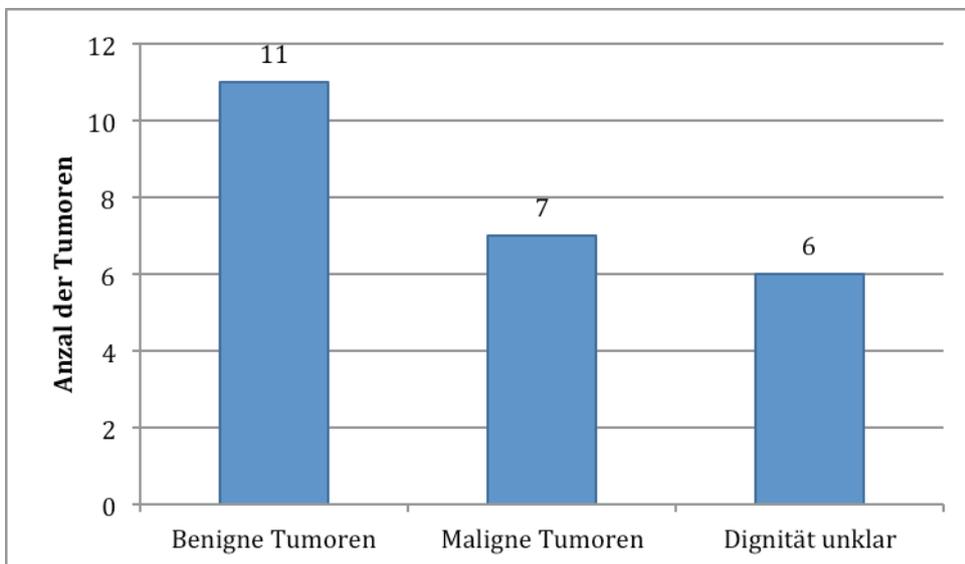


Abb. 15: Tumoren in unserer Kohorte, unterteilt in benigne und malignen Tumoren sowie Tumoren unklarer Dignität.

Von den 16 Patienten, die über ein Tumoreignis berichteten, hatten sechs einen benignen Tumor und fünf einen malignen. Eine Patientin wies sowohl einen benignen, als auch einen malignen Tumor auf, und bei vier Patienten war die Dignität der Tumoren unklar. Bezüglich der Familienmitglieder ersten Grades berichteten die

Patienten über zwei Personen mit benignen und 14 Individuen mit malignen Tumoren sowie ein Familienmitglied, dessen Tumordignität nicht deutlich war (Abb. 16)

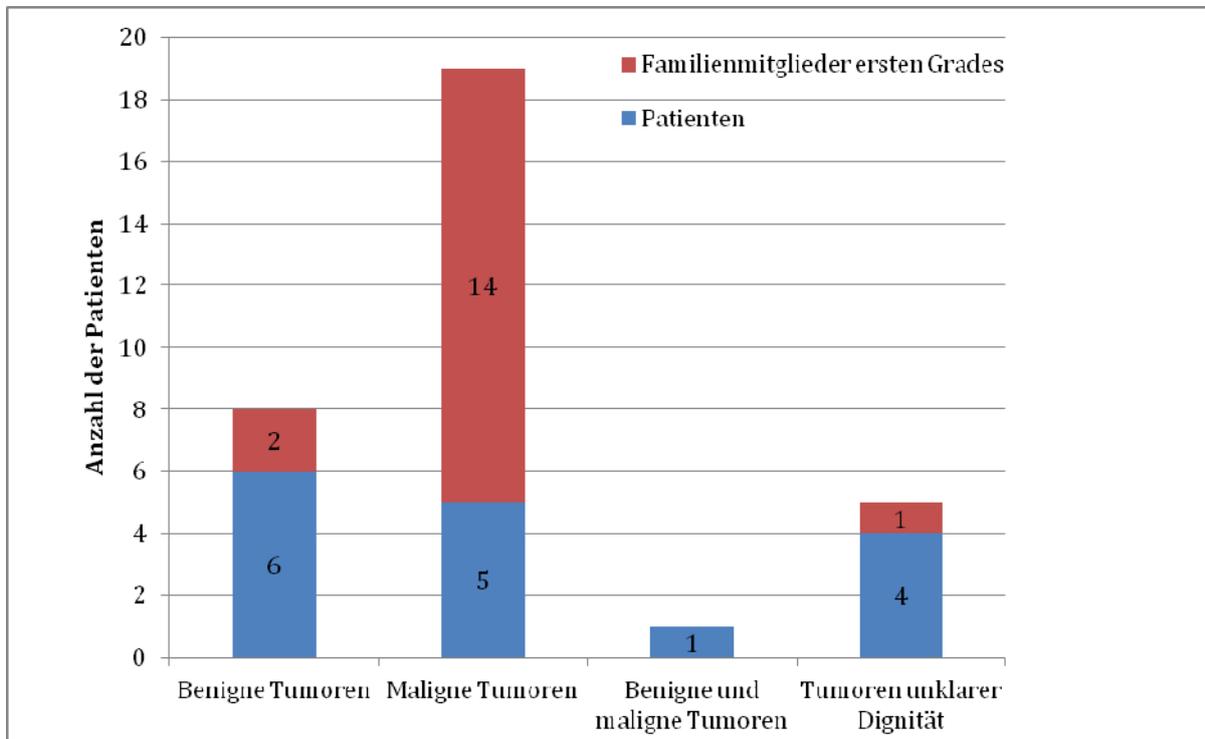


Abb. 16: Anzahl der Patienten (blaue Balken) und Familienmitglieder ersten Grades (rote Balken) mit benignen und malignen Tumoren sowie Tumoren unklarer Dignität.

3.4.1 Tumoren bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie

3.4.1.1 Benigne Tumoren der Leber

Zwei Frauen mit AIP waren an einem benignen Lebertumor erkrankt (Tabelle 9).

	Positive Eigenanamnese
AIP3	Benigner Lebertumor
AIP36	Leberhämangiome

Tabelle 9: Benigne Lebertumoren bei Patientinnen mit akuter intermittierenden Porphyrie.

3.4.1.2 Maligne Tumoren der Leber

Eine Frau wies ein hepatozelluläres Karzinom auf. Darüber hinaus hatten zwei Patientinnen eine positive Familienanamnese bezüglich maligner Lebertumoren. Bei einer Frau fand sich eine Hepatitis C-Infektion. Eine weitere Patientin berichtete über eine primär biliäre Zirrhose (Tabelle 10).

	Positive Eigenanamnese	Positive Familienanamnese	Risikofaktoren
AIP6	Hepatozelluläres Karzinom	Schwester mit hepatozellulärem Karzinom Vater mit malignem Lebertumor	Hepatitis C Primär biliäre Zirrhose
AIP13			
AIP10			
AIP19			
AIP29			

Tabelle 10: Übersicht zu malignen Lebertumoren sowie deren Risikofaktoren bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie und deren Familienmitgliedern ersten Grades.

3.4.1.3 Benigne und maligne Darmtumoren

Zwei Frauen berichteten über benigne Darmtumoren. Bei einem Patienten lag ein Morbus Crohn vor (Tabelle 11).

	Positive Eigenanamnese	Risikofaktoren
AIP10	Benigner Darmtumor	Morbus Crohn
AIP13	Benigner Darmtumor	
AIP16		

Tabelle 11: Darmtumoren sowie deren Risikofaktoren bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie.

3.4.1.4 Benigne und maligne gynäkologische Tumoren

Zehn Frauen berichteten über insgesamt elf benigne und maligne gynäkologische Tumoren. Vier Patientinnen wiesen Mammatumoren auf und sieben hatten einen Uterustumor (Abb. 17).

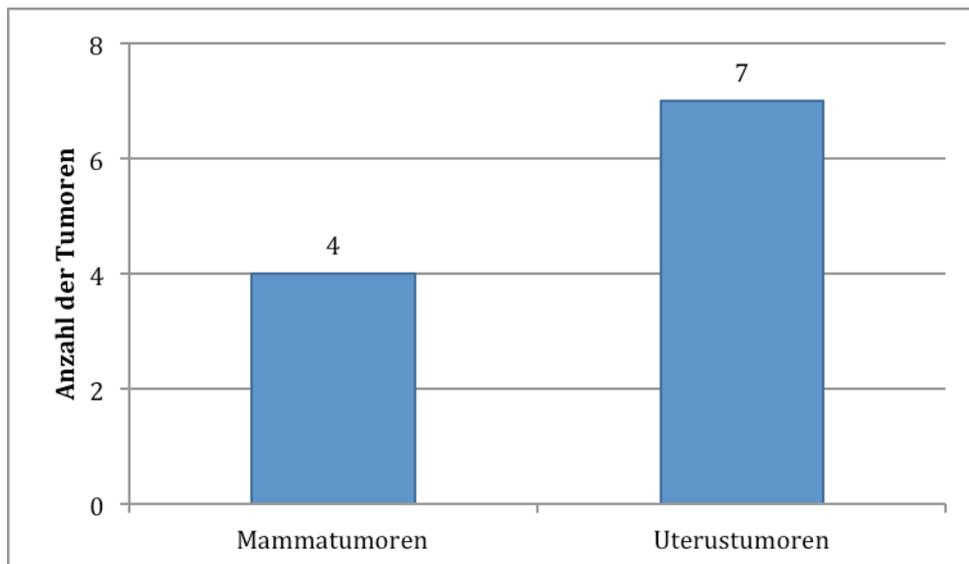


Abb. 17: Anzahl der benignen und malignen Mamma- und Uterustumoren.

Bei den Mammatumoren handelte es sich um drei benigne Tumoren und ein Mammakarzinom (Abb. 18).

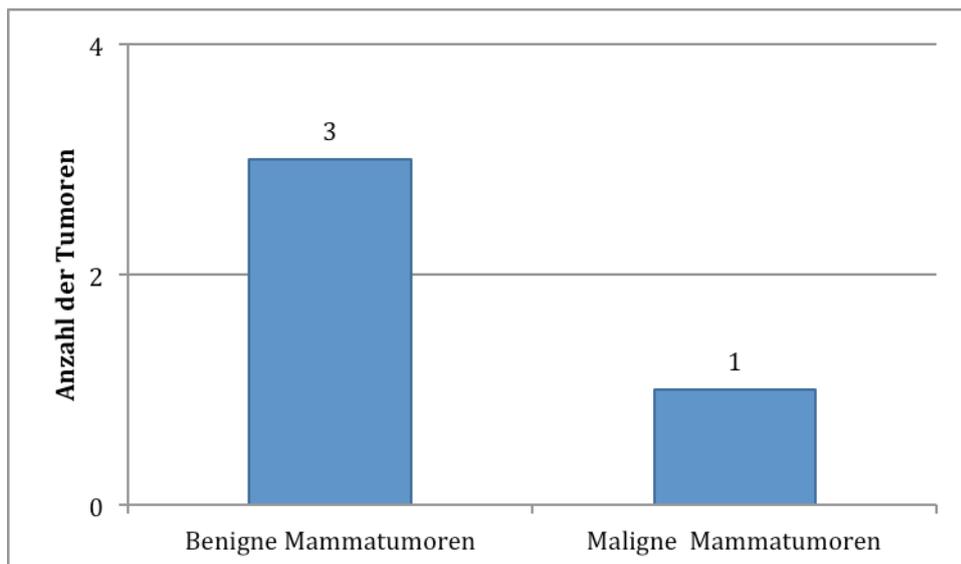


Abb. 18: Verteilung der benignen und malignen Mammatumoren.

Bezüglich der Uterustumoren berichteten die Patienten über vier benigne Tumoren und ein Uteruskarzinom. Bei zwei Tumoren war die Dignität unklar (Abb. 19).

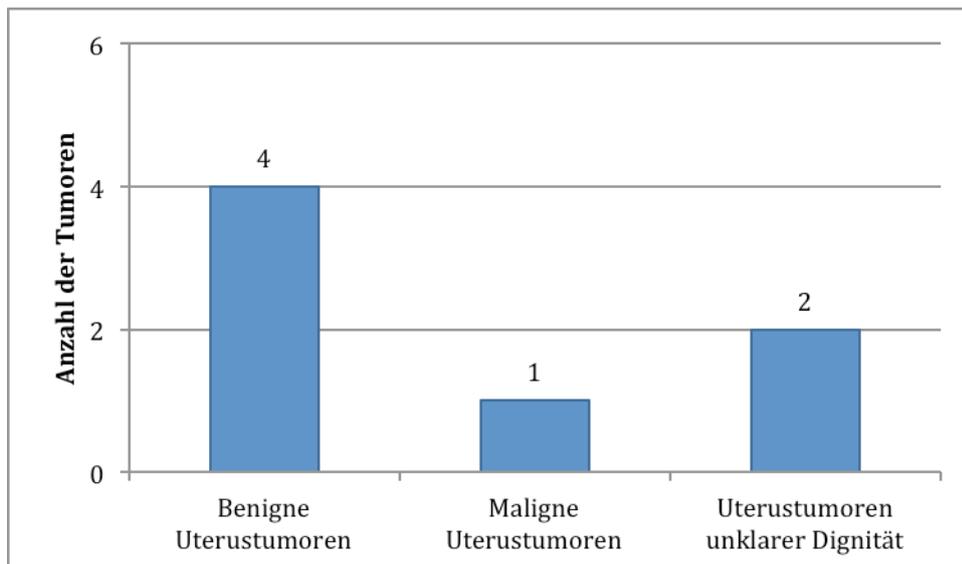


Abb. 19: Verteilung der benignen und malignen Uterustumoren sowie Uterustumoren unklarer Dignität.

Fünf Frauen wiesen eine positive Familienanamnese bezüglich Mammatumoren auf. Hierunter waren zwei benigne und zwei maligne Tumoren sowie ein Mammatumor unklarer Dignität. Zwei Patientinnen wiesen Uterusmyome auf, zwei weitere jeweils einen benignen Uterustumor. Bei zwei Patientinnen fand sich jeweils ein Uterustumor unklarer Dignität (Tabelle 12).

	Positive Eigenanamnese		Positive Familienanamnese
	Mammatumoren	Uterustumoren	
AIP4	Benigner Mammatumor	Zervixkarzinom	
AIP33	Mammafibrom		
AIP10	Benigner Mammatumor		
AIP24			Mutter mit benignem Mammatumor
AIP14			Mutter Mammatumor unklarer Dignität
AIP31	Mammakarzinom		
AIP38			Mutter mit Mammakarzinom
AIP30		Uterusmyome	Schwester mit

AIP36		Uterusmyome	Mammakarzinom
AIP8		Benigner Uterustumor	
AIP13		Benigner Uterustumor	Mutter mit benign.
AIP2		Uterustumor unklarer Dignität	Mammatumor
AIP22		Uterustumor unklarer Dignität	

Tabelle 12: Übersicht zu gynäkologischen Tumoren bei Patientinnen mit akuter intermittierender Porphyrie und deren Familienmitgliedern ersten Grades.

3.4.1.5 Andere Tumoren

Eine Frau berichtete über ein Schilddrüsenkarzinom, eine weitere Patientin wies eine Struma multinodosa auf. Eine Frau war an einen Hirntumor unklarer Dignität erkrankt, eine andere Patientin wies eine positive Familienanamnese bezüglich eines Hirntumors unklarer Dignität und eines Prostatakarzinoms auf. Des Weiteren hatte eine Patientin eine positive Familienanamnese bezüglich eines Non-Hodgkin-Lymphoms. Eine Frau wies eine positive Familienanamnese hinsichtlich eines Ösophaguskarzinoms auf, eine weitere Patientin in Bezug auf ein Magenkarzinom (Tabelle 13).

	Positive Eigenanamnese	Positive Familienanamnese
AIP38	Schilddrüsenkarzinom	
AIP36	Struma multinodosa	
AIP22	Hirntumor unklarer Dignität	
AIP29		Ein Bruder mit Hirntumor unklarer Dignität und ein weiterer Bruder mit Prostatakarzinom
AIP23		Mutter mit Non-Hodgkin-Lymphom
AIP33		Vater mit Ösophaguskarzinom
AIP2		Mutter mit Magenkarzinom

Tabelle 13: Verteilung anderer Tumoren bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie und deren Familienmitgliedern ersten Grades.

3.4.2 Tumoren bei Patienten mit Porphyria variegata

3.4.2.1 Benigne und maligne Tumoren der Leber

Eine Frau berichtete über eine nicht näher klassifizierte Lebervergrößerung. Ein Patient war an einem Kolonkarzinom erkrankt und entwickelte Lebermetastasen (Tabelle 14).

	Positive Eigenanamnese
PV4	Lebervergrößerung
PV8	Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms

Tabelle 14: Lebertumoren bei Patienten mit Porphyria variegata.

3.4.2.2 Andere Tumoren

Ein Mann (Patient PV8) wies ein Kolonkarzinom auf. Bei einer Patientin fand sich ein Morbus Crohn. Zwei Frauen und ein Mann hatten eine positive Familienanamnese bezüglich maligner Darmtumoren. Darüber hinaus war ein Mann an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt, bei einer Patientin fand sich ein Ovarialtumor unklarer Dignität, und eine weitere Patientin wies eine positive Familienanamnese hinsichtlich eines Mammakarzinoms auf (Tabelle 15).

	Positive Eigenanamnese	Positive Familienanamnese	Risikofaktoren
PV8	Kolonkarzinom		Morbus Crohn
PV2			
PV6		Mutter mit Kolonkarzinom	
PV9		Vater mit Kolonkarzinom	
PV10		Vater mit Kolonkarzinom	
PV5	Non-Hodgkin-Lymphom		
PV3	Ovarialtumor unklarer Dignität		
PV7		Mutter mit Mammakarzinom	

Tabelle 15: Verteilung anderer Tumoren bei Patienten mit Porphyria variegata und deren Familienmitgliedern ersten Grades.

3.5 Altersverteilung der Patienten mit Tumoren

Bezüglich der vier Altersgruppen in der hier untersuchten Kohorte wies ein Patient zwischen dem 18.-30. Lebensjahr einen Tumor auf. Darüber hinaus berichteten drei

Patienten zwischen dem 31.-50. Lebensjahr, elf Patienten zwischen dem 51.-70. Lebensjahr und ein Patient, der älter als 70 Jahre alt war, über einen Tumor (Abb. 20).

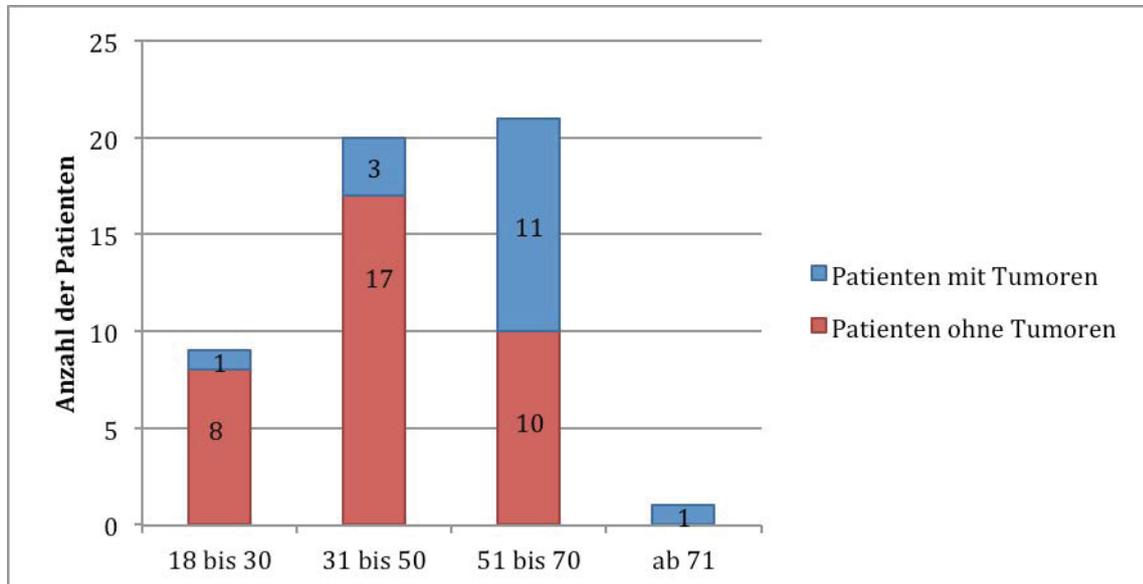


Abb. 20: Anzahl der Patienten mit (blaue Balken) und ohne (rote Balken) Tumoren innerhalb der verschiedenen Altersgruppen.

3.6 Statistische Ergebnisse

Inzidenz

Basierend auf unseren Untersuchungen kann die Inzidenzrate für AHP in NRW für die Zeitspanne von 2007 bis 2009 mit 0,26 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,14 - 0,44) angegeben werden. Bei separater Betrachtung der Subtypen AIP und PV wird die Inzidenz für AIP in NRW für die Zeitspanne von 2007 bis 2009 mit 0,20 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,10 - 0,37) geschätzt. Die Inzidenzrate von PV für die Zeitspanne von 2007 bis 2009 beläuft sich für NRW auf 0,06 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,01 - 0,16).

Prävalenz

Basierend auf den Ergebnissen nach Subtypen wird die Prävalenz für AIP in NRW für die Zeitspanne von 2007 bis 2009 auf 9,19 pro Million Einwohner (95% CI: 4,59 - 16,44) geschätzt, die für PV auf 2,23 pro Million Einwohner (95% CI: 2,29 - 3,71).

Relatives Risiko

Das relative Risiko bezüglich des Auftretens eines HCC wurde bei Patienten mit AHP in NRW berechnet. Es zeigte sich ein etwa 35-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC (relatives Risiko: 34,64; 95% CI: 0,88 - 193,01).

4. Diskussion

4.1 Epidemiologie der Porphyrien

Epidemiologische Untersuchungen zu bestimmten Subtypen der Porphyr-Erkrankungen sind bislang nur in wenigen Ländern durchgeführt worden, hierunter Schweden, Finnland, Frankreich, Großbritannien, die Niederlande, Schweiz und Südafrika. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen jedoch keine systematischen Studien zur Häufigkeit und zum Spektrum von Tumorerkrankungen bei Patienten mit AHP vor. Insbesondere sind derartige Studien bislang weder in einem deutschen, noch in einem anderen Porphyriereferenzzentrum durchgeführt worden. Untersuchungen in spezialisierten Zentren wie dem Porphyriezentrum der Universitätshautklinik Düsseldorf bieten den Vorteil, dass man in der Regel auf ein regelmäßig und fortlaufend geführtes Register von Patienten zurückgreifen kann, von dem auch wir in den hier vorliegenden Untersuchungen Gebrauch gemacht haben. Im Gegensatz zu den meisten epidemiologischen Untersuchungen zur Häufigkeit von Tumorerkrankungen in der Normalbevölkerung konzentriert sich diese Arbeit auf eine kleine Gruppe seltener hereditärer Stoffwechselerkrankungen, die nur wenige Patienten betreffen. Das gehäufte Auftreten bestimmter Tumorentitäten innerhalb einer kleinen Patientengruppe, wie der hier untersuchten Kohorte, könnte jedoch Hinweise darauf geben, ob einer dieser Tumoren in direkter Assoziation zu einer spezifischen akuten Porphyrie-Variante steht bzw. mit einem spezifischen Defekt innerhalb der Häm-Biosynthese. Daher könnte die hier vorliegende Arbeit einen wesentlichen Beitrag zum besseren Verständnis des Auftretens von Tumoren bei Patienten mit AHP liefern.

Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen geht hervor, dass innerhalb der Gruppe der AHP die AIP mit 38 Index-Patienten die am häufigsten vorkommende Variante darstellt (Abb. 12). Dies deckt sich mit den bislang veröffentlichten Daten fast aller Porphyriezentren weltweit (4,6,7,47,52,54,64,65), wobei Südafrika und Chile eine Ausnahme bilden (16,66–68). Die zweithäufigste akute Porphyriefform in unserem Porphyriezentrum ist die PV mit insgesamt 10 Index-Patienten. Auch diese Zahlen werden durch die Daten der meisten internationalen Porphyriezentren bestätigt, wobei jedoch in Südafrika und Chile die PV die häufigste Form der AHP repräsentiert, was auf spezifische Gründer-Mutationen innerhalb der jeweiligen Bevölkerung zurückgeführt werden kann (14,16,66–68). In unserem

Porphyriezentrum stellt die HCP die dritthäufigste Variante der AHP dar, und dies stimmt mit den Veröffentlichungen aller internationalen Porphyriezentren überein. Interessanterweise diagnostizierten wir auch einen Patienten mit der seltensten AHP, der ADDP (Abb. 12) (20–26). Diese autosomalrezessiv vererbte Erkrankung wurde 1979 erstmalig von Professor Manfred Doss, dem ehemaligen Leiter des Porphyriezentrums Marburg, als eigenständige Entität beschrieben und bislang lediglich in Deutschland, den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), Belgien und Schweden diagnostiziert, wobei die meisten Fälle aus Deutschland beschrieben worden sind (Tabelle 16) (24).

Patient / Kasus	1	2	3	4	5	6	7	Unser Patient
Nationalität	DE	DE	BE	SE	SE	USA	k.A.	DE/IR
Geschlecht	M	M	M	M	W	M	M	M
LJ bei ED	15	15	63	1	1	14	23	8
Klinik	ms	ms	m	s	-	m	ms	s
LJ = Lebensjahr; ED = Erstdiagnose; DE = Deutschland; BE = Belgien; IR = Iran; k.A. = keine Angabe; SE = Schweden; USA = Vereinigte Staaten von Amerika; M = männlich; W = weiblich; m = mild; ms = mittelschwer; s = schwer								

Tabelle 16: Übersicht zu den gegenwärtig publizierten Patienten mit δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie.

Inzidenz und Prävalenz der Porphyrien in NRW

Anhand der Anzahl der in unserem Porphyriezentrum neu diagnostizierten AHP-Patienten im Zeitraum von 2007 bis 2009 kann die Inzidenz der AHP in NRW mit 0,26 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,14 - 0,44) angegeben werden. Elder et al. untersuchten die Inzidenz in ausgewählten Ländern Europas (Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz und Großbritannien) im gleichen Zeitraum. Basierend auf diesen Daten beträgt die Inzidenzrate für alle Länder gemeinsam 0,22 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,20 - 0,26) (6). Somit bewegt sich die Inzidenz für die AHP in NRW in der gleichen Größenordnung wie in den zuvor erwähnten europäischen Ländern. In Übereinstimmung hiermit konnte ein vergleichender Poisson-Test zum Niveau 5% keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Inzidenzraten aufzeigen (p-Wert: 0,6587; Quotient der Inzidenzraten: 1,16; 95% CI: 0,62 - 1,98). Betrachtet man

die Subtypen AIP und PV einzeln, so beträgt die geschätzte Inzidenz für die AIP in NRW für die Zeitspanne von 2007 bis 2009 mit 0,20 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,10 - 0,37), während die Inzidenzrate für die von Elder et al. untersuchten europäischen Länder basierend auf deren Daten 0,13 pro Million Einwohner pro Jahr beträgt (95% CI: 0,11 - 0,15). Die Inzidenzrate der PV für die Zeitspanne von 2007 bis 2009 beläuft sich in NRW auf 0,06 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,01 - 0,16), während die Inzidenz der PV für die von Elder et al. untersuchten europäischen Länder bei 0,07 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,06 - 0,09) liegt. Auch hier kann auf Basis eines vergleichenden Poisson-Tests zum Niveau 5% weder für die AIP (p-Wert: 0,1947, Quotient der Inzidenzraten: 1,60, 95% CI: 0,78 - 2,98), noch für die PV (p-Wert: 0,8934, Quotient der Inzidenzraten: 0,76, 95% CI: 0,15 - 2,31) ein signifikanter Unterschied zwischen der Inzidenzrate in NRW und jener der europäischen Länder aufgezeigt werden. Auf der Ebene der Porphyrie-Subtypen zeigt sich also ein Ergebnis analog zu den AHP im Gesamtbild.

Basierend auf den hier vorgelegten Daten wird die Prävalenz für die AIP in NRW für die Zeitspanne von 2007 bis 2009 auf 9,19 pro Million Einwohner (95% CI: 4,59 - 16,44) geschätzt, im Vergleich zu einer entsprechenden Prävalenz von 5,72 pro Million Einwohner (95% CI: 4,74 - 6,83) für die von Elder et al. untersuchten europäischen Länder. Die Prävalenz für die PV in NRW für die Zeitspanne von 2007 bis 2009 beträgt 2,23 pro Million Einwohner (95% CI: 0,46 - 6,51). Dem gegenüber steht eine Prävalenz von 2,94 pro Million Einwohner (95% CI: 2,29 - 3,71) für die von Elder und Kollegen untersuchten europäischen Länder. Somit weisen unsere Ergebnisse eine deutlich höhere Prävalenz für die AIP und eine diskret niedrigere Prävalenz für die PV im Vergleich zur Gesamtprävalenz aller europäischen Länder aus.

4.2 Diagnostik der Porphyrien

Derzeit gibt es nur wenige Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Porphyrien, was nicht nur daran liegt, dass es sich um eine seltene Entität handelt, sondern auch daran, dass die Porphyrien unterdiagnostiziert sind (69). Zumeist dauert es mehrere Jahre, bis die wegweisende Diagnostik in die Wege geleitet und die Diagnose einer Porphyrie gestellt wird. Die Diagnostik der Porphyrien basiert auf einer Kombination klinischer, biochemischer und enzymatischer Untersuchungstechniken. Bei nicht

eindeutigen Befunden kann die Identifikation des spezifischen Gendefekts mittels molekulargenetischer Techniken einen entscheidenden Beitrag leisten (Tabelle 17).

Akute Porphyrie	Gendefekt	Chromosomale Lokalisation	Erstbeschreibung
AIP	PBGD	11q24.1-24.2	Waldenström, 1937
PV	PPOX	1q22-23	Barnes, 1945
HCP	CPOX	3q12	Watson et al., 1949
ADDP	ALAD	9q34	Doss et al., 1979

ADDP= δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie; AIP= akute intermittierende Porphyrie; ALAD: δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase; CPOX: Koproporphyrinogenoxidase; HCP= hereditäre Koproporphyrurie; PV= Porphyria variegata; PBGD: Porphobilinogendesaminase; PPOX: Protoporphyrinogenoxidase

Tabelle 17: Genetische Charakteristika der akuten hepatischen Porphyrien.

Die Schwierigkeit der exakten Diagnosestellung wird insbesondere in der Gruppe der dualen Porphyrien deutlich. Bei diesen Varianten finden sich zwei verschiedene Enzymdefekte innerhalb der Häm-Biosynthese beim selben Patienten (20). Die Diagnose einer dualen Porphyrie erfordert daher den Nachweis von Keimbahnmutationen in zwei verschiedenen Genen, die jeweils für ein spezifisches Enzym der Häm-Biosynthese-Route kodieren (8,42). Bislang wurden in elf Veröffentlichungen Patienten mit einer dualen Porphyrie beschrieben (41). Darunter waren in zehn Fällen Enzymdefizienzen nachweisbar, die mit einer AHP assoziiert sind (Tabelle 18) (20,21,28–30,32–39).

Porphyriefformen	Autor	Publikationsjahr
PV + PCT	Watson CJ et al.	1975
AIP + PCT	Doss M et al.	1988
PV + PCT	Sturrock ED et al.	1989
HCP + CEP	Nordmann Y et al.	1990
AIP + HCP	Gregor A et al.	1994
PV + PCT	Sieg I et al.	1995
CEP + PCT	Freeseemann AG et al.	1997

HCP + PCT	Doss M et al.	2002
AIP + PCT	Harraway JR et al.	2006
HCP + ADDP	Akagi R et al.	2006
HCP + PV	van Tuyll van Serooskerken et al.	2011
ADDPP= δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrrie; AIP= akute intermittierende Porphyrrie; CEP= kongenitale erythroetische Porphyrrie; HCP= hereditäre Koproporphyrrie; PCT= Porphyrria cutanea tarda; PV= Porphyrria variegata		

Tabelle 18: Übersicht zu den bislang veröffentlichten dualen Porphyrrien. Die akuten hepatischen Porphyrrien sind in Fettschrift hervorgehoben.

In unserem Kollektiv fand sich eine Patientin (AIP38) mit einem Schilddrüsenkarzinom (Tabelle 13), die sowohl neuroviszerale, als auch kutane Symptome aufwies. Biochemisch konnten eine PV und HCP ausgeschlossen werden. Es zeigten sich jedoch die charakteristischen Merkmale einer AIP (Erhöhung der Porphyrinvorläufer ALA und PBG im Urin) und PCT (Erhöhung des Uroporphyrins und der hochkarboxylierten Porphyrine im Urin). Eine anschließende Bestimmung der PBGD-Enzymaktivität zeigte eine residuelle Enzymaktivität von ca. 50% des Normalwerts. Aufgrund der Unzuverlässigkeit einer UROD-Enzymaktivitätsmessung wurde auf diese verzichtet (70). Auf Basis der biochemischen und enzymatischen Untersuchungen kam bei dieser Patientin differentialdiagnostisch eine duale Porphyrrie in Betracht. Beachtet man jedoch die von Poblete-Gutiérrez et al. postulierten diagnostischen Kriterien, erfüllt diese Patientin nicht die Voraussetzungen für eine duale Porphyrrie, da wir zwar eine Mutation im PBGD-Gen nachweisen konnten, aber keine Mutation im UROD-Gen. Letzteres könnte damit zusammenhängen, dass es sich bei der PCT um die einzige Porphyrrieform handelt, die nicht exklusiv monogen vererbt wird. Vielmehr unterscheidet man eine erworbene Form der PCT (PCT Typ I) von einer hereditären (PCT Typ II). Bei der ersten Variante ist der Enzymdefekt ausschließlich in der Leber exprimiert, was erklären könnte, warum wir keine UROD-Keimbahnmutation finden konnten. Dennoch erscheint es uns diskussionswürdig, bei dieser Patientin ebenfalls das Vorliegen einer dualen Porphyrrie in Erwägung zu ziehen. Dies wird durch einen Bericht von Doss et al. aus dem Jahre 2002 unterstützt, in dem die Autoren bei einer 26-jährigen Patientin eine HCP in Kombination mit einer PCT Typ I diagnostizierten (37).

Unserem Wissen nach reflektiert die hier identifizierte Patientin AIP38 den ersten Fall einer dualen Porphyrie mit einem möglicherweise assoziierten malignen Tumor.

4.3 Akute hepatische Poprhyrien

4.3.1 Altersverteilung

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Daten zur Altersverteilung innerhalb der Gruppe der AHP vor. Im hier untersuchten Kollektiv befindet sich die Mehrzahl der Patienten zwischen dem 31. und 50. Lebensjahr, während lediglich eine Patientin älter als 71 Jahre ist (Abb. 15). Dies deckt sich mit früheren Veröffentlichungen aus anderen Porphyriezentren, die dieser Fragestellung jedoch nicht systematisch oder im Rahmen einer Patientenbefragung nachgegangen sind (3,6,52).

Da die AHP üblicherweise nicht vor der Pubertät klinisch manifest werden und nur wenige Ausnahmen von dieser Regel beschrieben worden sind (71–73), haben wir bewusst lediglich Patienten ≥ 18 Jahre angeschrieben. Somit war es nicht erforderlich, Eltern für ihre noch minderjährigen Kinder eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschreiben zu lassen.

4.3.2. Geschlechtsverteilung

Auch bezüglich der Geschlechtsverteilung innerhalb der AHP gibt es bislang keine systematischen Untersuchungen. Bekannt ist jedoch, dass Frauen offensichtlich häufiger eine klinisch manifeste akute Porphyrie entwickeln als Männer (6). Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bestätigen die Beobachtung anderer Porphyriezentren. Wir identifizierten in unserem Kollektiv 33 Frauen und fünf Männer mit einer AIP, acht Frauen und zwei Männer mit einer PV und einen männlichen Patienten mit einer ADDP (Abb. 13).

4.3.3 Komplikationen

Mögliche Komplikationen, die bei Patienten mit AHP beobachtet werden, können sich in verschiedenen Organsystemen manifestieren. Am häufigsten werden hierbei Veränderungen des zentralen und peripheren Nervensystems, psychiatrische Symptome sowie eine Niereninsuffizienz beobachtet. Neben den zuvor beschriebenen Organkomplikationen hat die Entwicklung eines HCC die weitestreichenden Implikationen.

4.3.3.1 Neurologische Veränderungen in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrinen

Die neurologischen Komplikationen der AHP können in akute und chronische Symptomkomplexe unterteilt werden. Klinisch sind erstere vornehmlich durch Muskelschwäche, Parästhesien und Hypästhesien charakterisiert, während sich letztere mit Para- und Tetraplegie bis hin zur lebensbedrohlicher Ateminsuffizienz und -lähmung manifestieren können (11,43). In der hier untersuchten Patientengruppe wies eine Patientin mit AIP (AIP22) eine inkomplette Tetraplegie mit vorübergehender Rollstuhlpflicht auf und der Patient mit ADDP eine chronische Spastik der oberen und unteren Extremitäten mit Übergang in eine komplette Tetraplegie und permanente Rollstuhlpflicht.

4.3.3.2 Psychiatrische Veränderungen in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrinen

Obwohl immer wieder über mögliche Zusammenhänge zwischen AHP und psychiatrischen Auffälligkeiten berichtet wurde (als prominenteste Beispiele seien hier König George III. von Großbritannien und der Maler Vincent van Gogh genannt), ist eine direkte Assoziation zwischen der akuten Porphyrinurie und psychiatrischen Erkrankungen derzeit noch nicht abschließend geklärt (74–77). Dies wird auch dadurch reflektiert, dass in unserem Zentrum derzeit kein Patient mit AHP und psychiatrischen Auffälligkeiten bekannt ist, wobei dieser Aspekt jedoch nicht Gegenstand der hier durchgeführten Untersuchung war und daher die Patienten von uns auch nicht hierzu befragt wurden.

4.3.3.3 Nierenveränderungen in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrinen

Patienten mit AHP können sowohl eine akute, als auch eine chronische Niereninsuffizienz entwickeln (45,78–82). Die akute Niereninsuffizienz ist durch eine plötzlich einsetzende und potentiell fortschreitende renale Dysfunktion gekennzeichnet, die über mehrere Tage andauern kann, jedoch meist reversibel ist. Charakteristischerweise finden sich eine Retention harnpflichtiger Substanzen und Störung des Flüssigkeits- Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Im Gegensatz hierzu ist bei der chronischen Niereninsuffizienz die Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion der Nieren irreversibel. Dies kann zu einem

Verlust der renalen Filtrationskapazität mit toxischen Organschäden infolge Retention harnpflichtiger Substanzen führen, bis hin zur Nierentransplantationspflicht (81).

Bei ihren Untersuchungen an 386 nordschwedischen Patienten mit AIP fanden Andersson et al. 16 Patienten, bei denen keine andere Ursache für die Niereninsuffizienz als die Grunderkrankung selbst eruiert werden konnte, entsprechend 4,1%. (45). Diese Daten der schwedischen Kollegen stimmen mit den Ergebnissen der hier untersuchten Patienten mit AHP überein, die ebenfalls in 4,1% der Fälle eine Niereninsuffizienz entwickelten (AIP32 und ADDP1). Sardh und Kollegen berichteten über drei südschwedische Patienten mit akuten rezidivierenden Porphyrrie-Attacken bei AIP, die eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz entwickelten. Bei zwei dieser Patienten wurde eine Hämodialyse initiiert, während der dritte Patient mittels peritonealer Dialyse behandelt wurde (83). Unserer Patient ADDP1 entwickelte nach jahrelangen, rezidivierenden akuten Porphyrrieattacken ebenfalls eine chronische Niereninsuffizienz, die zunächst mittels Dialyse behandelt wurde. Bei einigen der Patienten ist jedoch mittel- und langfristig eine Dialysetherapie nicht mehr ausreichend, so dass eine Nierentransplantation indiziert sein kann (80,84). Auch beim heute 20-jährigen Patienten ADDP1 wurde nach mehr als 18-monatiger Dialysebehandlung eine erfolgreiche Nierentransplantation durchgeführt, wobei es sich um eine Lebendspende seines Vaters handelte, da Patienten mit AHP nach den derzeit geltenden strengen Kriterien kaum eine Chance haben, über die regulären Transplantationswartelisten ein Spenderorgan zu erhalten.

4.3.4 Tumoren in Assoziation mit den akuten hepatischen Porphyrrien

Neben den zuvor genannten nicht-tumorösen Komplikationen bei Patienten mit AHP ist es mittlerweile deutlich, dass ein HCC bei Patienten mit AHP wesentlich häufiger auftritt, als in der Normalbevölkerung. Dennoch konnte bislang kein kausaler Zusammenhang zwischen dieser lebensbedrohlichen Komplikation und der zugrundeliegenden Porphyrin-Stoffwechselerkrankung aufgezeigt werden. Auch fehlen systematische Untersuchungen zum Auftreten anderer benignen und malignen Tumoren bei AHP, die wir hier erstmals durchgeführt haben.

4.3.4.1 Lebertumoren

Die Lebertumoren können in benigne und maligne Neoplasien unterteilt werden. Zu den benignen Lebertumoren gehören Zysten, Hämangiome, fokale noduläre

Hyperplasie, Adenome, noduläre regenerative Hyperplasie und Gallengangsadenome (85).

Bisher gibt es unserem Wissen nach keine Daten zum Auftreten von benignen Lebertumoren bei Patienten mit AHP, wodurch ein Vergleich mit anderen Porphyrizentren nicht möglich ist. In unserem Patientenkollektiv war eine 40-jährige Patientin mit AIP an einem nicht näher spezifizierten benignen Lebertumor erkrankt, eine weitere 59-jährige AIP-Patientin hatte Leberhämangiome. Somit wiesen 4,1% unserer Patienten mit AHP einen benignen Lebertumor auf. Hämangiome stellen den häufigsten benignen Lebertumor dar. Die Frequenz dieser Tumoren schwankt in den USA von 0,4 bis 20% (86,87).

Da benigne Lebertumoren nicht routinemäßig in Tumor- oder Krebsregistern erfasst werden und wir keine Veröffentlichungen zur Frequenz benigner Lebertumoren in Deutschland oder anderen Ländern finden konnten, ist nur schwer einzuschätzen, ob Patienten mit AHP häufiger an einem benignen Lebertumor erkranken als die Normalbevölkerung.

Zu den malignen Lebertumoren gehören Metastasen, das HCC, cholangiozelluläre Karzinom, Zystadenokarzinom, Angiosarkom und Hepatoblastom (85).

Das HCC ist das häufigste primäre Lebermalignom und einer der häufigsten malignen Tumoren weltweit (88–90). Pro Jahr werden mehr als 500.000 neue Fälle diagnostiziert. Während die höchste Inzidenz in Asien und Afrika beobachtet wird (88,89), ist diese in den letzten zehn Jahren auch in den USA und Europa gestiegen (91). Die Prognose des HCC ist ohne adäquate Therapie schlecht. Die Früherkennung und optimierte Behandlungsmöglichkeiten haben jedoch in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose des HCC geführt (92). Über einen möglichen Zusammenhang zwischen den AHP und der Entwicklung eines HCCs berichteten erstmalig Hardell und Kollegen, die 1984 bei drei schwedischen Patienten mit AIP ein HCC diagnostizierten (93). Im gleichen Jahr identifizierten auch Lithner und Wetterberg im Rahmen einer 20 Jahre umfassenden, retrospektiven, ebenfalls in Schweden in der Region Umeå durchgeführten Studie, elf Patienten mit AIP und einem HCC (49). Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde deutlich, dass eine direkte Assoziation zwischen den beiden Erkrankungen wahrscheinlich ist, was in der Folgezeit sowohl durch unsere Arbeitsgruppe als auch andere Wissenschaftler weltweit näher untersucht wurde.

In den hier vorliegenden Untersuchungen fanden wir eine Patientin mit AIP (AIP6), die ein HCC entwickelte. Unsere Untersuchungen zeigen, dass AHP-Patienten in NRW ein etwa 35-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms haben (relatives Risiko: 34,64; 95% CI: 0,88 - 193,01). Das breite Konfidenzintervall und die somit erhebliche Unsicherheit bei der Schätzung des relativen Risikos erklären sich dadurch, dass nur eine Patientin in unserer Kohorte an einem HCC erkrankt war.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten aus anderen europäischen Porphyrizentren, wobei die größten Patientenkollektive in Frankreich, Finnland, der Schweiz und Schweden analysiert wurden.

Andant et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie über sieben Jahre lang französische Patienten mit AHP, wobei 430 an einer AIP, 136 an PV und 84 an HCP erkrankt waren. Ein HCC wurde bei sieben Patienten (vier Frauen und drei Männer) gefunden, worunter fünf eine AIP aufwiesen, eine Patientin an einer PV und eine weitere Patientin an einer HCP erkrankt waren. Das relative Risiko bezüglich der Entwicklung eines HCC bei französischen Patienten mit AHP war somit gegenüber der Gesamtbevölkerung Frankreichs 36-fach erhöht (51). In einer retrospektiven finnischen Studie identifizierten Kaupinnen und Mustajoki 1988 insgesamt 245 Patienten mit einer AHP, wobei es sich um 184 Individuen mit AIP handelte, von denen sechs ein HCC entwickelt hatten, und 61 Personen mit PV, von denen eine ein HCC aufwies. Die Untersuchungen ergaben ein 61-fach erhöhtes relatives Risiko zur Entwicklung eines HCC bei Patienten mit AHP im Vergleich zur finnischen Gesamtbevölkerung (50). Schneider-Yin und Kollegen dokumentierten von 1993 bis 2007 in der Schweiz 111 Patienten mit AIP und 30 mit PV. Bei jeweils zwei Patienten mit AIP und PV fanden sie ein HCC, das in allen Fällen bereits metastasiert hatte (94). Interessanterweise liegen aus Schweden Daten verschiedener Arbeitsgruppen aus unterschiedlichen geographischen Regionen des Landes vor. In Ergänzung zu ihrer Arbeit aus 1984 identifizierten Bengtsson und Kollegen zwei Jahre später in den zwei zuvor beschriebenen Familien mit AIP zwei weitere Individuen, die ein HCC entwickelt hatten (48). Die Arbeitsgruppe um Andersson berichtete ebenfalls über Patienten mit AHP und assoziiertem HCC, wobei sie interessanterweise in beiden Studien nur Patienten mit AIP fanden, die einen derartigen Tumor entwickelt hatten. Im Jahre 1996 untersuchten sie retrospektiv die Krankenakten aller Einwohner, die zwischen 1978 und 1990 in zwei verschiedenen Bezirken Nordschwedens

verstarben. Sie fanden bei neun von 33 Patienten mit AIP ein HCC (95). In 2011 untersuchten sie dann die Häufigkeit eines HCC bei Patienten mit AIP zwischen 1994 und 2009. In dieser Studie fand sich bei insgesamt 22 von 62 AIP-Patienten ein HCC (53). Die jüngsten Untersuchungen aus Schweden datieren aus 2013. In einer retrospektiven Studie von Sardh und Kollegen aus Stockholm konnten die Autoren bei 23 Patienten mit AHP einen primären malignen Lebertumor identifizieren. Von den 23 Patienten entwickelten insgesamt 15 ein HCC, hierunter 14 Patienten mit AIP und ein Patient mit HCP. Drei der übrigen acht Patienten wiesen ein Cholangiokarzinom bzw. eine Kombination aus einem HCC mit einem Cholangiokarzinom auf, während bei den übrigen fünf Patienten keine Biopsien durchgeführt wurden und somit keine histopathologische Aussage zur spezifischen Tumorentität getroffen werden konnte (54). Obwohl Großbritannien eines der größten europäischen Porphyrie-Referenzzentren mit einem prozentual hohen Anteil von Indexpatienten mit AHP besitzt, wurde bislang nur über zwei Patienten mit PV und assoziiertem HCC berichtet (96,97). Im Rahmen eines durch die Europäische Kommission geförderten Projektes, an dem u.a. auch unser Zentrum beteiligt war, konnte erstmalig die Prävalenz des HCC bei AHP in verschiedenen europäischen Ländern über den selben Zeitraum (2007 - 2009) untersucht und berechnet werden. Elder et al. identifizierten 14 neue Patienten mit AHP und assoziiertem HCC, wobei elf Patienten an AIP und drei an PV erkrankt waren (6). Interessanterweise stammen alle bislang dokumentierten PV-Patienten, die ein HCC entwickelten, aus Europa (63,96,98,99), obwohl Südafrika und Chile aufgrund von Gründer-Effekten die größte Inzidenz dieser Porphyrie-Variante weltweit aufweisen (16,50,51,66–68,96,97,100). Die der Entwicklung eines HCC den AHP zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bisher weitestgehend unbekannt (51,96). Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung eines HCCs umfassen in 80-90% der Fälle eine Leberzirrhose (89,91,101,102), wobei in Asien und Afrika eine Hepatitis B-Infektion und die Ernährung mit Aflatoxin B1-kontaminierter Nahrung die häufigsten Ursachen der Zirrhose darstellen. In Europa und Japan hingegen reflektieren Hepatitis C-Infektion, chemische Karzinogene und Alkoholabusus die häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose (91,103,104). Obwohl in der Allgemeinbevölkerung die Leberzirrhose ein wichtiger ätiopathogenetischer Faktor für die Entstehung eines HCC ist, scheint sie nur von untergeordneter Bedeutung in der Entwicklung eines HCC bei Patienten mit AHP zu sein (102,105–107). Unsere Untersuchungen

bestätigen diese Einschätzung, da sich in unserem Kollektiv keine Patienten mit einer Leberzirrhose fanden und lediglich eine AIP-Patientin mit einer Hepatitis C-Infektion. Neben der häufigen Assoziation des HCC mit einer zugrundeliegenden hepatischen Zirrhose wurde in jüngerer Zeit deutlich, dass ein HCC auch in Assoziation mit seltenen genetisch bedingten metabolischen Erkrankungen auftreten kann wie z.B. dem Morbus Wilson, einer autosomalrezessiven Kupferstoffwechselstörung, oder der Hämochromatose, der häufigsten autosomalrezessiven vererbten Eisenstoffwechselstörung in Europa. Auch bei den drei häufigsten AHP, der AIP, PV und HCP, handelt es sich um genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen, wobei diese jedoch - im Unterschied zum Morbus Wilson und der Hämochromatose - autosomaldominant vererbt werden und durch Keimbahnmutationen im PBGD-, PPOX- und CPOX-Gen verursacht werden. Bereits 1971 entwickelte Knudson am Beispiel des Retinoblastoms, einer ebenfalls seltenen autosomaldominant vererbten Tumorerkrankung, die sogenannte "*Two-Hit*"-Hypothese (108). Diese Hypothese besagt, dass durch eine heterozygote Keimbahnmutation im Retinoblastom-Gen eine Suszeptibilität zur Entstehung eines Tumors vorhanden ist, sich jedoch ein Tumor nur dann entwickelt, wenn es in Ergänzung zur Keimbahnmutation durch eine zweite somatische Mutation, die jederzeit im Laufe des Lebens zufällig auftreten kann, zur fast vollständigen Inaktivierung des kodierten Proteins in einem spezifischen Organ kommt, in diesem Fall der Retina. In Analogie zu dieser Hypothese stellten wir uns die Frage, ob die bei den drei autosomaldominant vererbten AHP-Varianten betroffenen Gene PBGD, PPOX und CPOX eine bislang nicht bekannte Rolle als Tumorsuppressoren spielen könnten. Um dieser Fragestellung nachzugehen, führten wir kürzlich in unserer Arbeitsgruppe molekularbiologische Untersuchungen bei einer schweizerischen Patientin mit AIP und einer weiteren schweizerischen Patientin mit PV durch, die beide an einem HCC erkrankt waren. Nach Identifikation der zugrundeliegenden Keimbahnmutationen im PBGD- bzw. PPOX-Gen der Patientinnen untersuchten wir das hepatische Tumorgewebe und auch nicht-tumoröses Lebergewebe beider Betroffenen. Hierbei fand sich in beiden Karzinomen jeweils eine zusätzliche somatische *de novo*-Nonsense-Mutation, während diese Mutationen im angrenzenden gesunden hepatischen Gewebe nicht nachweisbar waren. Mittels immunhistochemischer und qPCR-basierter Techniken konnten wir die funktionellen Effekte dieser zweiten somatischen Mutationen im jeweiligen HCC aufzeigen. Beide somatischen *Nonsense*-Mutationen resultieren auf RNA- und

Proteinniveau in einer ausschließlich auf den Tumor beschränkten fast vollständigen Suppression der PBGD- bzw. PPOX-Expression, was darauf hinweist, dass die starke somatische und auf die Leber beschränkte Reduktion der jeweiligen residuellen Enzymaktivität mit großer Wahrscheinlichkeit in direkter Assoziation mit der Entwicklung des HCC steht und somit PBGD und PPOX als mögliche Tumorsuppressoren tatsächlich eine wichtige ätiopathogenetische Rolle in der Tumorgenese bei den AHP spielen könnten (Frank et al., unveröffentlichte Daten).

4.3.4.2 Darmtumoren

Auch die Darmtumoren können in benigne und maligne Entitäten unterteilt werden. Die häufigsten benignen Darmtumoren stellen die Polypen dar. Diese werden in neoplastisch, nicht-neoplastisch und hyperplastisch eingeteilt. Bei den neoplastischen Polypen kann zwischen nichtepithelialen und epithelialen Formen unterschieden werden. Es handelt sich bei den epithelialen Tumoren zumeist um Adenome, die 80% der Polypen reflektieren (109). In unserem Patientenkollektiv wiesen zwei an AIP-Patienten einen nicht näher klassifizierten benignen Darmtumor auf, entsprechend 4,1% (Tabelle 11).

Die Gruppe der malignen Darmtumoren beinhaltet Leiomyosarkome, gastrointestinale Stromatumoren und Adenokarzinome des Zökums, Kolons und Rektums (110).

Im von uns untersuchten Kollektiv fand sich ein 55-jähriger PV-Patient mit einem metastasierten Kolonkarzinom (55). Die Frequenz maligner Darmtumoren in unserem Kollektiv beträgt 2,0% (Tabelle 15). Interessanterweise wiesen drei weitere Patienten mit PV eine positive Familienanamnese bezüglich Kolonkarzinome auf. Darüber hinaus fällt auf, dass nur Patienten mit PV eigen- und familienanamnestisch über das Auftreten maligner Darmtumoren berichteten. Ob es sich hierbei um eine zufällige Koinzidenz handelt, oder diese Ergebnisse als erste Hinweise auf eine mögliche Assoziation zwischen PV und einer erhöhten Suszeptibilität zur Entwicklung von Kolonkarzinomen gedeutet werden können, kann aufgrund der kleinen Fallzahl in unserer Studie derzeit nicht beantwortet werden. Hierzu wären weitere Untersuchungen an deutschen und internationalen Porphyrizentren erforderlich. Da es derzeit über die hier vorgelegten Ergebnisse hinaus keine Daten zur Entwicklung von Darmtumoren bei Patienten mit AHP gibt, ist ein Vergleich mit anderen Porphyrizentren nicht möglich.

Interessanterweise waren zwei Patienten mit AHP an einem Morbus Crohn erkrankt, was einer Frequenz von 4,1% entspricht. Diese chronisch-entzündliche Darmerkrankung stellt einen bekannten Risikofaktor für die Entwicklung maligner Darmtumoren dar (110). Daher halten wir es für sinnvoll, in unserem Patientenkollektiv das Spektrum der anamnestischen Fragen zukünftig auch auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie dem Morbus Crohn zu erweitern.

4.3.4.3 Gynäkologische Tumoren

Zu den häufigsten benignen gynäkologischen Tumoren gehören Polypen, Zysten, Myome und Kondylome (111). In unserem Kollektiv fanden sich zwei Patientinnen mit AIP, die benigne Mammatumoren aufwiesen, was 4,1% der Patienten entspricht. Darüber hinaus wiesen vier AIP-Patientinnen benigne Uterustumoren auf, entsprechend 9,8% unserer Patientinnen. Interessanterweise waren alle Patientinnen, die über benigne gynäkologische Tumoren berichteten, an einer AIP erkrankt. Ob es sich hierbei um einen Zufall handelt oder ob die PBGD-Mutation möglicherweise einen protektiven Effekt auf die Entwicklung maligner gynäkologischer Tumoren ausübt, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

In der Gruppe der malignen gynäkologischen Tumoren finden sich am häufigsten Mamma-, Zervix- und Uteruskarzinome, gefolgt von den Ovarialkarzinomen (111). In unserer Studie war eine 62-jährige Patientin mit AIP an einem Mammakarzinom erkrankt, was 2,0% unseres Patientenkollektivs entspricht. Drei Patientinnen mit AIP wiesen eine positive Familienanamnese bezüglich maligner Mammatumoren auf, entsprechend 6,1%. Bisher gibt es nur wenige Veröffentlichungen zu Patientinnen mit AHP und einem Mammakarzinom. Hierbei handelt es sich um vier Patientinnen aus Dänemark, Belgien, Deutschland und Australien (56,58,112,113).

Eine AIP-Patientin in unserer Kohorte berichtete über ein Zervixkarzinom, entsprechend 2,4% des weiblichen Patientenkollektivs. Eine weitere Patientin mit PV wies einen Ovarialtumor unklarer Dignität auf, entsprechend 2,4% der in unserem Kollektiv untersuchten Patientinnen.

Unserem Wissen nach reflektieren die hier vorgelegten Daten die ersten systematischen Untersuchungen zum Auftreten gynäkologischer Tumoren bei AHP-Patienten, so dass kein Vergleich mit anderen Porphyriezentren möglich ist.

4.3.4.4 Andere Tumoren

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Frequenz weiterer Tumoren in Assoziation mit einer AHP nicht bekannt.

In unserer Studie wies eine Patientin ein Schilddrüsenkarzinom auf, was 2,0% unseres Kollektivs entspricht. Bislang ist nur eine Patientin mit AIP beschrieben worden, die an einem papillären Schilddrüsenkarzinom erkrankt war (114).

Erstmals konnten wir in unserer Kohorte einen Patienten mit PV und einem NHL identifizieren, entsprechend 2,0% unseres Kollektivs. Zuvor war die Entwicklung eines NHL lediglich bei einer 40-jährigen Patientin mit AIP aus Großbritannien berichtet worden (60).

4.4 Schlussfolgerung

Unsere Daten zeigen eine Inzidenz für die AHP in NRW auf, die in der gleichen Größenordnung liegt wie die von Elder et al. in den von ihnen untersuchten europäischen Ländern beschriebene. In unserem Kollektiv fand sich jedoch eine deutlich höhere Prävalenz der AIP und eine minimal niedrigere Prävalenz der PV im Vergleich zur Gesamtprävalenz der von Elder et al. untersuchten europäischen Ländern.

Eine Patientin mit AIP aus unserem Kollektiv war an einem HCC erkrankt (2,1% der Patienten mit AHP), woraus sich ableitet, dass AHP-Patienten in NRW ein etwa 35-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC aufweisen. Mittlerweile konnten die ersten Ergebnisse molekularbiologischer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe an HCC von Patienten mit AHP zeigen, dass zwei der drei bei den autosomaldominanten AHP mutierten Gene (PBGD und PPOX) eine mögliche Rolle als Tumorsuppressoren spielen könnten, die bislang nicht bekannt war (unveröffentlichte Daten). Da sich hieraus eine prinzipielle Rolle dieser Gene in der Ätiopathogenese anderer maligner Tumoren ableiten lassen könnte, untersuchten wir in unserer Studie auch das Auftreten benigner und maligner Tumoren bei Patienten mit AHP und deren Verwandten ersten Grades. Es zeigte sich, dass sich neben dem HCC auch gehäuft Darm- und gynäkologische Tumoren bei diesen Patienten entwickeln, ohne dass wir jedoch zum jetzigen Zeitpunkt einschätzen können, ob es sich hierbei um eine direkte Assoziation handelt. Noch schwieriger erscheint uns eine Aussage bezüglich der nur in Einzelfällen von unseren Patienten beschriebenen Schilddrüsenkarzinome und Lymphome. Da wir das erste Porphyriezentrum weltweit

sind, das eine derartige Untersuchung durchgeführt hat, bleibt die Frage, inwieweit sich das bei unseren Patienten mit AHP gefundene Tumorspektrum von dem anderer internationaler Porphyriezentren unterscheidet, zum jetzigen Zeitpunkt unbeantwortet. Aussagen hierzu werden erst nach Durchführung ähnlicher Studien in anderen Porphyriezentren gemacht werden können.

Hinsichtlich der Komplikation einer AHP durch Entwicklung eines HCC empfehlen wir analog zu anderen Porphyriezentren alle sechs bis zwölf Monate ein Screening-Programm bei Patienten mit AIP, PV und HCP (53,54,94,105,115). Dieses Programm umfasst zum einen eine Abdomensonographie, insbesondere bei AHP-Patienten, bei denen eine Leberzirrhose, chronische Hepatitis C-Infektion oder Steatosis hepatis bekannt ist. Es konnte gezeigt werden, dass aus einer sonographischen Früherkennung eines HCC ein signifikanter Überlebensvorteil von bis zu 50% im 5-Jahresüberleben resultiert. Darüber hinaus bestimmen wir zum anderen auch das Alpha-1-Fetoprotein, wobei ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine alleinige Bestimmung dieses Tumormarkers nicht belegt ist (116,117). Diese derzeit in unserem und auch in anderen Porphyriezentren praktizierte Vorgehensweise stimmt in hohem Maße mit den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft zur Früherkennung eines HCC überein (118). Kommt es bei einem Patienten mit AHP zur Entwicklung eines HCC, so wird es hierdurch in aller Regel bereits in einem frühen und somit besser behandelbaren Stadium diagnostiziert.

5. Literaturverzeichnis

1. Bickers DR, Frank J. The porphyrias. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller A, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw Hill; 2007;1228–56.
2. Siegesmund M, Van Tuyl van Serooskerken A-M, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: Current status and future challenges. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24(5):593–605.
3. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375(9718):924–37.
4. Van Serooskerken A-M van T, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The porphyrias: clinic, diagnostics, novel investigative tools and evolving molecular therapeutic strategies. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(1):18–28.
5. Anderson PM, Desnick RJ. Purification and properties of uroporphyrinogen I synthase from human erythrocytes. Identification of stable enzyme-substrate intermediates. *J. Biol. Chem*. 1980;255(5):1993–9.
6. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach J-C. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2012; 36(5):849-57.
7. Cappellini MD, Brancaleoni V, Graziadei G, Tavazzi D, Di Pierro E. Porphyrias at a glance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med*. 2010;5 Suppl 1:S73–80.
8. Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. Laboratory tests and therapeutic strategies for the porphyrias. *Hautarzt*. 2006;57(6):493–501.
9. Kühnel A, Gross U, Doss MO. Hereditary coproporphyrinemia in Germany: clinical-biochemical studies in 53 patients. *Clin. Biochem*. 2000;33(6):465–73.
10. Doss MO, Kühnel A, Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(2):109–25.
11. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(1):1–13.
12. Tenhunen R, Mustajoki P. Acute porphyria: treatment with heme. *Semin. Liver Dis*. 1998;18(1):53–5.
13. Frank J, Jugert FK, Merk HF, Kalka K, Goerz G, Anderson K. A spectrum of novel mutations in the protoporphyrinogen oxidase gene in 13 families with variegate porphyria. *J. Invest. Dermatol*. 2001;116(5):821–3.
14. Frank J, Christiano AM. The genetic bases of the porphyrias. *Skin Pharmacol*.

Appl. Skin Physiol. 1998;11(6):297–309.

15. Kirsch RE, Meissner PN, Hift RJ. Variegate porphyria. *Semin. Liver Dis.* 1998;18(1):33–41.
16. Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, Ziman M, Corrigall AV, Roberts AG. A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat. Genet.* 1996;13(1):95–7.
17. Frank J, Christiano AM. Variegate porphyria: past, present and future. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 1998;11(6):310–20.
18. Poh-Fitzpatrick MB. A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch Dermatol.* 1980;116(5):543–7.
19. Lamoril J, Puy H, Whatley SD, Martin C, Woolf JR, Da Silva V. Characterization of mutations in the CPO gene in British patients demonstrates absence of genotype-phenotype correlation and identifies relationship between hereditary coproporphyria and harderoporphyria. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68(5):1130–8.
20. Watson CJ, Cardinal RA, Bossenmaier I, Petryka ZJ. Porphyria variegata and porphyria cutanea tarda in siblings: chemical and genetic aspects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1975;72(12):5126–9.
21. Watson CJ, Cardinal RA, Bossenmaier I, Petryka ZJ. Porphyria variegata and porphyria cutanea tarda in siblings: chemical and genetic aspects (addendum). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1976;73(4):1323.
22. Levine J, Johnson WT, Tschudy DP. The coexistence of two types of porphyria in one family. *Arch Dermatol.* 1978;114(4):613–4.
23. Gross U, Hoffmann GF, Doss MO. Erythropoietic and hepatic porphyrias. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000;23(7):641–61.
24. Akagi R, Nishitani C, Harigae H, Horie Y, Garbaczewski L, Hassoun A. Molecular analysis of delta-aminolevulinic acid dehydratase deficiency in a patient with an unusual late-onset porphyria. *Blood.* 2000;96(10):3618–23.
25. Akagi R, Kato N, Inoue R, Anderson KE, Jaffe EK, Sassa S. delta-Aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) porphyria: the first case in North America with two novel ALAD mutations. *Mol. Genet. Metab.* 2006;87(4):329–36.
26. Doss MO, Stauch T, Gross U, Renz M, Akagi R, Doss-Frank M. The third case of Doss porphyria (delta-amino-levulinic acid dehydratase deficiency) in Germany. *J.*

Inherit. Metab. Dis. 2004;27(4):529–36.

27. Day RS, Eales L, Meissner D. Coexistent variegate porphyria and porphyria cutanea tarda. *N. Engl. J. Med.* 1982;307(1):36–41.
28. McColl KE, Thompson GG, Moore MR, Goldberg A, Church SE, Qadiri MR. Chester porphyria: biochemical studies of a new form of acute porphyria. *Lancet.* 1985;2(8459):796–9.
29. Doss M. New dual form of porphyria. *Lancet.* 1988;1(8591):945–6.
30. Doss MO. New form of dual porphyria: coexistent acute intermittent porphyria and porphyria cutanea tarda. *Eur. J. Clin. Invest.* 1989;19(1):20–5.
31. Doss MO. Dual porphyria in double heterozygotes with porphobilinogen deaminase and uroporphyrinogen decarboxylase deficiencies. *Clin. Genet.* 1989;35(2):146–51.
32. Sturrock ED, Meissner PN, Maeder DL, Kirsch RE. Uroporphyrinogen decarboxylase and protoporphyrinogen oxidase in dual porphyria. *S. Afr. Med. J.* 1989;76(8):405–8.
33. Nordmann Y, Amram D, Deybach JC, Phung LN, Lesbros D. Coexistent hereditary coproporphyria and congenital erythropoietic porphyria (Günther disease). *J. Inherit. Metab. Dis.* 1990;13(5):687–91.
34. Gregor A, Kostrzewska E, Tarczyska-Nosal S, Stachurska H. Coexistence of hereditary coproporphyria with acute intermittent porphyria. *Ann. Med.* 1994;26(2):125–7.
35. Sieg I, Bhutani LK, Doss MO. Dual porphyria of coexisting variegata and cutanea tarda. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995;33(7):405–10.
36. Freesemann AG, Hofweber K, Doss MO. Coexistence of deficiencies of uroporphyrinogen III synthase and decarboxylase in a patient with congenital erythropoietic porphyria and in his family. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997;35(1):35–9.
37. Doss MO, Gross U, Puy H, Doss M, Kühnel A, Jacob K. Coexistence of hereditary coproporphyria and porphyria cutanea tarda: a new form of dual porphyria. *Med. Klin. (Munich).* 2002;97(1):1–5.
38. Harraway JR, Florkowski CM, Sies C, George PM. Dual porphyria with mutations in both the UROD and HMBS genes. *Ann. Clin. Biochem.* 2006;43(Pt 1):80–2.
39. Akagi R, Inoue R, Muranaka S, Tahara T, Taketani S, Anderson KE. Dual

- gene defects involving delta-aminolaevulinate dehydratase and coproporphyrinogen oxidase in a porphyria patient. *Br. J. Haematol.* 2006;132(2):237–43.
40. Doss M, Von Tiepermann R, Schneider J, Schmid H. New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. *Klin. Wochenschr.* 1979;57(20):1123–7.
41. Van Tuyll van Serooskerken AM, De Rooij FW, Edixhoven A, Bladergroen RS, Baron JM, Joussem S, Merk HF, Steijlen PM, Poblete-Gutiérrez P, te Velde K, Wilson JH, Koole RH, van Geel M, Frank J. Digenic inheritance of mutations in the coproporphyrinogen oxidase and protoporphyrinogen oxidase genes in a unique type of porphyria. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131(11):2249–54.
42. Poblete-Gutiérrez P, Badeloe S, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. Dual porphyrias revisited. *Exp. Dermatol.* 2006;15(9):685–91.
43. Diels A, Fink GR, Faust M, Burghaus L. Acute neuropathy with tetraparesis and respiratory insufficiency in cases of acute intermittent porphyria. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2012;80(4):221–6.
44. González-Arriaza HL, Bostwick JM. Acute porphyrias: a case report and review. *Am J Psychiatry.* 2003;160(3):450–9.
45. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J. Intern. Med.* 2000;248(4):319–25.
46. Unzu C, Sampedro A, Sardh E, Mauleón I, Enríquez de Salamanca R, Prieto J. Renal failure affects the enzymatic activities of the three first steps in hepatic heme biosynthesis in the acute intermittent porphyria mouse. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e32978.
47. Hardell L, Bengtsson NO, Jonsson U, Eriksson S, Larsson LG. Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria--an epidemiological investigation. *Br. J. Cancer.* 1984;50(3):389–97.
48. Bengtsson NO, Hardell L. Porphyrias, porphyrins and hepatocellular cancer. *Br. J. Cancer.* 1986;54(1):115–7.
49. Lithner F, Wetterberg L. Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta Med Scand.* 1984;215(3):271–4.
50. Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br. J. Cancer.* 1988;57(1):117–20.

51. Andant C, Puy H, Bogard C, Faivre J, Soulé JC, Nordmann Y. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J. Hepatol.* 2000;32(6):933–9.
52. Schneider-Yin X, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(13-14):198–206.
53. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J. Intern. Med.* 2011;269(5):538–45.
54. Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, Harper P, Andersson DE. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013; 36(6):1063-71.
55. Hanneken S, Kuerten V, Hoernke M, Neumann NJ. Metastatic colon cancer triggering an acute attack of variegate porphyria. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(1):127–8.
56. Kristiansen C, Langkjer ST. Treatment and treatment considerations in a patient with advanced breast cancer and acute intermittent porphyria. *Acta Oncol.* 2006;45(3):337–9.
57. Forget F, Awada A, Klastersky J. Anticancer chemotherapy in a patient with prior history of acute intermittent porphyria. A case report and review of the literature. *Support Care Cancer.* 2001;9(6):465–6.
58. Schaffer M, Schaffer PM, Panzer M, Wilkowski R, Dühmke E. Porphyrias associated with malignant tumors: results of treatment with ionizing irradiation. *Onkologie.* 2001;24(2):170–2.
59. Scarlett JD, Corry J, Jeal PN. Cytotoxic chemotherapy and radiotherapy in a patient with breast cancer and variegate porphyria (VP). *Aust N Z J Med.* 1995;25(6):742–3.
60. Davies JH, Whitaker SJ. Chlorambucil and acute intermittent porphyria. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002;14(6):491–3.
61. Mañas Gómez MJ, González O, Vilallonga R, Armengol Carrasco M. Severe hyponatremia in postoperative of papillary thyroid carcinoma as a manifestation of acute intermittent porphyria. *Med Clin (Barc).* 2011;136(12):556–7.
62. Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am. J. Epidemiol.* 1990;131(2):373–5.
63. Andant C, Puy H, Bogard C, Faivre J, Soulé JC, Nordmann Y. Hepatocellular

- carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J. Hepatol.* 2000;32(6):933–9.
64. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009;69(5):612–8.
65. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *J. Intern. Med.* 2003;254(2):176–83.
66. Van Serooskerken AM van T, Ernst M, Bladergroen RS, Wolff C, Floderus Y, Harper P, Poblete-Gutiérrez P, van Geel M, Frank J. A recurrent mutation in variegate porphyria patients from Chile and Sweden: Evidence for a common genetic background? *J. Dermatol. Sci.* 2011;61(1):75–7.
67. Wolff C, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Identification of mutations in the protoporphyrin oxidase gene and its diagnostic implications in porphyria variegata in Chile. *Rev. Invest. Clin.* 2006;58(4):289–95.
68. Frank J, Aita VM, Ahmad W, Lam H, Wolff C, Christiano AM. Identification of a founder mutation in the protoporphyrinogen oxidase gene in variegate porphyria patients from Chile. *Hum. Hered.* 2001;51(3):160–8.
69. Hift RJ, Meissner PN. Acute intermittent porphyria--an underdiagnosed cause of abdominal pain. *S. Afr. Med. J.* 1989;76(2):44–5.
70. Poblete-Gutiérrez P, Mendez M, Wiederholt T, Merk HF, Fontanellas A, Wolff C, Frank J. The molecular basis of porphyria cutanea tarda in Chile: identification and functional characterization of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Exp. Dermatol.* 2004;13(6):372–9.
71. Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A, Dahlquist G, Andersson C. Acute intermittent porphyria in childhood: a population-based study. *Acta Paediatr.* 2003;92(5):562–8.
72. Poblete-Gutiérrez P, Wolff C, Farias R, Frank J. A Chilean boy with severe photosensitivity and finger shortening: the first case of homozygous variegate porphyria in South America. *Br. J. Dermatol.* 2006;154(2):368–71.
73. Pinder V a. E, Holden ST, Deshpande C, Siddiqui A, Mellerio JE, Wraige E. Homozygous variegate porphyria presenting with developmental and language delay in childhood. *Clin. Exp. Dermatol.* 2013;38(7):737–40.
74. Crimlisk HL. The little imitator--porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J.*

- Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1997;62(4):319–28.
75. Kumar B. Acute intermittent porphyria presenting solely with psychosis: a case report and discussion. *Psychosomatics*. 2012;53(5):494–8.
76. Loftus LS, Arnold WN. Vincent van Gogh's illness: acute intermittent porphyria? *BMJ*. 1991;303(6817):1589–91.
77. Peters T. King George III, bipolar disorder, porphyria and lessons for historians. *Clin Med*. 2011;11(3):261–4.
78. Laiwah AA, Mactier R, McColl KE, Moore MR, Goldberg A. Early-onset chronic renal failure as a complication of acute intermittent porphyria. *Q. J. Med*. 1983;52(205):92–8.
79. Church SE, McColl KE, Moore MR, Youngs GR. Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1992;7(10):986–90.
80. Nunez DJ, Williams PF, Herrick AL, Evans DB, McColl KE. Renal transplantation for chronic renal failure in acute porphyria. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1987;2(4):271–4.
81. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J. Clin. Pathol*. 2012;65(11):976–80.
82. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. *J. Intern. Med*. 1994;236(2):169–75.
83. Sardh E, Andersson DEH, Henrichson A, Harper P. Porphyrin precursors and porphyrins in three patients with acute intermittent porphyria and end-stage renal disease under different therapy regimes. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2009;55(1):66–71.
84. Warholm C, Wilczek H. Renal transplantation in a case of acute intermittent porphyria. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(10):1158–60.
85. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Blanc JF, Balabaud C. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin. Liver Dis*. 2008;28(3):302–14.
86. Semelka RC, Sofka CM. Hepatic hemangiomas. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1997;5(2):241–53.
87. Ishak KG, Rabin L. Benign tumors of the liver. *Med. Clin. North Am*. 1975;59(4):995–1013.
88. Mendy M, Walton R. Molecular pathogenesis and early detection of

- hepatocellular carcinoma--perspectives from West Africa. *Cancer Lett.* 2009;286(1):44–51.
89. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 3:S206–214.
 90. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(8):448–58.
 91. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907–17.
 92. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2009;373(9664):614–6.
 93. Hardell L, Bengtsson NO, Jonsson U, Eriksson S, Larsson LG. Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria--an epidemiological investigation. *Br. J. Cancer.* 1984;50(3):389–97.
 94. Schneider-Yin X, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(13-14):198–206.
 95. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J. Intern. Med.* 1996;240(4):195–201.
 96. Tidman MJ, Higgins EM, Elder GH, MacDonald DM. Variegated porphyria associated with hepatocellular carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 1989;121(4):503–5.
 97. Grabczynska SA, McGregor JM, Hawk JL. Late onset variegated porphyria. *Clin. Exp. Dermatol.* 1996;21(5):353–6.
 98. Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br. J. Cancer.* 1988;57(1):117–20.
 99. Grabczynska SA, McGregor JM, Hawk JL. Late onset variegated porphyria. *Clin. Exp. Dermatol.* 1996;21(5):353–6.
 100. Armas R, Wolff C, Krause P, Chaná P, Parraguez A, Soto J. The hepatic porphyrias: experience with 105 cases. *Rev Med Chil.* 1992;120(3):259–66.
 101. Dragani TA. Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics. *J. Hepatol.* 2010;52(2):252–7.
 102. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S35–50.
 103. Leong TY-M, Leong AS-Y. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular

- carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(1):5–15.
104. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5–S16.
105. Deybach J-C, Puy H. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa. *J. Intern. Med.* 2011;269(5):521–4.
106. Mullhaupt B, Junker C, Wuest E, Renner EL. Mortality from primary liver cancer in Switzerland from 1975 to 1994. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(21-22):313–6.
107. Zhou Y-M, Zhang X-F, Li B, Sui C-J, Yang J-M. Prognosis After Resection of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Originating from Non-cirrhotic Liver. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(7):2406-12.
108. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1971;68(4):820–3.
109. Hoff G, Bretthauer M, Garborg K, Eide TJ. New polyps, old tricks: controversy about removing benign bowel lesions. *BMJ*. 2013;347:f5843.
110. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;375(9719):1030–47.
111. Dhakal S. Oncoprevention in gynecology. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2010;49(178):167–73.
112. Forget F, Awada A, Klastersky J. Anticancer chemotherapy in a patient with prior history of acute intermittent porphyria. A case report and review of the literature. *Support Care Cancer*. 2001;9(6):465–6.
113. Scarlett JD, Corry J, Jeal PN. Cytotoxic chemotherapy and radiotherapy in a patient with breast cancer and variegate porphyria (VP). *Aust N Z J Med*. 1995;25(6):742–3.
114. Mañas Gómez MJ, González O, Vilallonga R, Armengol Carrasco M. Severe hyponatremia in postoperatory of papillary thyroid carcinoma as a manifestation of acute intermittent porphyria. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(12):556–7.
115. Wiwanitkit V. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria. *J. Intern. Med.* 2011;270(4):398; author reply 397.
116. Zhu K, Dai Z, Zhou J. Biomarkers for hepatocellular carcinoma: progression in early diagnosis, prognosis, and personalized therapy. *Biomark Res*. 2013;1(1):10.
117. Chaiteerakij R, Addissie BD, Roberts LR. Update on Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 13(2):237-45.
118. Caselmann WH, Blum HE, Fleig WE, Huppert PE, Ramadori G, Schirmacher

P. Guidelines of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases for diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol.* 1999;37(5):353–65.

6. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Die Porphyrin-Häm-Biosynthese: Jede Enzymdefizienz ist mit einer spezifischen Porphyrieform assoziiert.

Abb. 2 Abdominalschmerzen bei akuter hepatischer Porphyrie. Die Grafik aus dem Patientenleitfaden für akute hepatische Porphyrien wurde von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jorge Frank zur Verfügung gestellt.

Abb. 3 Muskelschwäche bei akuter hepatischer Porphyrie. Die Grafik aus dem Patientenleitfaden für akute hepatische Porphyrien wurde von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jorge Frank zur Verfügung gestellt.

Abb. 4 Neurologische Symptome bei akuter hepatischer Porphyrie. Die Grafik aus dem Patientenleitfaden für akute hepatische Porphyrien wurde von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jorge Frank zur Verfügung gestellt.

Abb. 5a Erosionen, Krusten, Milien und Hyperpigmentierungen bei einer 46-jährigen Patientin mit Porphyria variegata.

Abb. 5b Aktinische Elastose im Gesichtsbereich bei Porphyria variegata.

Abb. 5c Präaurikuläre Hypertrichose bei Porphyria variegata.

Abb. 6 Gesamtzahl der Patienten (n=3305), die zwischen 1970 und 2012 zwecks Nachweis oder Ausschluss einer Porphyrie untersucht wurden. Bei 697 Individuen konnte eine Porphyrie diagnostiziert werden.

Abb. 7 Anzahl der Patienten mit akuter (n=122) und nicht-akuter Porphyrie (n=575).

Abb. 8 Teil 1 und Teil 2 der an die Patienten versandten Fragebögen.

Abb. 9 Verteilung der verschiedenen Formen der akuten hepatischen Porphyrien im Porphyriezentrum der Hautklinik der Universitätsklinik Düsseldorf.

Abb. 10 Anzahl der Patienten, die geantwortet (blau markiert) bzw. nicht geantwortet haben (rot markiert).

Abb. 11 Übersicht zu den Patienten mit AHP, deren Informationen basierend auf ihrem Antwortschreiben ausgewertet werden konnten, subklassifiziert nach der jeweiligen akuten Porphyrieform.

Abb. 12 Geschlechtsverteilung aller Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie in dieser Studie. Frauen sind mit blauen Balken dargestellt, Männer mit roten Balken.

Abb. 13 Altersverteilung aller Studienteilnehmer mit akuter hepatischer Porphyria.

Abb. 14 Verteilung der weiblichen (blaue Balken) und männlichen (rote Balken) Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie bezogen auf die vier verschiedenen Altersgruppen.

Abb. 15 Tumoren in unserer Kohorte, unterteilt in benigne und malignen Tumoren sowie Tumoren unklarer Dignität.

Abb. 16 Anzahl der Patienten (blaue Balken) und Familienmitgliedern ersten Grades (rote Balken) mit benignen und malignen Tumoren sowie Tumoren unklarer Dignität.

Abb. 17 Anzahl der benignen und malignen Mamma- und Uterustumoren.

Abb. 18 Verteilung der benignen und malignen Mammatumoren.

Abb. 19 Verteilung der benignen und malignen Uterustumoren sowie Uterustumoren unklarer Dignität.

Abb. 20 Anzahl der Patienten mit (blaue Balken) und ohne (rote Balken) Tumoren innerhalb der verschiedenen Altersgruppen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation der Porphyrien in hepatische und erythropoetische Formen.

Tabelle 2 Klassifikation der Porphyrien in kutane und nicht-kutane Formen.

Tabelle 3 Klassifikation der Porphyrien in akute und nicht-akute Formen.

Tabelle 4 Porphyrinogene Medikamente.

Tabelle 5 Klinische Symptome einer akuten Porphyrieattacke.

Tabelle 6 a Biochemische Charakteristika der akuten Porphyrien im Urin.

Tabelle 6 b Biochemische Charakteristika der akuten Porphyrien im Stuhl.

Tabelle 6 c Biochemische Charakteristika der akuten Porphyrien in den Erythrozyten.

Tabelle 6 d Biochemische Charakteristika der akuten Porphyrien im Plasma.

Tabelle 7 Therapie der akuten hepatischen Porphyrien.

Tabelle 8 Wichtigste Charakteristika der akuten hepatischen Porphyrien.

Tabelle 9 Benigne Tumoren der Leber bei Patientinnen mit akuter intermittierenden Porphyrie.

Tabelle 10 Übersicht zu malignen Lebertumoren sowie deren Risikofaktoren bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie und deren Familienmitgliedern ersten Grades.

Tabelle 11 Darmtumoren sowie deren Risikofaktoren bei Patienten mit akuter intermittierenden Porphyrie.

Tabelle 12 Übersicht zu gynäkologischen Tumoren bei Patientinnen mit akuter intermittierender Porphyrie und deren Familienmitgliedern ersten Grades.

Tabelle 13 Verteilung anderer Tumoren bei Patienten mit akuter intermittierenden Porphyrie und deren Familienmitgliedern ersten Grades.

Tabelle 14 Lebertumoren bei Patienten mit Porphyria variegata.

Tabelle 15 Verteilung anderer Tumoren bei Patienten mit Porphyria variegata und deren Familienmitgliedern ersten Grades.

Tabelle 16 Übersicht zu den gegenwärtig publizierten Patienten mit δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie.

Tabelle 17 Genetische Charakteristika der akuten hepatischen Porphyrien.

Tabelle 18 Übersicht zu den bislang veröffentlichten dualen Porphyrien. Die akuten hepatischen Porphyrien sind in Fettschrift hervorgehoben.

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

05.11.2014, Estefanía Lang (geb. Uche Holub)