

Aus der Klinik für Dermatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Bernhard Homey

Untersuchungen zur Entwicklung von Tumoren bei den nicht-akuten Porphyrinen

Dissertation

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

vorgelegt von
Dean Mihailovic
2021

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

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Jorge Frank

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Michèle Hoffmann-Massier

Meiner Familie

Zusammenfassung

Die Porphyrien sind eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener Stoffwechselerkrankungen, bei denen es durch einen Enzymdefekt in der Häm-Biosynthese zur Akkumulation von Intermediärmetaboliten kommt, die unter dem Einfluss verschiedener Trigger unterschiedliche klinische Symptome auslösen können. Es gibt mehrere Klassifikationsmöglichkeiten, von denen die klinische Einteilung in akute und nicht-akute Porphyrien die aus allgemeinmedizinischer Sicht bedeutsamste ist.

Akute Porphyrien manifestieren sich mit plötzlich einsetzenden neuroviszeralen Symptomen, wohingegen alle nicht-akuten Porphyrien durch Hautveränderungen an den lichtexponierten Arealen des Körpers charakterisiert sind.

Zu den wichtigsten Komplikationen der akuten Porphyrien zählt das hepatozelluläre Karzinom. Hingegen gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen zur Entwicklung benigner und maligner Neoplasien bei den nicht-akuten Porphyrien.

In dieser Arbeit gingen wir erstmalig der Frage nach, ob auch die nicht-akuten Porphyrien mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Tumoren assoziiert sind.

Bei der erythropoetischen Protoporphyrrie fand sich ein fast siebenfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms und ein dreieinhalbfach erhöhtes Risiko für ein Non-Hodgkin-Lymphom. Bei der Porphyria cutanea tarda zeigte sich ein um jeweils etwa viereinhalbfach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms und eines primären Leberzellkarzinoms.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit reflektieren somit die erste systematische Untersuchung in Deutschland zum Auftreten von Tumoren in Assoziation mit der erythropoetischen Protoporphyrrie und der Porphyria cutanea tarda, den beiden weltweit häufigsten nicht-akuten Porphyriefformen.

Summary

Porphyrias are a clinically and genetically heterogeneous group of metabolic disorders caused by an abnormal function of enzymes involved in heme biosynthesis. They are characterized by the excessive accumulation and excretion of porphyrins and their precursors which lead to different clinical symptoms. Several classifications exist, of which the clinical classification into acute and non-acute porphyrias is the most significant, from a general practitioner's point of view.

Acute porphyrias manifest with sudden onset of neurovisceral symptoms, whereas non-acute porphyrias are characterized by cutaneous symptoms on the light-exposed areas of the body.

One of the most important complications of acute porphyrias is the development of hepatocellular carcinoma. However, to date, there is no systematic investigation of the occurrence of benign and malignant tumors in non-acute porphyrias.

In this study, we sought to elucidate for the first time if non-acute porphyrias are associated with an increased risk for the occurrence of tumors, too.

For erythropoietic protoporphyria, we found an almost sevenfold increased risk of developing a malignant melanoma and a three-and-a-half-fold increased risk of developing a Non-Hodgkin-Lymphoma. For porphyria cutanea tarda, the risk of developing a malignant melanoma or primary liver cancer was found to be about four-and-a-half times higher.

Thus, the results of the present study reflect the first systematic investigation in Germany on the occurrence of tumors in association with the two most common non-acute forms of porphyria worldwide, erythropoietic protoporphyria and porphyria cutanea tarda.

Abkürzungen

AIP	Akut intermittierende Porphyrrie
ALAS2	δ -Aminolävulinsäuresynthase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
BCC	Basalzellkarzinom
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2 A
CEP	Kongenitale erythropoetische Porphyrrie
δ -ALA	δ -Aminolävulinsäure
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPNET	European Porphyrria Network
EPP	Erythropoetische Protoporphyrrie
FDA	Food and Drug Administration
FECH	Ferrochelataſe
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HEP	Hepatoerythropoetische Porphyrrie
HFE	High-Iron Fe
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
ICD	International classification of diseases
KIT	Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase
LE	Lupus erythematoses
MALT	Mucosa-associated lymphatic tissue
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Malignes Melanom
MPD	Myeloproliferative disorder
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NO	Stickstoffmonoxid
NRW	Nordrhein-Westfalen
N-RAS	N-rat sarcoma
PASS	Post-authorization safety study
PBG	Porphobilinogen
PCT	Porphyria cutanea tarda
PLC	Primary liver cancer
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
UROD	Uroporphyrinogendekarboxylase
XLDPP	X-chromosomal-dominante Protoporphyrrie

Inhalt

1. Einleitung

- 1.1 Porphyrine
- 1.2 Die Häm-Biosynthese
- 1.3 Die Porphyrien
 - 1.3.1 Einführung und Einteilung
 - 1.3.2 Epidemiologie
 - 1.3.3 Akute Porphyrien
- 1.4 Nicht-akute Porphyrien
 - 1.4.1 Porphyria cutanea tarda
 - 1.4.2 Pseudoporphyria cutanea tarda
 - 1.4.3 Hepatoerythropoetische Porphyrie
 - 1.4.4 Erythropoetische Protoporphyrie
 - 1.4.5 X-chromosomal-dominante Protoporphyrie
 - 1.4.6 Kongenitale erythropoetische Porphyrie
- 1.5 Ziele der Arbeit

2. Material und Methoden

- 2.1 Geschichte des Porphyriezentrums Düsseldorf
- 2.2 Votum der Ethikkommission
- 2.3 Kontaktaufnahme und Schreiben an die Patienten
- 2.4 Patientenfragebogen
- 2.5 Statistische Auswertung

3. Resultate

- 3.1 Rücklauf der Fragebögen
- 3.2 Patienten und Untersuchungen
- 3.3 Verteilung der Porphyriefformen

- 3.4 Geschlechtsverteilung
- 3.5 Altersverteilung
- 3.6 Begleiterkrankungen
- 3.7 Tumoren als Begleiterkrankungen
 - 3.7.1 Tumoren bei erythropoetischer Protoporphyrrie
 - 3.7.1.1 Maligne Hauttumoren
 - 3.7.1.2 Gynäkologische Tumoren
 - 3.7.1.3 Sonstige Tumoren
 - 3.7.2 Tumoren bei der Porphyria cutanea tarda
 - 3.7.2.1 Maligne Hauttumoren
 - 3.7.2.2 Sonstige Tumoren
- 3.8 Altersverteilung der von einem malignen Tumor Betroffenen
- 3.9 Nicht-tumoröse Begleiterkrankungen
 - 3.9.1 Dermatologische nicht-tumoröse Begleiterkrankungen
 - 3.9.2 Nicht-dermatologische nicht-tumoröse Begleiterkrankungen
- 3.10 Epidemiologie der Porphyrien in dieser Studie
 - 3.10.1 Inzidenz der Porphyrien
 - 3.10.2 Prävalenz der Porphyrien
 - 3.10.3 Relatives Risiko für Tumoren bei den Porphyrien

4. Diskussion

- 4.1 Epidemiologie der Porphyrien
- 4.2 Erythropoetische Protoporphyrrie
 - 4.2.1 Altersverteilung
 - 4.2.2 Geschlechtsverteilung
 - 4.2.3 Tumoren in Assoziation mit der erythropoetischen Protoporphyrrie
 - 4.2.3.1 Maligne Tumoren der Haut
 - 4.2.3.2 Non-Hodgkin-Lymphom
 - 4.2.3.3 Gynäkologische Tumoren
 - 4.2.3.4 Weitere Tumoren

4.2.4 Begleiterkrankungen in Assoziation mit der erythropoetischen Protoporphyrurie

4.3 Porphyria cutanea tarda

4.3.1 Altersverteilung

4.3.2 Geschlechtsverteilung

4.3.3 Tumoren in Assoziation mit der Porphyria cutanea tarda

4.3.3.1 Maligne Tumoren der Haut

4.3.3.2 Lebertumoren

4.3.3.3 Weitere Tumoren

4.3.4 Begleiterkrankungen in Assoziation mit der Porphyria cutanea tarda

5. Schlussfolgerung

1. Einleitung

1.1 Porphyrine

Porphyrine sind eine Gruppe heterozyklischer organischer Farbstoffe, die ubiquitär in der Natur vorkommen. Sie bilden die Grundlage für das eisenhaltige Häm im tierischen Organismus. Häm ist nicht nur die prosthetische Gruppe des Hämoglobins und Myoglobins, den wichtigsten Sauerstofftransportproteinen des Menschen, sondern auch Teil verschiedener Enzyme. Dazu gehören unter anderem die Zytochrome der Atmungskette, Katalasen, NO-Synthasen, löslichen Guanylatzyklasen und viele mehr (1).

Chemisch gesehen ist Häm ein Tetrapyrrol aus vier Pyrrolringen, die über Methingruppen miteinander verbunden sind. Das entsprechende Molekül ist ein Porphin. Enthält das Porphin weitere chemische Substituenten, wird es als Porphyrin bezeichnet. Der Begriff Porphyrinogene ist jenen Vorläufermolekülen des Häms vorbehalten, die mangels konjugierter Doppelbindungen, die sich erst im letzten Schritt der Häm-Biosynthese bilden, keine Farbstoffe sind. Tetrapyrrole, zu denen auch das Chlorophyll des Pflanzenreichs gehört, werden stets aus dem gleichen Vorläufermolekül, der δ -Aminolävulinsäure, synthetisiert (1).

1.2 Die Häm-Biosynthese

Häm wird prinzipiell in allen Zellen des menschlichen Körpers gebildet, hauptsächlich jedoch in den Erythroblasten des Knochenmarks, den Retikulozyten sowie in der Leber. Die Synthese erfolgt in zwei Zellkompartimenten, zum einen im Zytosol, zum anderen im Mitochondrium.

Im ersten Schritt der Häm-Biosynthese (Abb. 1) wird aus einem Molekül Sukzinyl CoA und der Aminosäure Glyzin mithilfe des Co-Faktors Pyridoxalphosphat (Vitamin B6) und des Enzyms δ -Aminolävulinsäuresynthase (ALAS2) die δ -Aminolävulinsäure (δ -ALA) im Mitochondrium gebildet.

Im Zytosol entsteht nun unter Kondensation von zwei Molekülen δ -ALA, katalysiert durch die δ -ALA-Dehydratase (auch als Porphobilinogensynthase bezeichnet) das Porphobilinogen (PBG). Zink ist ein bedeutender Co-Faktor der δ -ALA-Dehydratase.

Das nächste Intermediat der Synthese ist das lineare Hydroxymethylbilan, welches unter Katalyse der Porphobilinogendesaminase aus vier Molekülen Porphobilinogen entsteht. Bei einem spontanen Ringschluss würde sich Uroporphyrinogen I bilden. Durch das Enzym Uroporphyrinogen III-Kosynthase wird jedoch ein Ring mit umgekehrter Reihenfolge der chemischen Gruppen geformt, sodass letztendlich Uroporphyrinogen III aus dem Reaktionsweg hervorgeht.

Anschließend wird durch eine vierfache Dekarboxylierung von Uroporphyrinogen III durch die Uroporphyrinogen-Dekarboxylase (UROD) Koproporphyrinogen gebildet. Die Koproporphyrinogen-Oxidase katalysiert simultan sowohl die Reaktion zum nächsten Metaboliten, dem Protoporphyrinogen IX, als auch den Transport dieses Stoffs in das Mitochondrium. Im folgenden Schritt bildet das Enzym Protoporphyrinogen-Oxidase ein zyklisches Molekül aus konjugierten Doppelbindungen, das Protoporphyrin IX. Das letzte Enzym der Reaktionskette, die Ferrochelatase, baut zweiwertiges Eisen (Fe^{2+}) in den Ring ein, wodurch die Bildung des Häms abgeschlossen wird (1).

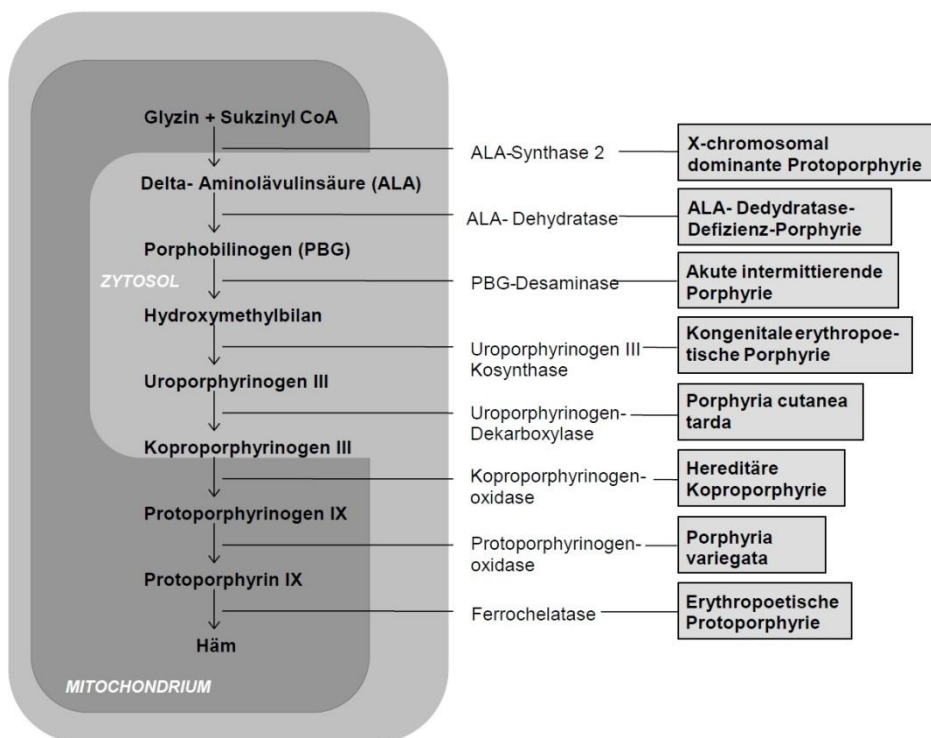


Abb. 1: Die Häm-Biosynthese

1.3 Die Porphyrien

1.3.1 Einführung und Einteilung

Bei den Porphyrien handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, bei denen es durch Dysfunktion spezifischer Enzyme der Häm-Biosynthese zur Akkumulation von Vorläufermolekülen kommt, die auf der Basis zytotoxischer Eigenschaften ein klinisch breites Spektrum an neuroviszeralen und kutanen Symptomen auslösen können. Der jeweilige Enzymdefekt ist, mit Ausnahme der Uroporphyrinogen-Decarboxylase, stets hereditärer Natur. Die sich anhäufenden Intermediärmetaboliten sind die oxidierten Substrate des jeweils defizienten Enzyms (1).

Zurzeit gibt es drei Klassifikationssysteme, die zum einen den Expressionsort des defizienten Enzyms, zum anderen die klinischen Erscheinungsformen berücksichtigen.

Aus historischer Sicht lassen sich die Porphyrien in Hinblick auf den vorwiegenden Expressionsort des defizienten Enzyms sowie des Organs, in dem die Akkumulation der jeweiligen Häm-Vorstufe vornehmlich stattfindet, in hepatische und erythropoetische Formen unterteilen (Tabelle 1) (2).

Hepatische Porphyrien	Erythropoetische Porphyrien
Porphyria cutanea tarda	Erythropoetische Protoporphyririe
Akut intermittierende Porphyrie	Kongenitale erythropoetische Porphyrie
Porphyria variegata	X-chromosomal-dominante Protoporphyririe
Hepatoerythropoetische Porphyrie	
δ-ALA-Dehydratase-Defizienz	

Tabelle 1: **Klassifikation der Porphyrien in hepatische und erythropoetische Formen.**

Heutzutage erscheint diese historische Unterteilung jedoch nicht mehr zielführend, da bekannt ist, dass einzelne Enzyme sowohl im hepatischen als auch im erythropoetischen Gewebe exprimiert werden. Des Weiteren ist diese Klassifikation

aus klinisch-praktischer Sicht nicht sinnvoll, weil sie keine Aussage hinsichtlich der vorherrschenden Symptome und der Akuität der jeweiligen Erkrankung macht.

Da sich bei den meisten Porphyrien Hautsymptome an den lichtexponierten Arealen des Körpers manifestieren, kann unter dermatologischen Gesichtspunkten eine Klassifikation in kutane und nicht-kutane Porphyrien vorgenommen werden (Tabelle 2) (2).

Kutane Porphyrien	Nicht-kutane Porphyrien
Porphyria cutanea tarda	Akut intermittierende Porphyrie
Erythropoetische Protoporphyrie	δ-ALA-Dehydratase-Defizienz
Porphyria variegata	
Kongenitale erythropoetische Porphyrie	
Hereditäre Koproporphyrie	
Hepatoerythropoetische Porphyrie	
X-chromosomal-dominante Protoporphyrie	

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

Hinsichtlich der eventuell lebensbedrohlichen Entwicklung akuter neurologischer Porphyrie-Attacken erscheint jedoch eine Unterteilung in akute und nicht-akute Porphyriefformen am sinnvollsten, vor allem aus allgemeinmedizinischer Sicht (Tabelle 3) (2). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird daher diese Klassifikation herangezogen.

Nicht-akute Porphyrien	Akute Porphyrien
Porphyria cutanea tarda	Akut intermittierende Porphyrie
Erythropoetische Protoporphyririe	Porphyria variegata
Kongenitale erythropoetische Porphyrie	Hereditäre Koproporphyririe
Hepatoerythropetische Porphyrie	δ-ALA-Dehydratase-Defizienz
X-chromosomal-dominante Protoporphyririe	

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

1.3.2 Epidemiologie

Exakte und reproduzierbare Angaben zur Prävalenz der Porphyrien finden sich nicht. Die Erkrankungen werden häufig unter- bzw. fehldiagnostiziert, da sie aufgrund der vielfältigen Symptome andere Erkrankungen imitieren können (3). Zudem gibt es in den meisten Ländern, wie auch in Deutschland, keine Register, sodass die meisten Angaben auf den Schätzungen spezialisierter Porphyriezentren beruhen (2,3). Einig ist man sich darüber, dass es sich um seltene bis sehr seltene Krankheitsentitäten handelt, wobei derzeit eine Prävalenz von 1:10.000 bis 1:25.000 zugrunde gelegt wird (2,3,4).

1.3.3 Akute Porphyrien

Die akuten Porphyrien sind vorwiegend autosomal-dominant vererbte Erkrankungen mit inkompletter Penetranz. Ihr Manifestationsgipfel liegt in der 3. und 4. Lebensdekade, wobei Frauen üblicherweise häufiger betroffen sind (5,6).

Eine akute Porphyrie-Attacke zeichnet sich durch heftige kolikartige Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen aus. Beobachtet werden des Weiteren neurologische Symptome wie Psychose, Krampfanfälle, Enzephalopathien, Polyneuropathie, Para- und Tetraplegie sowie Lähmung der Atemhilfsmuskulatur bis hin zum Koma (7).

Auslösende Faktoren stellen z.B. Alkohol und porphyrinogene Medikamente dar. Die genaue Pathogenese der akuten Porphyrie-Attacke ist bisher ungeklärt. Als führende pathogenetische Mechanismen werden ein neurotoxischer Effekt der

akkumulierenden Intermediärmetaboliten δ -ALA und PBG sowie eine herabgesetzte Aktivität der Tryptophan-Dioxygenase in der Leber diskutiert, einhergehend mit einem erhöhten Serotonin-Umsatz im zentralen Nervensystem (6,8,9,10). Die Diagnose wird neben der Klinik durch die Bestimmung von δ -ALA und PBG im Urin gestellt, deren Konzentrationen während einer Attacke 20 bis 50-fach gegenüber dem Referenzwert erhöht sein können (11). Die Therapie besteht in einer initial intensivmedizinischen Überwachung mit intravenöser Gabe von Hämarginat und der Meidung auslösender Noxen (12). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine wichtige Komplikation der akut intermittierenden Porphyrrie (AIP) das hepatozelluläre Karzinom darstellt (13,14).

1.4 Nicht-akute Porphyrrien

1.4.1 Porphyria cutanea tarda

Epidemiologie

Von allen Porphyrriefformen ist die Porphyria cutanea tarda (PCT) die häufigste. Die Prävalenz unterliegt regionalen Schwankungen. So liegt sie in den Vereinigten Staaten bei 4:100.000, in Norwegen bei 1:100.000, in Großbritannien bei 0,2-0,5:100.000 und in der Tschechischen Republik bei 20:100.000 (4,15,16). Derzeit geht man von einer durchschnittlichen Prävalenz von 1:10.000 aus (2). Bezüglich der Geschlechtsverteilung liegt keine spezifische Gewichtung vor, wobei anzumerken ist, dass vor Einführung der oralen Kontrazeptiva die PCT häufiger beim männlichen Geschlecht anzutreffen war.

Formen der PCT

Die PCT kann in drei Varianten vorliegen:

- Typ I, als erworbener oder sporadischer Typ bezeichnet
- Typ II, der auch als hereditärer oder familiärer Typ bekannt ist und
- der seltene Typ III, bei dem zwar mehrere Familienmitglieder betroffen, bislang jedoch keine zugrundeliegenden genetischen Defekte beschrieben worden sind (17).

Ätiopathogenese

Der PCT liegen Mutationen im *UROD*-Gens zugrunde, das für das gleichnamige Enzym UROD kodiert. Das Gen ist auf dem Chromosomenlokus 1p34 lokalisiert, und es sind mehr als 100 Mutationen beschrieben worden, die die Erkrankung auslösen können, hierunter Missense- und Nonsense-Mutationen, Spleißdefekte und Basendeletionen sowie –insertionen (18).

Bei der Typ I-PCT ist die Enzymaktivität der UROD lediglich in der Leber vermindert, wohingegen bei der autosomal-dominant vererbten PCT Typ II die Aktivität der UROD in allen Zellen und Organen erniedrigt ist. Da somit der fünfte Syntheseschritt der Häm-Biosynthese nicht mehr effizient ablaufen kann, kommt es zu einer Akkumulation von Uroporphyrinogen III im Gewebe und Plasma. Dieses wird durch Absorption von UV-Strahlung im Bereich von 400 nm (sog. Soret-Bande) in einen energiereichen Zustand versetzt. Durch die nachfolgende Energieabgabe werden, um erneut einen stabilen Zustand zu erreichen, Sauerstoffradikale wie z.B. Peroxide gebildet, die zur Oxidation der Phospholipiddoppelschichten der Zellmembran führen können. Basierend auf diesem Membranschaden kommt es zu den charakteristischen Hautveränderungen der Erkrankung (19). Es konnte gezeigt werden, dass ein Derivat des Uroporphyrinogens, das Uroporphomethen, einen kompetitiven Inhibitor der UROD darstellt und somit mitverantwortlich für die verminderte Enzymaktivität der UROD bei PCT-Patienten ist (20).

Zu den verschiedenen bekannten Auslösern der PCT gehört insbesondere Alkoholabusus, der bei vielen Betroffenen anamnestisch eruiert werden kann. Alkohol stimuliert nicht nur die δ -ALA-Synthase und ist ein kompetitiver Inhibitor der UROD, sondern führt darüber hinaus auch zu einem erhöhten Umsatz an freien Sauerstoffradikalen (21). Bis zu 50% der PCT-Patienten sind an einer Hepatitis-C-Virusinfektion erkrankt, die ebenfalls einen Risikofaktor darstellt (22). Die genauen pathogenetischen Zusammenhänge sind unklar, jedoch spielt eine erhöhte zelluläre Eisenkonzentration in der Leber eine bedeutende Rolle. Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) prädisponiert ebenfalls zu einer PCT. Zudem gibt es eine Assoziation zwischen der Einnahme von oralen östrogenhaltigen Kontrazeptiva und der Erkrankung (19). Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellt die Hämochromatose dar, die mit erhöhten Eisenspiegeln im Blut einhergeht, u.a. verursacht durch Mutationen im *HFE1*-Gen. Obwohl bekannt ist, dass, wie zuvor gesagt, eine Eisenüberladung die Suszeptibilität für das Auftreten von klinischen

Symptomen erhöht, ist dessen genaue Rolle nicht bekannt (23). Neben einer direkten Hemmung der UROD induziert es die Bildung von freien Sauerstoffradikalen mit konsekutiver Membranschädigung der Lebermitochondrien und kann die medikamentenvermittelte Induktion der δ -ALA-Synthase verstärken (23).

Klinik

Klinisch manifest wird die Erkrankung an chronisch lichtexponierter und mechanisch belasteter Haut, wie den Handrücken, Unterarmen und im Gesicht sowie an der Kopfhaut. Es zeigen sich primär Bläschen und Blasen, die hämorrhagisch tingiert sein können. Sekundär finden sich Erosionen, Krusten, Milien und Pigmentveränderungen (Abb. 2). Die Haut ist allgemein verletzlicher und durch eine verzögerte Wundheilung gekennzeichnet. Darüber hinaus kann es periorbital und am Jochbogen zu einer Hypertrichose kommen, die auch die Streckseiten der Extremitäten betreffen kann. Sklerodermiforme Hautveränderungen mit unscharf begrenzten, weißlich-gelblich indurierten Papeln und Plaques, die einer Morphea ähneln, finden sich insbesondere am oberen Rücken und dorsal am Hals (Abb. 3) (19).

Mögliche Komplikationen beinhalten ein Ektropium und eine Hornhautverdünnung bis hin zur Ulzeration und Pterygium (24). Die am meisten gefürchtete Komplikation ist die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (25).

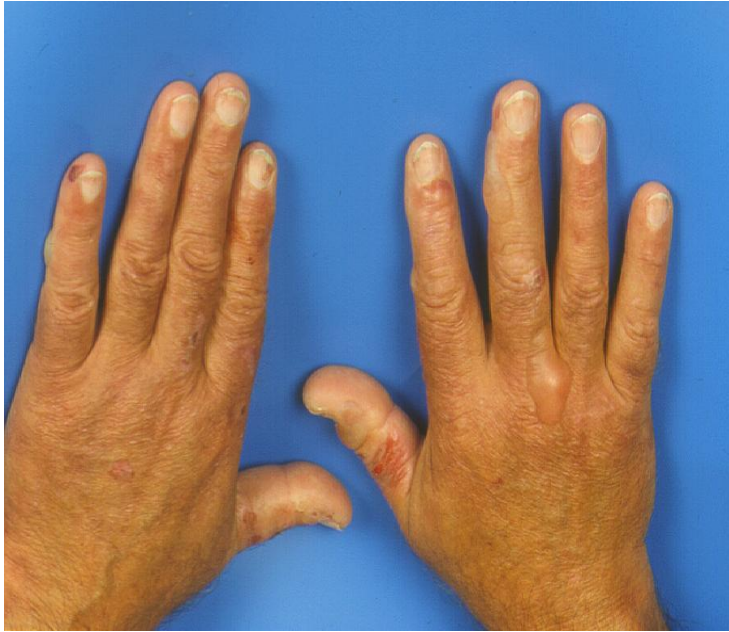


Abb. 2: **Erosionen, Krusten und teils hämorrhagische Blasen**



Abb. 3: **Unscharf begrenzte, weißlich-gelbliche morpheaähnliche Papeln und Plaques**

Differentialdiagnose

Abzugrenzen sind insbesondere andere kutane Porphyrien wie die Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrrie, kongenitale erythropoetische Porphyrie und die hepatoerythropoetische Porphyrie (23). Des Weiteren sollten eine Epidermolysis bullosa acquisita und Hydroa vacciniforme ausgeschlossen werden (26,27).

Diagnose

Im Urin und im Plasma zeigt sich eine Erhöhung der Uroporphyrine, im Stuhl eine Erhöhung des Isokoproporphyrins (Tabelle 4) (28). Der Plasma-Scan zeigt ein Fluoreszenzemissionsmaximum bei 619nm (3).

Nicht-akute Porphyrieform	Urin	Stuhl	Plasma
PCT	Uroporphyrin	Isokoproporphyrin	Uroporphyrin

Tabelle 4: **Biochemische Untersuchungsergebnisse bei klinisch manifester Porphyria cutanea tarda (PCT).**

Da bei den meisten Patienten das Serumeisen erhöht ist und Assoziationen zur Hämochromatose und einer Hepatitis-C-Infektion bekannt sind, empfiehlt sich zusätzlich eine Bestimmung der Eisenkonzentration im Serum.

Therapie

Zunächst sollten mögliche und zuvor genannte Triggerfaktoren identifiziert und eliminiert werden. Im Vordergrund stehen die Meidung von sichtbarem und UV-Licht (lichtprotektive Kleidung) sowie die Anwendung von Lichtschutzpräparaten mit physikalischem UV-Schutz (Zinkoxid; Titanoxid). Des Weiteren sollte Alkohol gänzlich gemieden und eine etwaige Hormontherapie beendet werden.

In den 1960er-Jahren führte Ippen die Aderlasstherapie (Phlebotomie) ein, um Serumeisen- und ferritin zu senken, was in der Regel nach vier bis sechs Monaten zu einer Besserung der Symptome führt. Eine Kontraindikation für diese Behandlung stellen Anämie, Hypoproteinämie (z.B. bei Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz) und Koagulopathien dar (29).

Die Therapie kann nach verschiedenen Schemata vorgenommen werden. Zum einen Entnahme von 500ml Blut pro Woche an vier aufeinanderfolgenden Wochen, und daran anschließend 500ml pro Monat, bis eine Remission eingetreten ist. Zum anderen eine wöchentliche Entnahme von 300ml oder jede zweite Woche von 500ml Blut. Die Dauer der Therapie kann in Abhängigkeit von den klinischen und biochemischen Befunden sechs bis 12 Monate betragen (29). Ist neben der

Phlebotomie bei positiver Hepatitis-C- und/oder HIV-Serologie eine spezifische antivirale Therapie geplant, empfiehlt es sich, diese bereits vor den Aderlässen einzuleiten, da dies die Ansprechrate der Behandlung erhöht (19).

Die Verwendung des Antimalariamedikaments Hydroxychloroquin aus der Gruppe der 4-Aminochinoline zeigte ebenfalls ein erfolgreiches Ansprechen. Die Gabe erfolgt nach einem low-dose Schema mit 125mg bis zu 250mg zweimal die Woche per os. Eine klinische Befundverbesserung ist nach etwa vier bis sechs Monaten zu erwarten, eine komplette Remission innerhalb von 10-12 Monaten. Diese hält in der Regel 17-24 Monate an, jedoch wurden auch Komplettremissionen beschrieben. Der genaue Wirkmechanismus ist noch unbekannt. Man geht von einer Komplexbildung mit Uroporphyrin in der Leber aus. Der Komplex wird dann über den Urin ausgeschieden. Eine tägliche Dosis von 200mg, die normalerweise bei der Malariatherapie eingesetzt wird, würde zu einer exzessiven Freisetzung von Uroporphyrinen aus der Leber führen, einhergehend mit einer Verschlechterung der Hautsymptomatik sowie Leberschädigungen, z.B. in Form eines Transaminasenanstiegs. Ein niedrig dosiertes (sog. „low dose“) Schema verhindert dies. Vor Therapiebeginn sollte ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel ausgeschlossen werden, und die Patienten sollten eine ophthalmologische Untersuchung erhalten, um mögliche Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Hydroxychloroquin auszuschließen (30,31).

1.4.2 Pseudoporphyria cutanea tarda

Als Pseudoporphyria cutanea tarda (Synonym: Pseudoporphyrie) bezeichnet man ein Krankheitsbild, das sich mit Hautveränderungen manifestiert, die klinisch und histologisch der PCT ähneln, jedoch normalerweise ohne biochemische Veränderungen des Porphyrinstoffwechsels einhergeht. Typischerweise erkranken Patienten, die an einer chronischen, hämodialysepflichtigen Niereninsuffizienz leiden. Mögliche weitere Assoziationen beinhalten wiederholte Solariumanwendungen, die Einnahme von Medikamenten aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika, Tetrazykline, Retinoide sowie Amiodaron. Bei der Pseudoporphyrie kann man bei Patienten unter Dialyse erhöhte Gesamtporphyrin- und Uroporphyrinspiegel im Dialysat nachweisen (32,33). Die Therapie der Erkrankung ist schwierig. Können Auslöser eruiert werden, sollten diese beseitigt werden (34).

1.4.3 Hepatoerythropoetische Porphyrie

Epidemiologie

Bei der hepatoerythropoetischen Porphyrie (HEP) handelt es sich um eine sehr seltene und vorwiegend in Spanien und den USA vorkommende Variante der PCT, die 1975 erstmalig dokumentiert wurde. Bisher sind etwa 35 Fälle beschrieben worden und sie stellt somit die zweitseltenste Porphyrieform dar (35).

Ätiopathogenese

Der HEP liegt ein homozygoter oder verbunden heterozygoter Defekt im *UROD*-Gen zugrunde (36).

Klinik

Die Primär- und Sekundäreffloreszenzen können von denen der PCT nicht abgegrenzt werden. Jedoch entwickeln sie sich a) meistens bereits vor dem zweiten Lebensjahr und somit wesentlich früher, sind b) in der Regel stärker ausgeprägt und zeigen c) eine starke Neigung zu Wundheilungsstörungen mit insgesamt sehr langsamer Heilungstendenz. Das erste klinische Zeichen kann eine rötliche bis dunkelbraune Verfärbung des Urins in den Windeln betroffener Kinder sein (23,35,36).

Differentialdiagnose

Die Erkrankung muss in erster Linie von der PCT, kongenitalen erythropoetischen Porphyrie und seltenen Formen der homozygoten bzw. verbunden heterozygoten Porphyria variegata und hereditären Koproporphyrinurie (sog. Harderoporphyrie) unterschieden werden (37,38).

Diagnose

In der biochemischen Analyse zeigen sich im Urin und Plasma erhöhte Uroporphyrinspiegel. Im Stuhl gelingt der Nachweis von Isokoproporphyrin und

Koproporphyrin (Tabelle 5) (38). Der Plasma-Scan zeigt ein Fluoreszenzemissionsmaximum bei 620nm (38). Die eindeutige Diagnose gelingt mit dem Nachweis von homozygoten bzw. verbunden heterozygoten Mutationen im *UROD*-Gen (28,36).

Nicht-akute Porphyriiform	Urin	Stuhl	Plasma
HEP	Uroporphyrin	Isokoproporphyrin, Koproporphyrin	Uroporphyrin

Tabelle 5: **Biochemische Untersuchungsergebnisse bei klinisch manifester hepatoerythropoetischer Porphyrrie (HEP).**

Therapie

Eine wirksame Therapie ist nicht bekannt. Eine konsequente Meidung von sichtbarem und UV-Licht sollte den Patienten empfohlen werden, gegebenenfalls auch der Versuch einer Umstellung des Tag-Nacht-Rhythmus (23).

1.4.4 Erythropoetische Protoporphyrrie

Epidemiologie

Die erythropoetische Protoporphyrrie (EPP) ist die häufigste Form der Porphyrrie im Kindesalter. Nur sehr selten manifestiert sich die Erkrankung erstmalig im Erwachsenenalter und wird dann als spätmanifeste EPP bezeichnet. Diese ist dann in aller Regel mit einer myeloproliferativen Erkrankung assoziiert (39).

Die Prävalenz der EPP unterliegt ebenfalls regionalen Schwankungen. Beträgt sie in Südafrika in Abhängigkeit von der ethnischen Abstammung der verschiedenen dort lebenden Populationen 0,06:100.000 bis 0,7:100.000 (40), so reicht sie in Slowenien bis 1,75:100.000 (41). Bezüglich der Geschlechtsverteilung finden sich unterschiedliche Angaben. Während Whatley et al. über eine gleichhäufiges Auftreten bei Mädchen und Jungen berichteten (42), fanden Chantorn et al., dass männliche Individuen häufiger betroffen waren (43).

Ätiopathogenese

Die EPP wird autosomal-semidominant vererbt. Während auf einem elterlichen Allel eine Mutation im *FECH*-Gen vorliegt, befindet sich in Intron 3 des *FECH* auf dem anderen elterlichen Allel in *cis* ein Polymorphismus, IVS3-48C, der zur Folge hat, dass im Rahmen der Transskription eine alternative Spleißstelle benutzt wird, die zur Degradierung der mRNA und Kodierung eines instabilen bzw. funktionsuntüchtigen Proteins führt. In seltenen Fällen wurden auch Familien beschrieben, bei denen einige der Betroffenen Mutationen auf beiden Allelen des *FECH*-Gens trugen und somit ein autosomal-rezessives Segregationsmuster vorlag (44).

Aus der Dysfunktion des kodierten Enzyms *FECH* resultiert eine Akkumulation von Protoporphyrin IX in allen menschlichen Geweben. Protoporphyrin IX ist ein starker Photosensibilisator, sodass dessen Anhäufung der bei der Erkrankung zu beobachtenden Lichtempfindlichkeit pathogenetisch zugrunde liegt. Gleichzeitig kommt es nach Induktion des Protoporphyrin IX durch sichtbares und UV-Licht auch zur Bildung freier Sauerstoffradikale, die u.a. eine Mastzelldegranulation mit konsekutiver Freisetzung von Histamin und proinflammatorischen Zytokinen zur Folge hat, was klinisch im Bereich der Haut zu einem Erythem und Ödem bzw. einer Entzündungsreaktion führt (45).

Klinik

Es besteht eine erhöhte Photosensitivität. Hautveränderungen treten typischerweise nach oder bereits während Sonnenlichtexposition in den sonnenlichtexponierten Körperarealen auf. Diese können in akute (Juckreiz, Brennen, Schmerzen), subakute (Erythem und Ödem) und chronische Symptome (Erosionen und transversale Narben auf dem Nasenrücken; Pachydermie über den Fingerknöcheln, sogenannte „knuckle pads“) eingeteilt werden (Abb. 4 und 5) (46).

Des Weiteren kann sich als extrakutane Komplikation eine Leberzirrhose oder Leberinsuffizienz entwickeln. Als seltene aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation ist ein fulminantes und mitunter letal verlaufendes Leberversagen beschrieben worden (47).



Abb. 4 und 5: **Erytheme und Ödeme in sonnenlichtexponierten Arealen**

Differentialdiagnose

Von der EPP unterschieden werden sollten die X-chromosomal-dominante Protoporphyrurie, chronische phototoxische und photoallergische Lichtreaktionen und die solare Urtikaria (48).

Diagnose

Im Stuhl und Plasma findet sich eine erhöhte Konzentration an Protoporphyrin. Die Diagnose wird über eine erhöhte Konzentration freien Protoporphyrins in den Erythrozyten gestellt (Tabelle 6). Da Protoporphyrin nicht wasserlöslich ist, ist eine Urinuntersuchung nicht indiziert (44,45). Im Plasma-Scan findet sich ein charakteristisches Fluoreszenzemissionsmaximum bei 634nm (45).

Nicht-akute Porphyrieform	Urin	Stuhl	Plasma
EPP	-	Protoporphyrin	Protoporphyrin

Tabelle 6: **Biochemische Untersuchungsergebnisse bei klinisch manifester erythropoetischer Protoporphyrurie (EPP).**

Therapie

Zur Vorbeugung sollten sichtbares und UV-Licht gemieden werden. Hierzu können das Tragen einer Sonnenbrille, eines breitkrempigen Hutes, von Handschuhen und

lichtundurchlässiger Kleidung beitragen. Sind bereits initiale Symptome wie Juckreiz, Brennen und Schmerzen in der Haut aufgetreten, empfiehlt sich eine sofortige und protrahierte, gegebenenfalls wiederholte Kühlung mit fließendem, nicht zu kaltem Wasser (48). In den USA ist vor kurzem durch die Food and Drug Administration (FDA) die Behandlung mit Afamelanotid zugelassen worden, einem synthetischen Analog des α -Melanozyten-stimulierendes Hormons. Afamelanotid fördert die Elimination freier Sauerstoffradikale, bewirkt eine Induktion der Melaninsynthese, was zu einer verstärkten Reflektion von Licht von der Hautoberfläche führt, und supprimiert die kutane Entzündungsreaktion (49,50). Die Anwendung erfolgt in Form eines subkutanen Implantates, das 16mg des Wirkstoffs enthält und alle zwei Monate appliziert wird. In Deutschland und einigen wenigen europäischen Ländern wie den Niederlanden, Italien und der Schweiz steht Afamelanotid derzeit nur einer begrenzten Anzahl von Patienten im Rahmen eines PASS („Post-authorization safety study“)-Protokolls der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Verfügung (50).

1.4.5 X-chromosomal-dominante Protoporphyririe

Dieser sehr seltenen und im Jahre 2008 erstmalig beschriebenden Porphyrie-Form liegen aktivierende Mutationen im *ALAS2*-Gen zugrunde. Laborchemisch findet sich eine starke Erhöhung vorwiegend zinkchelatierten Protoporphyrins in den Erythrozyten. Im Stuhl und im Plasma zeigt sich eine Erhöhung der Protoporphyrine (Tabelle 7). Klinik, Verlauf und Therapie der Erkrankung sind entsprechend der EPP (51).

Nicht-akute Porphyrieform	Urin	Stuhl	Plasma
XLDPP	-	Protoporphyrin	Protoporphyrin

Tabelle 7: **Biochemische Untersuchungsergebnisse bei klinisch manifester X-chromosomal-dominanter Protoporphyririe (XLDPP).**

1.4.6 Kongenitale erythropoetische Porphyrie

Etwa 130 Patienten und Familien mit kongenitaler erythropoetischer Porphyrie (CEP) sind bisher beschrieben worden (52). Dieser sehr seltenen autosomal-rezessiven Erkrankung liegen verbunden heterozygote oder homozygote Mutationen im

Uroporphyrinogen III Kosynthase-Gen zugrunde. Hierdurch findet sich eine auf 5 - 10% reduzierte residuelle Aktivität des gleichnamigen Enzyms (53).

Während der Schwangerschaft kann ein Hydrops fetalis das erste klinische Zeichen sein. Die Patienten weisen eine moderate bis sehr schwere Photosensitivität auf. In deren Folge entwickeln sich bereits im Kleinkindalter Blasen, Erosionen und Ulzerationen in den lichtexponierten Körperarealen, die mit teils großflächiger und partiell mutilierender hyper- und hypopigmentierter Narbenbildung abheilen. Unter Exposition mit Wood-Licht leuchten die Zähne Betroffener rötlich fluoreszierend, ein Phänomen, das als Erythrodontie bezeichnet wird. Die Patienten können eine Hypertrichose aufweisen und eine vernarbende Alopezie entwickeln (54,55).

Neben den Hautveränderungen können sich komplizierend und/oder krankheitsbegleitend ein Ektropium, eine Konjunktivitis, Hornhautulzerationen, eine hämolytische Anämie, transfusionspflichtige Panzytopenie sowie eine Hepatosplenomegalie und Leberzirrhose entwickeln (54,55).

Die Erkrankung sollte von der HEP und seltenen Formen der homozygoten bzw. verbunden heterozygoten Porphyria variegata und hereditären Koproporphyrrie abgegrenzt werden. In der Diagnostik zeigt die biochemische Untersuchung des Urins eine stark erhöhte Ausscheidung von Uroporphyrin und Koproporphyrin und im Stuhl einen massiven Anstieg des Koproporphyrins (Tabelle 8) (54).

Nicht-akute Porphyriefform	Urin	Stuhl	Plasma
CEP	Uroporphyrin Koproporphyrin	Koproporphyrin	Uroporphyrin Koproporphyrin

Tabelle 8: Biochemische Untersuchungsergebnisse bei klinisch manifester kongenitaler erythropoetischer Porphyrie (CEP).

Therapeutisch steht die strikte Meidung von sichtbarem oder UV-Licht im Vordergrund. Bei diesen Patienten sollte - sofern möglich - bereits früh ein Wechsel des Tag-Nacht-Rhythmus erwogen werden. Eine begleitende Photoprotektion durch physikalische Sonnenschutzpräparate sowie eine adäquate Kleidung (lange Ärmel und Hosenbeine, breitrempiger Hut, Sonnenbrille) ist sinnvoll. Bei lebensbedrohlichen Verläufen mit ausgeprägter hämolytischer Anämie und

Hepatosplenomegalie sollte eine Splenektomie erwogen werden. Die einzige derzeitige Behandlung, die mit einer Lebensverlängerung und einer möglichen Heilung einhergeht, ist eine Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation. Diese Therapieoptionen bergen jedoch das Risiko von Sekundärinfektionen, auf deren Boden sich eine Sepsis entwickeln kann (54).

1.5 Ziele der Arbeit

Im Rahmen der hier vorgelegten Promotionsschrift stellten wir die folgenden Fragen:

1. Treten im hier untersuchten Kollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung und zu Berichten aus anderen internationalen Porphyriezentren bei der PCT gehäuft Tumoren auf, und finden sich darunter auch kutane Neoplasien?
2. Treten im hier untersuchten Kollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung und zu Berichten aus anderen internationalen Porphyriezentren bei der EPP gehäuft Tumoren auf, und finden sich darunter auch kutane Neoplasien?
3. Welche Tumoren treten bei der PCT und EPP auf? Handelt es sich hierbei um benigne oder maligne Tumoren?
4. Finden sich neben den Tumoren noch weitere, bisher nicht bekannte Krankheitsassoziationen bei der PCT und EPP?

2. Material und Methoden

2.1 Geschichte des Porphyriezentrums Düsseldorf

In den 1970er Jahren wurde in der Universitätsklinik Düsseldorf von Herrn Professor Dr. med. Günter Goerz (geboren 1934, gestorben 1997), der von 1991 bis 1993 die kommissarische Leitung der Klinik innehatte, ein Porphyrielabor gegründet. Dieses Labor ging dem späteren europäischen Porphyrie-Expertenzentrum Düsseldorf voraus. Patienten aus ganz Deutschland wurden bei Verdacht auf eine Porphyrie-Erkrankung sowohl klinisch als auch biochemisch untersucht. Ab den 1990er Jahren wurde die Labordiagnostik bezüglich der Blut-, Urin- und Stuhluntersuchungen auf Porphyrine und ihrer Vorstufen standardisiert. Noch heute

stellt die biochemische Porphyrinuntersuchung den Goldstandard in der Diagnostik der Porphyrien dar, kann jedoch bei nicht eindeutigen Befunden durch enzymatische und molekulargenetische Untersuchungen ergänzt werden.

2.2 Votum der Ethikkommission

Nach Einreichen eines Ethikkommissionsantrags (Abb.6) zur hier beschriebenen klinisch-epidemiologischen Studie bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, erhielt die Arbeit ein positives Votum mit der Studiennummer 3790.

Wie aus dem nachfolgend abgebildeten Anschreiben an die Ethikkommission hervorgeht, wurde das Promotionsprojekt ursprünglich von Frau cand. med. Gianna Bodden bearbeitet. Diese zog sich jedoch von der Studie zurück, die dann von Herrn cand. med. Dean Mihailovic übernommen und zum Abschluss gebracht wurde. Dieser Vorgang wurde der Medical Research School der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mitgeteilt und durch diese genehmigt.

Universitätsklinikum-Hautklinik, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Herrn
Prof. Dr. Klaus-Dietrich Kröncke
Universitätsklinikum Düsseldorf
Kinderklinik der Universität
-Vorsitzender der Ethikkommission
der Medizinischen Fakultät
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

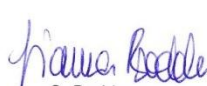
Ansprechpartner:	Durchwahl:	E-Mail:	Datum:
G. Bodden	0211 811 8327	gianna.bodden@uni-duesseldorf.de	11.01.2012
E. Uche Holub	0211 811 7616	estefania.ucheholub@med.uni-duesseldorf.de	

**Betr.: Ethikkommissionsantrag; Patientenfragebogen zum Auftreten von Tumoren
bei Porphyrerkrankungen**

Sehr geehrter Herr Professor Kröncke,

mit diesem Schreiben möchten wir der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf eine epidemiologische Studie zur Beurteilung vorlegen, die im Porphyr Specialist Center der Hautklinik durchgeführt werden soll. Für Ihre Bemühungen bedanken wir uns im Voraus und stehen für Fragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

			
G. Bodden	E. Uche Holub	Dr. med. S. Hanneken	Prof. Dr. med. J. Frank
cand. med.	Assistenzärztin	Oberärztin	Oberarzt

Anlagen:
Patientenfragebogen
Datenschutzeinwilligung

Hausanschrift: Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf
Straßenbahnlinien: 701, 707, 711, 713, 716; Buslinien: SB 50, 723, 735, 780, 782, 785, 827, 835 und 836

Hautklinik

Direktor
Prof. Dr. med. B. Homey
Stellvertr. Direktor
Dr. med. K. W. Schulte
Geschäftsführender Oberarzt
Dr. med. N. Neumann
Sekretariat
Tel.: (0211) 81-17632
Fax: (0211) 81-17049
Pflegfachbereichsleitung
Herr S. Sari
Tel.: (0211) 81-04059

Privat-Ambulanz
Tel.: (0211) 81-17601
Tel.: (0211) 81-16351
Fax: (0211) 81-17316
Termine nach Vereinbarung

Allgemein-Ambulanz
Tel.: (0211) 81-17602
Fax: (0211) 81-19619
Termine nach Vereinbarung

Stationäre Aufnahme
Tel.: (0211) 81-19650/-19651

HA 3T - Tagesklinik
Tel.: (0211) 81-19180

HA 04 - Allgem. Station
Tel.: (0211) 81-17613

HA 05 - Privatstation
Tel.: (0211) 81-17614

HA 06 - Allgem. Station
Tel.: (0211) 81-17615

ABTEILUNGEN:

Allergologie
Tel.: (0211) 81-18328

Andrologie
Tel.: (0211) 81-04525

Licht-Therapie
Tel.: (0211) 81-18245

Infektiologische Dermatologie
Tel.: (0211) 81-17621

Dermatohistopathologie
Tel.: (0211) 81-17626

Ästhetische Dermatologie
Tel.: (0211) 81-04117

**Abteilung Dermatologische
Fotografie & Bildarchivierung**
Tel.: (0211) 81-17630

SPRECHSTUNDEN:

Akne
Atopische Dermatitis
Autoimmunerkrankungen
Dermatologische Kosmetik
Haar
Hyperhidrosis
Laserbehandlung
Onkologie
Pädiatrische Dermatologie
Photodynamische Therapie
Phlebologie
Porphyrie
Proktologie
Psoriasis
Ulcus
Virus

Webseiten des Klinikums:
www.uniklinik-duesseldorf.de

Abb.6: Antrag an die Ethikkommission

Hintergrund

Die Arbeitsgruppe für Porphyrieekrankungen der Hautklinik beschäftigt sich seit mehr als 30 Jahren mit den Porphyrien, einer Gruppe seltener, vorwiegend hereditärer Stoffwechselkrankheiten, die aus einem Defekt der Häm-Biosynthese resultieren. Bei diesen Erkrankungen kommt es durch verschiedene Enzymdefekte zur Anhäufung von Stoffwechselprodukten, den Porphyrinen bzw. Porphyrinvorläufern. Bei Porphyriepatienten sammeln sich diese Intermediärprodukte in unterschiedlichen Körpergeweben an, was zum Auftreten vielgestaltiger klinischer Symptome führen kann.

Durch einen genetischen Defekt kommt es zur Dysfunktion eines oder mehrerer Enzyme der Häm-Biosynthese, wobei jede Porphyrieart durch eine spezifische enzymatische Störung gekennzeichnet ist. Die verschiedenen Porphyrie-Formen kann man folgenderweise klassifizieren:

- 1) Akute und nicht-akute Porphyriefformen
- 2) Kutane und nicht-kutane Porphyriefformen

Neben diesen beiden Klassifikationen ist historisch auch eine Einteilung in hepatische und erythropoetische Porphyriefformen möglich. Diese Unterteilung ist jedoch nicht mehr gebräuchlich, da die mutierten Proteine der hepatischen Porphyrien nicht nur in der Leber exprimiert werden, wie die Terminologie eigentlich impliziert.

Zu den akuten Porphyriefformen gehören die akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie und δ -Aminolävulinat-Säure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie. Die nicht-akuten Porphyriefformen umfassen die Porphyria cutanea tarda, Protoporphyrinurie, kongenitale erythropoetische Porphyrie und hepatoerythropoetische Porphyrie.

Die Gruppe der kutanen Porphyrien beinhaltet die Porphyria cutanea tarda, Porphyria variegata, Protoporphyrinurie, hereditäre Koproporphyrinurie und kongenitale erythropoetische Porphyrie. Zu den nicht-kutanen Porphyrien werden die akute intermittierende Porphyrie und δ -Aminolävulinat-Säure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie gerechnet.

Klinisch manifestieren sich die akuten Porphyrien durch plötzlich auftretende akute Attacken. Diese sind durch größtenteils unspezifische, neurologisch-psychiatrische und gastrointestinale Beschwerden gekennzeichnet und können lebensbedrohlich sein. Bei den kutanen Porphyrien treten Hautveränderungen in den lichtexponierten Hautarealen (Hände, Unterarme, Decolleté, Gesicht) auf. Bei der Porphyria variegata und hereditären Koproporphyrinurie sind sowohl kutane als auch akute neuroviszerale Symptome zu finden, weshalb sie auch als neurokutane Porphyrien bezeichnet werden.

Stand der Forschung

In den zurückliegenden Jahren erschienen mehrere Publikationen zu epidemiologischen Untersuchungen aus u.a. Frankreich und Schweden, die zeigen, dass Patienten mit Porphyrie gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Tumoren zu haben scheinen. Entsprechende epidemiologische Studien an deutschen Porphyrie-Patienten sind bislang noch nicht durchgeführt worden.

Geplante Studien

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Tumoren bei Patienten mit Porphyrieekrankungen epidemiologisch zu untersuchen, möchten wir die Frequenz und das Spektrum benignen

und maligner Tumoren sowie andere in diesem Zusammenhang wichtige Angaben erfassen. Hierzu werden wir zunächst die in unserem Porphyrie-Referenzzentrum registrierten Patienten in je eine Gruppe mit akuten und nicht-akuten Porphyrien unterteilen (siehe o.g. Klassifikation). Danach möchten wir die Patienten bitten, je nach Porphyriefform einen oder zwei von uns formulierte Fragebögen auszufüllen (siehe Anlage). Der Fragebogen Nr. 1 zielt neben der Eigen- und Familienanamnese bezüglich Tumoren und Vorstufen von Tumorerkrankungen auch auf Informationen zur Medikamenteneinnahme und zum Gesundheitsverhalten der Patienten ab. Im Fragebogen Nr. 2 werden wir das jeweilige Verhalten bei (starkem) Sonnenlicht bzw. UV-Exposition evaluieren. Dieser Fragebogen dient vornehmlich dem Erkennen möglicher Ursachen prä-maligner und maligner Hauterkrankungen. Die so gewonnenen Daten sollen dazu beitragen, den Zusammenhang der Porphyrie als Grunderkrankung mit häufiger auftretenden, insbesondere malignen Erkrankungen besser zu verstehen. Ein Nutzen für betroffene Patienten könnte u. a. darin liegen, dass zukünftig gezieltere Vorsorgearbeit und allgemeine Patienteninformation betrieben werden kann.

Die vorgesehene Gesamtdauer der Studien beträgt zwei Jahre (bis voraussichtlich Ende 2013). Im Rahmen dieser Studien sind zwei Promotionsarbeiten geplant. Die erste, von Estefanía Uche Holub zu verfassende Arbeit, untersucht den Zusammenhang zwischen akuten hepatischen Porphyrien und der Entstehung maligner Tumoren. Die zweite, von Gianna Bodden zu verfassende Arbeit, untersucht den Zusammenhang zwischen kutanen Porphyrien und der Entstehung prä-maligner und maligner kutaner Tumoren.

Die von uns mittels des Fragebogens erhobenen patientenbezogenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich für unsere Studienzwecke verwendet. Zu diesem Zweck wird jedem Brief an die Patienten eine Einverständniserklärung beigelegt, in der uns die Verarbeitung der gewonnenen Daten erlaubt wird.

Literatur:

- [1] Siegesmund M, van Tyll van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 593-605.
- [2] E. Innala & C. Andersson. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J Intern Med* 2011;269:538-45.
- [3] Andant C, Puy H, Bogard C, Faivre J, Soulé JC, Nordmann Y, et al. Hepatocellular carcinoma in Patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol* 2000;32:933-9.
- [4] Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1988;57:117-20.
- [5] Lithner F, Wetterberg L. Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta Med Scand* 1984;215:271-4.

2.3 Kontaktaufnahme und Schreiben an die Patienten

Mithilfe des im Universitätsklinikum Düsseldorf verwendeten elektronischen Datendokumentationsprogramms „Medico“ und unter Hinzuziehen der Patientenakten konnten wir die Adressen von 220 Patienten mit PCT und EPP ausfindig machen.

Nach Vorliegen des positiven Ethikkommissionsvotums wurden alle Patienten mit gültiger Adresse postalisch kontaktiert. Das Schreiben beinhaltete den nachfolgend abgebildeten vierseitigen und aus zwei Teilen bestehenden Fragebogen mit einer Darlegung der Ziele dieser Promotionsarbeit sowie eine Einverständniserklärung. Letztere musste bei Einwilligung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben und an uns zurückgesandt werden. Um den teilnehmenden Patienten keine Kosten für die Rücksendung der Unterlagen zuzumuten, lag dem Schreiben ein adressierter und bereits frankierter Rückumschlag bei.

2.4 Patientenfragebogen

Die von uns entwickelten Fragebögen zielten in erster Linie darauf ab, Informationen zur Eigen-und Familienanamnese bzgl. benigner und maligner Tumoren zu erhalten und etwaige Komplikationen oder Begleiterkrankungen der Porphyrrien zu erfassen. Darüber hinaus wurden verschiedene Fragen zum Gesundheitsverhalten der Patienten gestellt, insbesondere das Sonnenexpositions- und Sonnenschutzverhalten im Alltag betreffend.

Der Fragebogen wurde in zwei Abschnitte unterteilt: Der erste Teil betraf die Eigen- und Familienanamnese, der zweite Teil beinhaltete Fragen zum Gesundheitsverhalten (Abb.7).

FRAGEN

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?
Wenn ja, welche? 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 ☐

Abb.7: Fragebogen 1. und 2. Teil

12. Sind bei Ihnen jemals Geschwülste oder Tumoren diagnostiziert worden? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, waren diese gut- oder bösartig? (falls Ihnen bekannt)
Was für eine konkrete Erkrankung hatten Sie? (falls Ihnen bekannt)
13. Ist in Ihrer 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 an 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)

IHRE PERSÖNLICHEN DATEN

Name

Vorname

Geburtsdatum

Geschlecht

Adresse

Telefon-Nummer

E-Mail-Adresse (falls vorhanden)

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 Porphyrieekrankung 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

Hausanschrift: Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf

Straßenbahnlinien: 701, 707, 711, 713, 716; Buslinien: SB 50, 723, 735, 780, 782, 785, 827, 835 und 836

Hautklinik

Direktor

Prof. Dr. med. B. Homey

Stellvertr. Direktor

Dr. med. K. W. Schulte

Geschäftsführender Oberarzt

Dr. med. N. Neumann

Sekretariat

Tel.: (0211) 81-17632

Fax: (0211) 81-17049

Pflegfachbereichsleitung

Herr S. Sari

Tel.: (0211) 81-04059

Privat-Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17601

Tel.: (0211)-81-16351

Fax: (0211) 81-17316

Termine nach Vereinbarung

Allgemein-Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17602

Fax: (0211) 81-19619

Termine nach Vereinbarung

Stationäre Aufnahme

Tel.: (0211) 81-19650/-19651

HA 3T - Tagesklinik

Tel.: (0211) 81-19180

HA 04 - Allgem. Station

Tel.: (0211) 81-17613

HA 05 - Privatstation

Tel.: (0211) 81-17614

HA 06 - Allgem. Station

Tel.: (0211) 81-17615

ABTEILUNGEN:

Allergologie

Tel.: (0211) 81-18328

Andrologie

Tel.: (0211) 81-04525

Licht-Therapie

Tel.: (0211) 81-18245

Infektiologische Dermatologie

Tel.: (0211) 81-17621

Dermatohistopathologie

Tel.: (0211) 81-17626

Ästhetische Dermatologie

Tel.: (0211) 81-04117

Abteilung Dermatologische

Fotografie & Bildarchivierung

Tel.: (0211) 81-17630

SPRECHSTUNDEN:

Akne

Atopische Dermatitis

Autoimmunerkrankungen

Dermatologische Kosmetik

Haar

Hyperhidrosis

Laserbehandlung

Onkologie

Pädiatrische Dermatologie

Photodynamische Therapie

Phlebologie

Porphyrie

Proktologie

Psoriasis

Ulcus

Virus

Webseiten des Klinikums:

www.uniklinik-duesseldorf.de

langärmelige Oberteile und Hosen tragen)?

Ja ☐ Nein ☐

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

Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, welche(s)?

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 Lichttherapie 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)?

2.5 Statistische Auswertung

Sowohl die Analyse der in den Fragebögen erhobenen Daten, als auch die daraus abgeleiteten Grafiken und Tabellen wurden mithilfe des Programms Excel (Microsoft, Redmond, USA) durchgeführt bzw. generiert.

Die Inzidenz der EPP und PCT in Nordrhein-Westfalen (NRW) wurde analog dem Vorgehen von Elder et al. bzw. Lang et al. als Quotient der in den Jahren 2007-2009 neu diagnostizierten Fälle von EPP und PCT und der Patientenjahre, die der Bevölkerung von NRW entsprechen, berechnet (14,56). Zur Ermittlung der exakten Anzahl von Patienten in diesem Zeitraum bedienten wir uns der jeweiligen Jahresstatistik des europäischen Porphyr-Referenzzentrums in der Düsseldorfer Universitätshautklinik. Die Inzidenzraten beider Erkrankungen wurden mit dem Poisson-Test für den Fall zweier Stichproben unter Verwendung des R-Pakets `rateratio.test` (Michael Fay, Bethesda, USA) mit der von Elder et al. berichteten Rate verglichen.

Die Prävalenz der beiden Porphyrformen wurde anschließend nach Posada de la Paz et al. berechnet, indem wir die Inzidenzrate mit der mittleren Erkrankungsdauer der jeweiligen Porphyrvariante multiplizierten (57). Da es bisher noch keine Daten zur mittleren Erkrankungsdauer der EPP oder PCT gibt, wurde zur Ermittlung dieses Wertes für beide Geschlechter das mediane Alter bei Diagnosestellung (EPP:1; PCT:51) von einer angenommenen Lebenserwartung von 78 Jahren subtrahiert. Verschiedene Veröffentlichungen legen nahe, dass die EPP und die PCT keinen signifikanten Einfluss auf die Lebenserwartung haben, sodass eine Lebenserwartung von 78 Jahren als europäischer Durchschnitt angenommen wurde (9,58,59).

Um die Konfidenzintervalle zu ermitteln, wurde für die beobachteten Fälle eine Poisson-Verteilung angenommen (Ulm 1990). Die relativen Risiken zur Entwicklung maligner Tumoren wurden, wie von Andant et al. und Kauppinen und Mustajoki beschrieben, als Quotient der unter den EPP- und PCT-Patienten beobachteten Tumorfälle und der Anzahl an Tumorfällen, die in dieser Gruppe zu erwarten sind, berechnet (60,61). Hierzu erfassten wir die in jeder 5-Jahresaltersgruppe zu erwartenden Tumorfälle auf Basis der Datenbank des epidemiologischen Krebsregisters NRW, indem die jeweils altersgruppenspezifischen mittleren Inzidenzen aus den Jahren 2006-2012 mit der Anzahl der Patientenjahre im EPP-/PCT-Kollektiv in der jeweiligen Altersgruppe multipliziert wurden.

Um auf das Geschlecht zu standardisieren, wurden die zuvor ermittelten Inzidenzraten in den jeweiligen Altersgruppen als gewichtetes Mittel aus den entsprechenden geschlechtsspezifischen Inzidenzraten berechnet.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden die nachfolgenden Formeln verwendet:

Bezeichnungen:

N	Anzahl der Porphyrie-Patienten (Exponierte in Bezug auf das relative Risiko) des Kollektivs in der untersuchten Zeitspanne von z Jahren
n_k	Anzahl der Porphyrie-Patienten des Kollektivs in der untersuchten Zeitspanne von z Jahren, in Altersgruppe k
m	Mittlere Anzahl der Einwohner in der Referenzbevölkerung in der untersuchten Zeitspanne (Einheit: in g)
x	Anzahl der Patienten je spezifischer Tumorart
y	Anzahl der erwarteten Patienten je spezifischer Tumorart
d	Mittlere Porphyrie-Erkrankungsdauer
$E_{i,k}, i=1, \dots, n_k$	Anzahl der Jahre, die sich Patient Nr. i in Altersgruppe k unter Exposition befindet
$I_{k,w}$	Mittlere jeweilige Tumor-Inzidenzrate der Frauen in Altersgruppe k
$I_{k,m}$	Mittlere jeweilige Tumorart-Inzidenzrate der Männer in Altersgruppe k
$C_{k,w}$	Mittlere Anzahl des jeweiligen Tumors unter Frauen in Altersgruppe k
$C_{k,m}$	Mittlere Anzahl des jeweiligen Tumors unter Männern in Altersgruppe k
$B_{k,w}$	Mittlere Anzahl Frauen in der Referenzbevölkerung in Altersgruppe k (Einheit: in h)
$B_{k,m}$	Mittlere Anzahl Männer in der Referenzbevölkerung in Altersgruppe k (Einheit: in h)
Π_k	Frauenanteil in der Altersgruppe k des Porphyriekollektivs
$\chi^2_{q,df}$	q -Quantil der Chi-Quadratverteilung mit df Freiheitsgraden
α	Signifikanzniveau (üblich: $\alpha = 0,05$)
k	Index der Altersgruppen
K	Anzahl der Altersgruppen

H pro wieviel Einwohner sind die Inzidenzraten angegeben?

Anmerkung: „mittlere“ bezieht sich jeweils auf die Mittel über die einbezogenen Jahreswerte

Porphyrie-Inzidenzrate I (pro g Einwohner pro Jahr)

$$I = \frac{n}{m \times z}$$

(1-α)-Konfidenzintervall für die Porphyrieinzidenzrate

$$CI_I = \left[X_{\frac{\alpha}{2}, 2 \times n}^2 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{m \times z}, X_{1 - \frac{\alpha}{2}, 2 \times (n+1)}^2 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{m \times z} \right]$$

Porphyrie-Prävalenz P (pro g Einwohner) - nur Subtypen

$$P = I \times d$$

(1-α) –Konfidenzintervall für die Porphyrie-Prävalenz - nur Subtypen

$$CI_P = CI_I \times d$$

Two-sample Poisson Test (vgl. Fay, 2010)

Bezeichne die Zufallsvariable N_1 die Anzahl der Fälle in Kollektiv 1, m_1 die

Personenjahre der entsprechenden Bevölkerung unter Risiko und $\lambda_1 = \frac{N_1}{m_1}$ die entsprechende Rate.

Bezeichne N_2 die Anzahl der Fälle in Kollektiv 2, m_2 , die Personenjahre der

entsprechenden Bevölkerung unter Risiko und $\lambda_2 = \frac{N_2}{m_2}$ die entsprechende Rate.

Bedingt auf $N_1 + N_2 = N$, folgt N_1 einer Binomialverteilung mit Parametern N und

$$\theta = \frac{m_1 \lambda_1}{m_2 \lambda_2 + m_1 \lambda_1}.$$

Der Quotient der beiden Raten $\rho = \frac{\lambda_1}{\lambda_2}$, kann dann geschrieben werden als

$$\rho = \frac{m_2 \theta}{m_1 (1 - \theta)}.$$

Das Testproblem lautet:

$$H_0: \lambda_1 = \lambda_2 \text{ vs } H_1: \lambda_1 \neq \lambda_2,$$

äquivalent zu den Testproblemen

$$\rho = 1 \text{ vs } \rho \neq 1$$

und

$$H_0: \theta = \frac{m_1}{m_1 + m_2} \text{ vs } H_1: \theta \neq \frac{m_1}{m_1 + m_2}$$

Der Test zum Niveau α ist definiert als:

$$\psi(N_{11}) = \begin{cases} 1 & \text{falls } N_{11} \notin [c_{\frac{\alpha}{2}}, c_{1-\frac{\alpha}{2}}] \\ 0 & \text{falls } N_{11} \in [c_{\frac{\alpha}{2}}, c_{1-\frac{\alpha}{2}}] \end{cases}$$

Wobei c_γ das γ -Quantil der Binomialverteilung mit Parametern N und

$$\theta = \frac{m_1 \lambda_1}{m_2 \lambda_2 + m_1 \lambda_1} \text{ ist.}$$

Relatives Risiko für die jeweilige Tumorform:

$$RR = \frac{x}{y}, \text{ wobei gilt:}$$

Erwartete Anzahl an den jeweiligen Tumorartfällen:

$$y = \sum_{k=1}^K \left[\left(\frac{I_k}{h} \right) \times \sum_{i=1}^{n_k} e_{i,k} \right]$$

Mittlere Inzidenzrate in Altersgruppe k (pro h Einwohner):

$$I_k = \pi_k \times I_{k,w} + (1 - \pi_k) \times I_{k,m}$$

Mittlere (rohe) jeweilige Tumorform-Inzidenzrate der Frauen/Männer in Altersgruppe k (pro h Einwohner):

$$I_{k,w} = \frac{C_{k,w}}{B_{k,w}}, I_{k,m} = \frac{C_{k,m}}{B_{k,m}}$$

$(1-\alpha)$ -Konfidenzintervall für das relative Risiko:

$$X \left(\alpha(2, 2 \times x)^2 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{y}, X^2_{1 - \frac{\alpha}{2.2} \times (x+1)} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{y} \right]$$

Alle Berechnungen der hier vorgelegten Arbeit erfolgten mit der Software R, Version 3.0.2 (R Core Team, 2013). Die Angaben zur Bevölkerung von NRW wurden dem

Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik NRW entnommen (<http://www.it.nrw.de>). Die Daten wurden über die Jahreswerte 2007-2012 gemittelt. Die altersgruppenspezifischen Fallzahlen der untersuchten malignen Tumoren dieser Arbeit entstammen dem Krebsregister NRW (<http://www.krebsregister.nrw.de>).

3. Resultate

3.1 Rücklauf der Fragebögen

Insgesamt erhielten wir 114 Rückmeldungen von den 220 angeschriebenen Patienten. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 51,8 % (Abb.8). Alle bis einschließlich September 2012 bei uns eingegangenen Fragebögen wurden in der Statistik berücksichtigt. Patienten, die nach zwei Monaten noch nicht geantwortet hatten, wurden bis zu dreimal telefonisch kontaktiert.

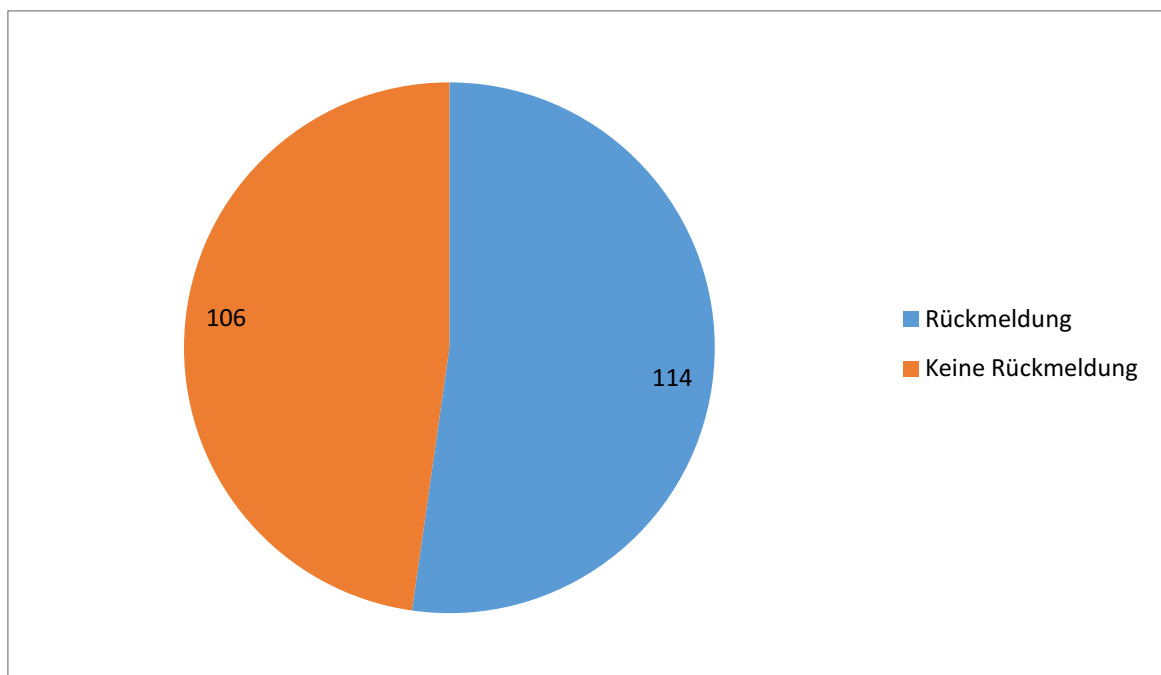


Abb.8: Anzahl der Patienten die den Fragebogen ausgefüllt und zurückgesandt haben bzw. dies nicht taten.

3.2 Patienten und Untersuchungen

Von 1970 bis Ende 2012 wurden insgesamt 3305 Patienten im Porphyriezentrum der Universitätshautklinik Düsseldorf zwecks Nachweis bzw. Ausschluss einer Porphyrie-Erkrankung klinisch und/oder laborchemisch untersucht. In einem hierzu erstellten Register wurden die jeweiligen Subtypen der Erkrankungen erfasst.

Insgesamt wurde bei 697 Patienten die Diagnose einer Porphyrie gestellt, wohingegen sie bei 2608 Patienten ausgeschlossen werden konnte (Abb.9).

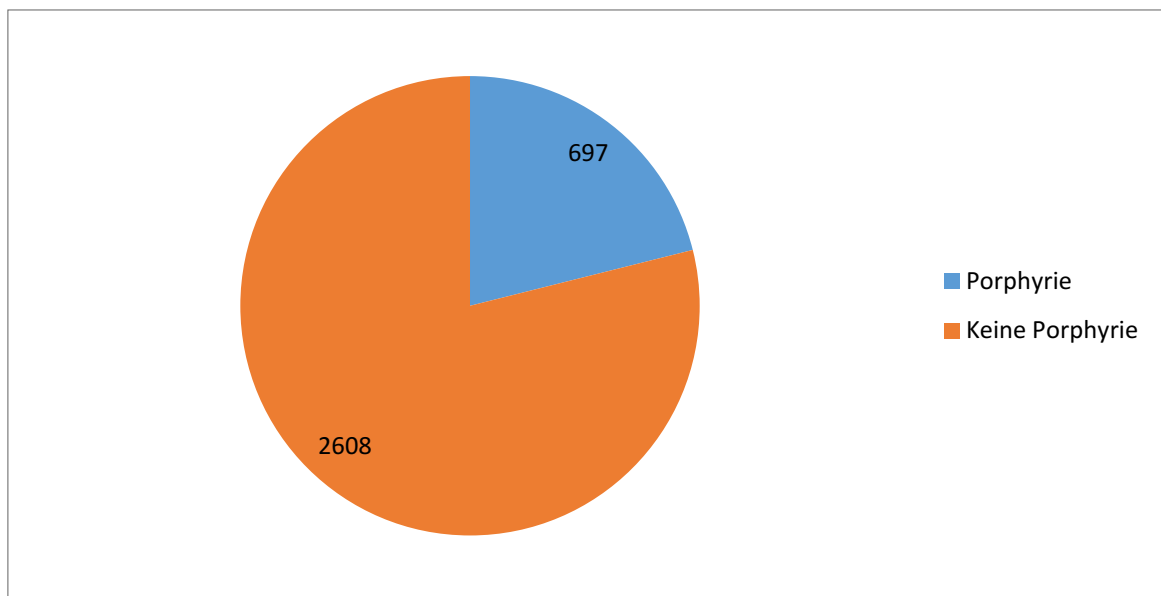


Abb.9: Anzahl an Patienten, die im Register im Zeitraum von 1970 bis 2012 erfasst wurden. Bei 697 Personen konnte eine Porphyrie diagnostiziert werden.

Von den 697 mit einer Porphyrie diagnostizierten Patienten hatten 575 eine nicht-akute Porphyrie und 122 eine akute Porphyrie (Abb.10).

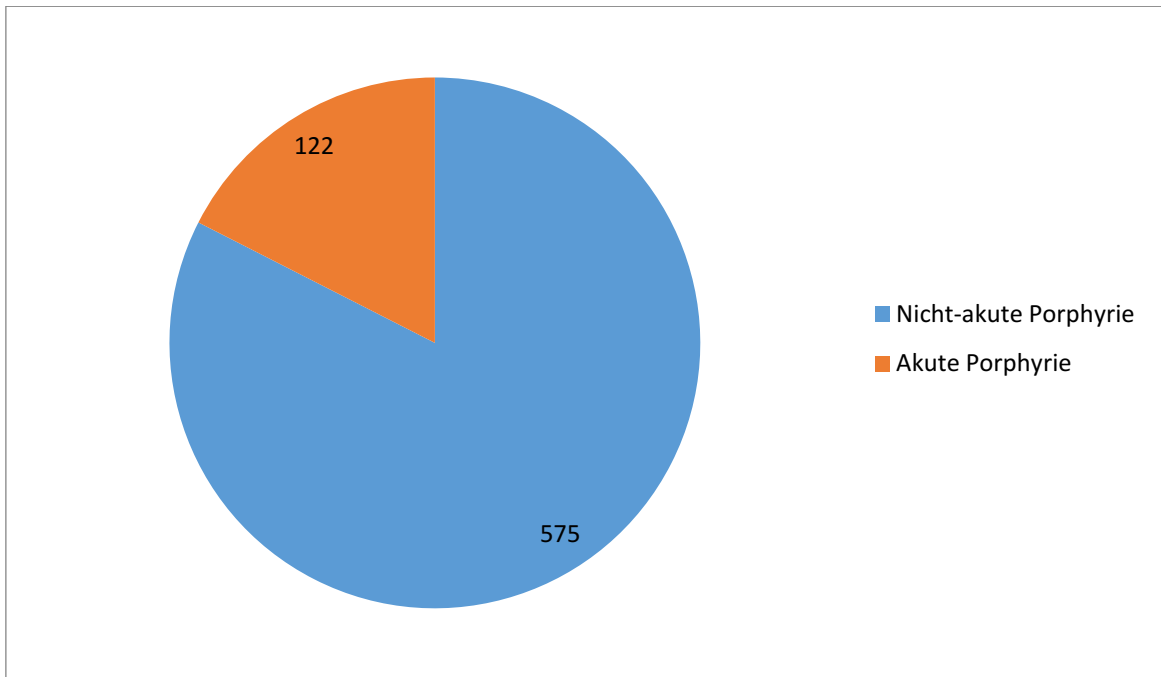


Abb.10: **Anzahl der Patienten mit nicht-akuter und akuter Porphyrie**

3.3 Verteilung der Porphyriefformen

Von den Patienten, die auf unser Anschreiben antworteten, hatten 64 eine EPP, 49 eine PCT und einer eine Pseudo-PCT (Abb.11).

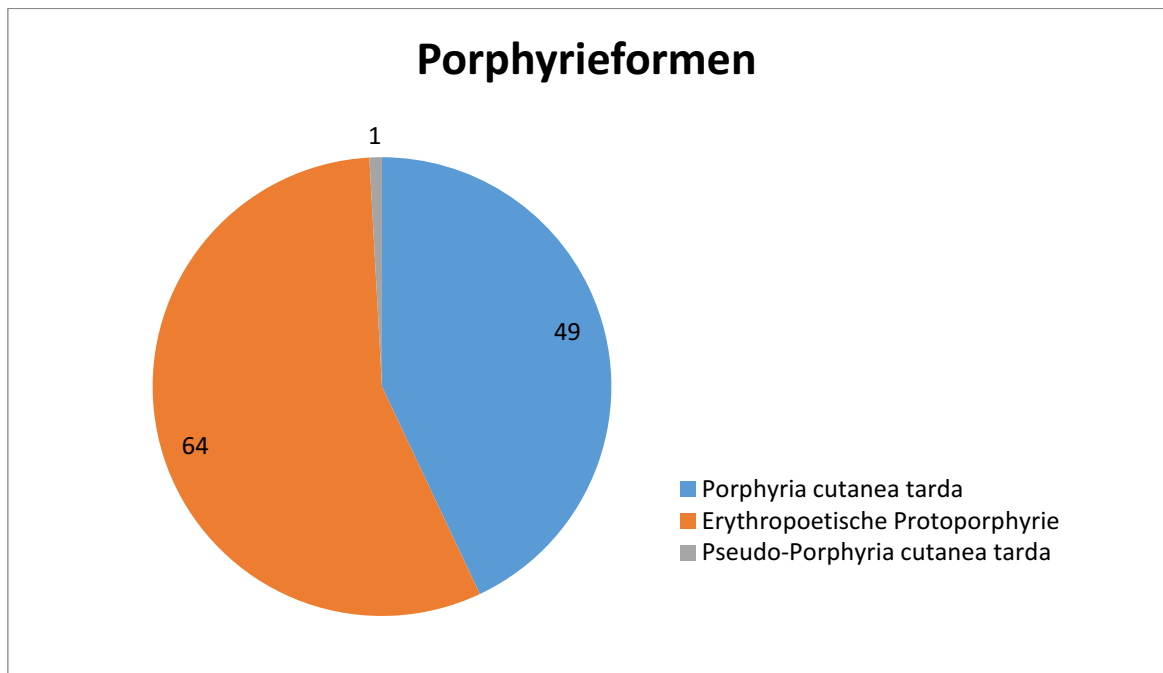


Abb.11: **Verteilung der Porphyrie-Subtypen unter den Patienten, die auf das Anschreiben geantwortet haben**

3.4 Geschlechtsverteilung

Die 114 Patienten der Studienkohorte setzten sich aus 68 Frauen und 44 Männern zusammen. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,5:1. Zwei Befragte machten keine Angabe zu ihrem Geschlecht. Betrachtet man die Relation der Geschlechter auf die zwei Entitäten EPP und PCT bezogen, so fanden sich bei den an EPP erkrankten Patienten 39 Frauen und 24 Männer, wobei einer der Befragten aus dieser Gruppe keine Angaben zum Geschlecht machte.

Unter den PCT-Patienten befanden sich 28 Frauen und 20 Männer; auch hier erhielten wir von einem der Befragten keine Angabe zum Geschlecht. Bei dem an Pseudo-PCT erkrankten Patienten handelte es sich um eine Frau (Abb. 12). Somit liegt das Verhältnis von Frauen und Männern innerhalb der EPP- und PCT-Subgruppen ebenfalls bei 1,5:1.

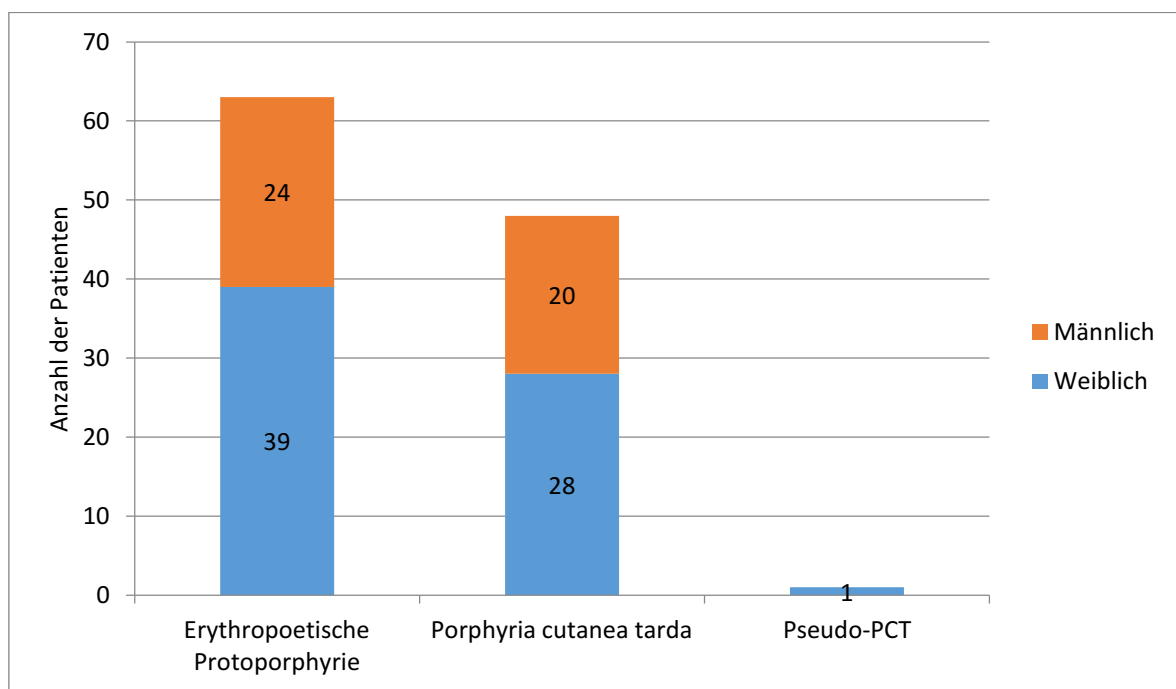


Abb.12: Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Porphyrie-Subtypen

3.5 Altersverteilung

Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung jünger als 18 Jahre. 13 Patienten waren zwischen 18 und 30 Jahren alt (Gruppe 1), 30 zwischen 31 und 50 Jahren

(Gruppe 2), 47 zwischen 51 und 70 Jahren (Gruppe 3) und 19 älter als 70 Jahre (Gruppe 4, Abb.13). Zwei Patienten machten keine Angabe zu ihrem Alter.

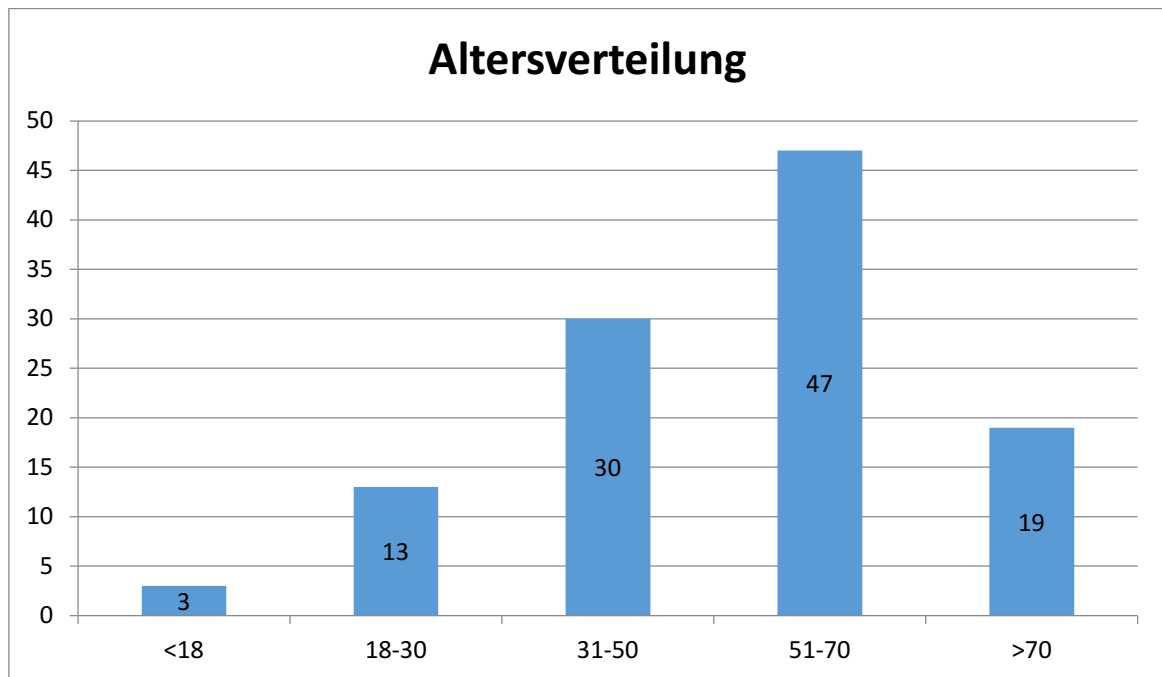


Abb.13: **Altersverteilung der Studiengruppe**

Geschlechtsverteilung in den jeweiligen Altersgruppen

In der Gruppe der unter 18-Jährigen fanden sich zwei Jungen und ein Mädchen. Die Gruppe der 18 bis 30-Jährigen umfasste vier Männer und neun Frauen, die der 31 bis 50-Jährigen 13 Männer und 17 Frauen, die der 51 bis 70-Jährigen 14 Männer und 32 Frauen und die Gruppe der älter als 70-Jährigen zehn Männer und neun Frauen (Abb.14).

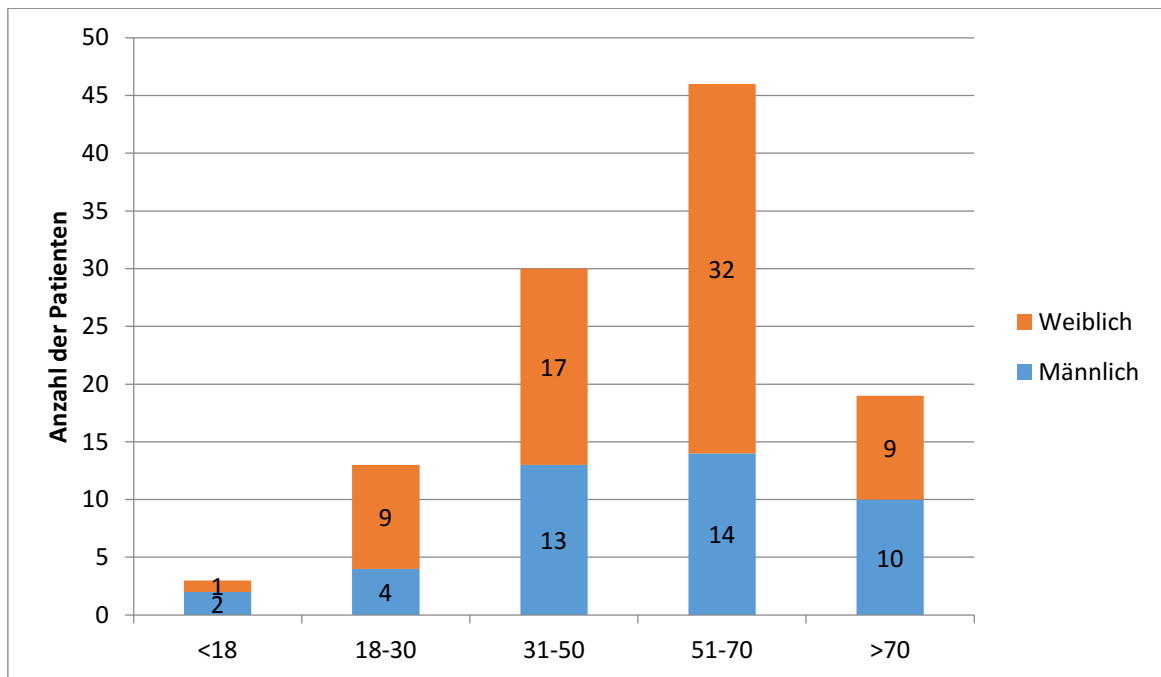


Abb.14: **Geschlechtsverteilung innerhalb der verschiedenen Altersgruppen**

Betrachtet man das Vorkommen der EPP und PCT in den jeweiligen Altersgruppen, so ist erstere in der Gruppe der 31 bis 50-Jährigen am häufigsten vertreten, die PCT in der Gruppe der 51 bis 70-Jährigen (Abb. 15).

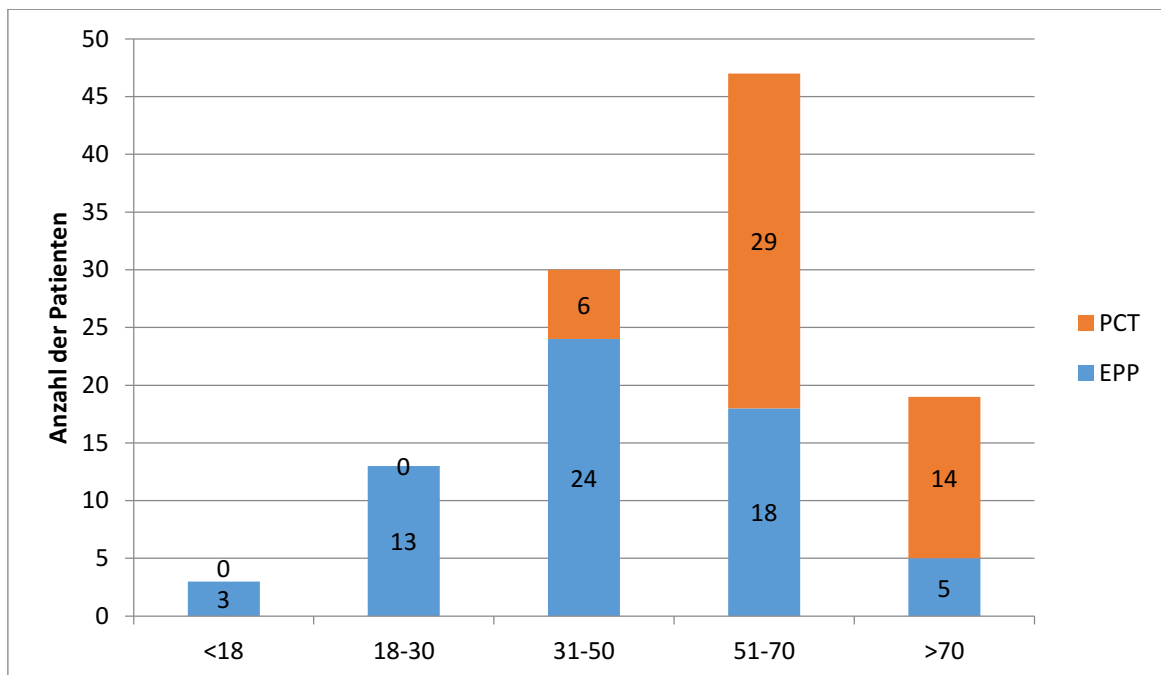


Abb.15: **Verteilung der EPP- und PCT-Patienten innerhalb der jeweiligen Altersgruppen auf die verschiedenen Altersgruppen. Der Pseudo-PCT Patient ist in der Gruppe der PCT miterfasst.**

3.6 Begleiterkrankungen

58 Patienten wiesen über die Porphyrrie hinaus mindestens eine weitere Erkrankung auf, was einem Anteil von 50,8% entspricht (Abb. 16).



Abb.16: **Porphyrie-Patienten mit Begleiterkrankungen**

Insgesamt 34 dieser Patienten (29,8%) hatten eine tumoröse Begleiterkrankung, 24 unter ihnen eine nicht-tumoröse (21%) (Abb. 17).

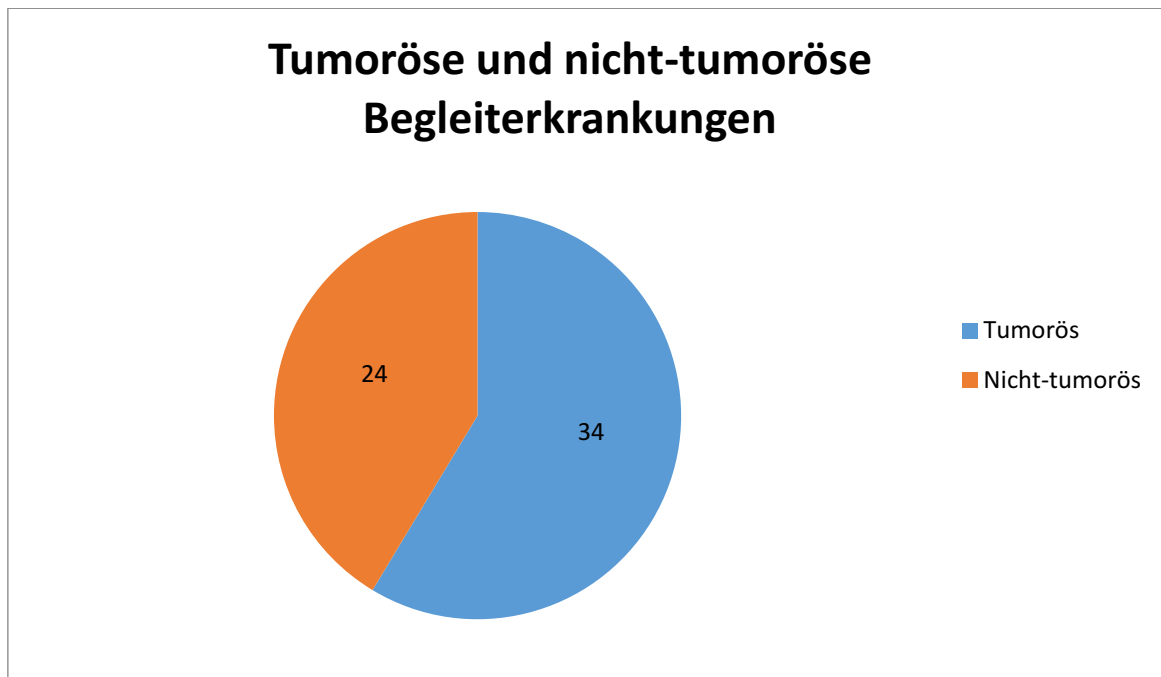


Abb.17: **Porphyrie-Patienten mit tumorösen und nicht-tumorösen Begleiterkrankungen**

3.7 Tumoren als Begleiterkrankungen

Die Frage, ob jemals gut-oder bösartige Geschwülste bzw. Tumoren diagnostiziert worden seien, wurde von 34 Patienten mit ja und von 77 mit nein beantwortet. Drei Patienten antworteten nicht auf diese Frage. Obwohl zwei der Patienten die Frage nach Tumoren mit nein beantworteten, gaben sie dann im weiteren Verlauf des Fragebogens an, doch an einem Tumor erkrankt gewesen zu sein. Die 34 Patienten, die über Tumoren berichteten, wiesen insgesamt mehr als 45 Tumoren auf. Hierunter waren 23 benigne und 18 maligne Tumoren; bei den übrigen vier war die Dignität nicht klar (Abb.18).

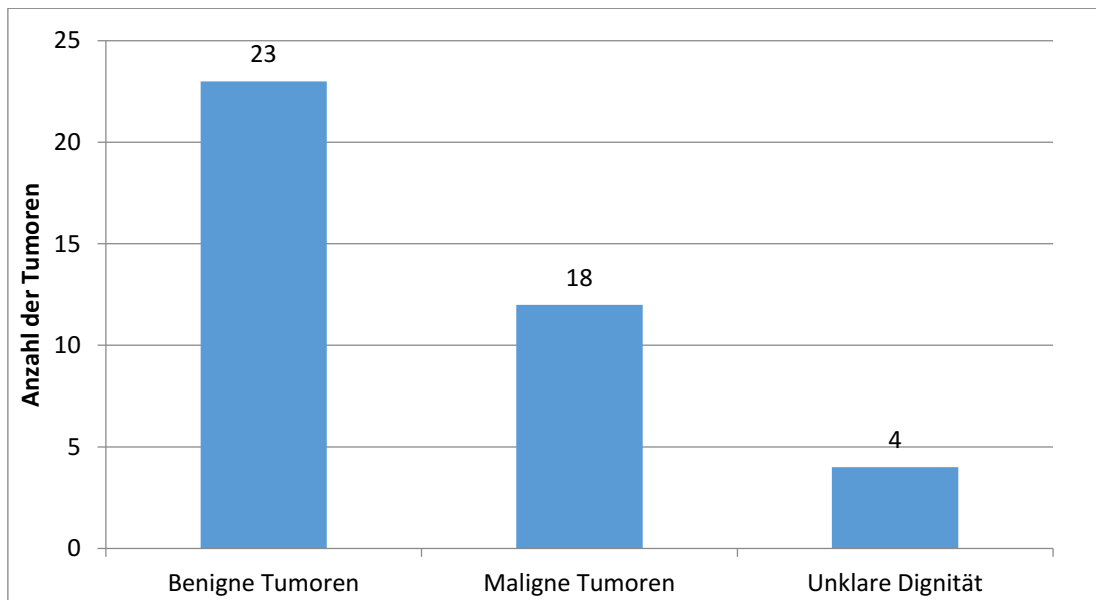


Abb.18: **Dignität der Tumoren in unserer Kohorte**

Unter Berücksichtigung der beiden Patienten, die die Frage nach Tumoren verneinten, aber im weiteren Verlauf des Fragebogens dann doch über Tumoren berichteten, wiesen somit insgesamt 36 Patienten einen Tumor auf. Hiervon hatten 21 Patienten einen benignen, die übrigen 15 Patienten einen malignen Tumor. Zwei Patienten gaben an, sowohl an gut- als auch bösartigen Tumoren zu leiden. Ein Patient wies zwei maligne, ein weiterer drei maligne Tumoren auf; bei einer Patientin ließen sich drei verschiedene gutartige Tumoren eruieren. Unter den Verwandten ersten Grades waren 42 Personen mit malignen Tumoren, zwei mit benignen und 10 mit Tumoren unklarer Dignität (Abb. 19).

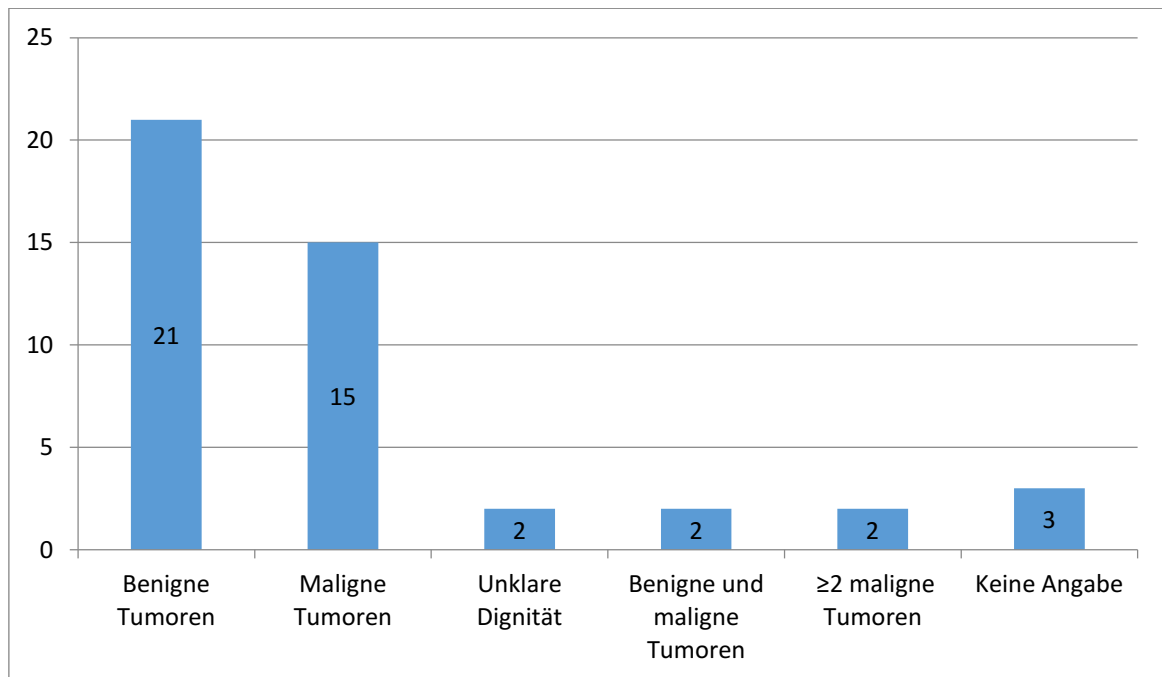


Abb.19: **Patienten mit malignen und benignen Tumoren**

3.7.1. Tumoren bei erythropoetischer Protoporphyrrie

3.7.1.1 Maligne Hauttumoren

Drei Patienten berichteten über Basalzellkarzinome (BCCs), weitere drei über ein malignes Melanom (MM). Des Weiteren hatten vier Patienten eine positive Familienanamnese bezüglich maligner Hauttumoren (Tabelle 9).

Patient	Positive Eigenanamnese	Positive Familienanamnese bzgl. Hauttumoren	Positive Familienanamnese bzgl. anderer Tumoren
SEA62	BCC, MM	Nein	Unklar
VOH39	BCC	Nein	Nein
WAM37	BCC	Nein	Mutter und Vater mit Darmkrebs
DRB59	MM	Nein	Nein
ENM69	MM	Nein	Nein
STD64		Mutter mit BCC	
GRS78		Vater und Schwester mit BCC	
ADM60		Tochter mit MM	
HAC64		Vater mit Hautkrebs	

Tabelle 9: **Übersicht über das Auftreten von Hautkrebs bei EPP-Patienten und Familienmitgliedern 1.Grades.**BCC - Basalzellkarzinom; MM - Malignes Melanom

3.7.1.2 Gynäkologische Tumoren

Acht Individuen hatten Neoplasien, die fast ausschließlich bei Frauen auftreten. Hierunter waren vier benigne Mammatumoren, drei Uterusleiomyome und ein benigner Ovarialtumor. Des Weiteren wiesen vier Frauen eine positive Familienanamnese bezüglich maligner Tumoren auf. Bei zweien war ein Mammakarzinom der Mütter bekannt, ein Uteruskarzinom bei einer weiteren Mutter und ein in situ-Karzinom der Zervix bei einer Schwester.

Mit Ausnahme der Patientin mit dem Ovarialtumor (Individuum KRA88 in Tabelle 10) wurde die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva von allen Befragten verneint.

Patientin	Positive Eigenanamnese	Positive Familienanamnese	Hormonelle Kontrazeptiva
WAM37	Benigner Mammatumor	Beide Elternteile Darmkrebs	Nein
FII64	Benigner Mammatumor	Mutter mit Brustkrebs	Nein
FLM51	Benigner Mammatumor	Mutter Pankreas- krebs, Vater Magenkrebs, Schwester Darmkrebs	Nein
PRP61	Benigner Mammatumor	Angegeben mit „ja“	Nein
REM56	Uterusmyom	Nein	Nein
DRB59	Uterusmyom	Nein	Nein
JAR63	Uterusmyom	Mutter mit Brustkrebs	Nein
KRA88	Gutartiger Eierstocktumor	Nein	Hormonspirale
PRH51		Mutter mit Uteruskarzinom	Nein
PEE55		Schwester mit in situ-Karzinom der Zervix	Nein

Tabelle 10: Erythropoetische Protoporphyrrie: Patientinnen mit fast ausschließlich bei Frauen auftretenden Tumorentitäten

3.7.1.3 Sonstige Tumoren

Über die zuvor beschriebenen Tumoren hinaus fanden sich bei den EPP-Patienten ein Non-Hodgkin-Lymphom, ein Nebenschilddrüsenadenom, ein Lipom, ein Atherom, ein nicht näher bezeichneter Kopf- und Schilddrüsentumor sowie eine unklare Raumforderung im Bereich der Milz. Auch deren Verwandte 1. Grades wiesen

zahlreiche benigne und maligne Tumoren auf (Tabelle 11). Auf eine erneute Listung der zuvor bereits in den Tabellen 9 und 10 dargestellten Tumoren wurde verzichtet.

Patient	Positive Eigenanamnese	Positive Familienanamnese
BER73	Nicht näher bezeichneter Tumor in der Schilddrüse	Mutter mit nicht näher bezeichneten Schilddrüsentumor
GLC74	Gutartiger Kopftumor	Mutter mit Lungenkrebs
GRS78	Zwei Atherome	Vater und Schwester BCC
LOH40	Nebenschilddrüsenadenom	
MÜD88	Unklare Milzraumforderung	
MÜL51	Non-Hodgkin-Lymphom	
SCP76	Lipome	
HEL94		Mutter mit Ohrspeicheldrüsenkrebs
ZES65		Sohn mit Morbus Hodgkin
BÖS71		Gutartiger Hirntumor
FIW33		Bruder mit Magenkrebs
FOB60		Vater mit Pankreas-und Leberkrebs
GRK56		Beide Elternteile Darmkrebs
HAC64		Mutter Brustkrebs, Vater Prostata-und Hautkrebs
KEH89		Mutter mit gutartigen Uterustumor
KET59		Vater Prostatakrebs
KRB62		Mutter Darm-und Brustkrebs, Lebermetastasen, Vater mit Pleurakarzinose
KRD58		Mutter Brustkrebs, Vater Prostatakrebs
PRH51		Mutter Gebärmutterkrebs, Vater Pankreaskrebs
RIM48		Mutter Darmkrebs
SCH69		Mutter Darmkrebs
SCP76		Mutter kleinzelliges Bronchialkarzinom

Tabelle 11: Sonstige Tumoren bei Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrrie und deren Verwandten 1. Grades.

3.7.2 Tumoren bei Porphyria cutanea tarda

3.7.2.1 Maligne Hauttumoren

Vier Patienten hatten BCCs, zwei ein MM und ein Patient hatte ein Plattenepithelkarzinom. Drei Patienten wiesen epitheliale Präkanzerosen in Form von aktinischen Keratosen auf (Tabelle 12).

Patient	Positive Eigenanamnese	Positive Familienanamnese bzgl. Hauttumoren	Positive Familienanamnese bzgl. anderer Tumoren
WIC65 JUB29 GOE31 NER41	BCC BCC BCC Malignes Melanom	Vater Hautkrebs	Vater Darmkrebs Nein Nein Mutter Pankreaskrebs, Bruder Hodenkrebs Nein
GÖH45	BCC Malignes Melanom Plattenepithelkarzinom Aktinische Keratose		
SAK50	Aktinische Keratose		Vater Lungenkrebs
MIB43 LUM58	Aktinische Keratose	Bruder Hautkrebs	Mutter Darmkrebs

Tabelle 12: **Maligne Hauttumoren und epitheliale Präkanzerosen bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda und deren Verwandten 1.Grades. BCC - Basalzellkarzinom; MM - Malignes Melanom**

3.7.2.2 Sonstige Tumoren

Über die zuvor genannten kutanen Neoplasien und Präkanzerosen hinaus fanden sich bei den Patienten mit PCT und deren Verwandten 1. Grades weitere benigne und maligne Tumoren, insbesondere des Intestinaltrakts. Des Weiteren wurden ein bösartiger Lebertumor, eine Leukämie, ein Larynx-, Zungen-, Lungen-, Prostata-, Hoden- und Pankreaskarzinom sowie zwei Hirntumoren unklarer Dignität, ein Lipom, und ein Uterusmyom genannt (Tabelle 13).

Patient	Positive Eigenanamnese	Positive Familienanamnese
BELL GAC63 JOL46 MEM42 SCA27 MIB43	Bösartiger Lebertumor Leukämie Lipom Larynxkarzinom Darmkrebs Darmpolypen, Nebennierenadenom, Uterusmyom	Mutter Darmkrebs
KNH39		Vater Lungenkarzinom, Mutter Hirntumor
MEM42		Mutter Zungenkrebs, Vater Prostatakarzinom
RURO39 SAK50		Mutter Darmkrebs Vater Lungen- und Hirntumor
NER41		Bruder Hodenkarzinom, Mutter Pankreaskarzinom, Vater Hautkrebs
WIC65		Vater Darmkrebs

Tabelle 13: Sonstige Tumoren bei PCT-Patienten und deren Verwandten 1. Grades.

3.8 Altersverteilung der von einem malignen Tumor Betroffenen

Keiner der Patienten jünger als 18 Jahre und zwischen 18 und 30 Jahren alt wies einen malignen Tumor auf. Hingegen fanden sich vier maligne Neoplasien in der Gruppe der Patienten zwischen 31 und 50 Jahren, drei unter den Patienten zwischen 51 und 70 Jahren und sieben bei den über 70-Jährigen (Abb. 20). Ein Patient mit einem bösartigen Lebertumor ließ sich keiner Altersgruppe zuordnen, da er hierzu keine Angaben gemacht hatte.

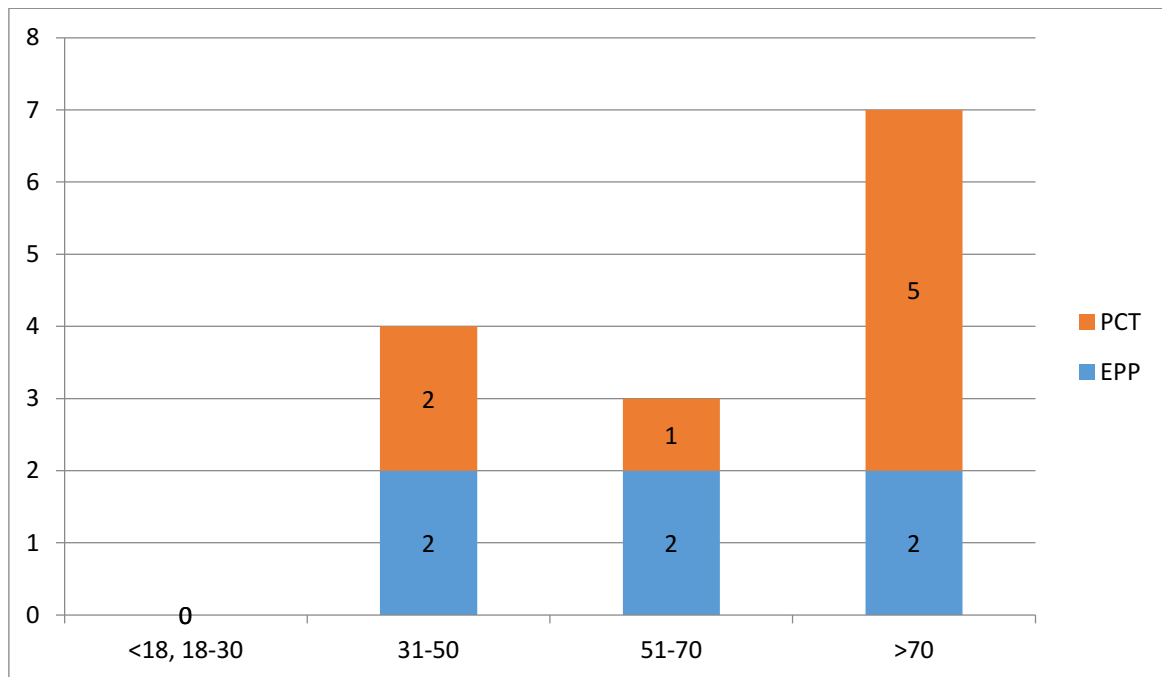


Abb.20: Altersverteilung der von malignen Tumoren Betroffenen bei Patienten mit PCT und EPP.

3.9 Nicht-tumoröse Begleiterkrankungen

3.9.1 Dermatologische nicht-tumoröse Begleiterkrankungen

24 Patienten hatten neben der Porphyrie eine weitere, nicht-tumoröse Erkrankung, was einem Anteil von 21% entspricht (Abbildung 17).

Unter den dermatologischen Begleiterkrankungen finden sich ein atopisches Ekzem, eine Vitiligo, eine Sarkoidose, eine limitierte systemische Sklerodermie und ein kutaner Lupus erythematodes (Tabelle 14).

Patient	Begleiterkrankung	Porphyrie
DRB59	Atopisches Ekzem	EPP
GRK56	Vitiligo	EPP
STE45	Sarkoidose und Kutaner Lupus erythematodes	PCT
KAM43	Limitierte systemische Sklerodermie	PCT

Tabelle 14: Dermatologische nicht-tumoröse Begleiterkrankungen der EPP- und PCT-Patienten in dieser Studie.

3.9.2 Nicht-dermatologische nicht-tumoröse Begleiterkrankungen

Das Spektrum der nicht-dermatologischen nicht tumorösen Erkrankungen der Porphyrie-Patienten war größer als das der dermatologischen. Es beinhaltete eine allergische Rhinitis, ein Asthma bronchiale, eine Hashimoto-Thyroiditis, einen Morbus Crohn, eine Colitis ulcerosa, eine Epilepsie, ein Restless-Leg-Syndrom, einen Diabetes mellitus, eine Doppelniere, eine Ureterduplikation, eine Hämaturie, eine Schlafapnoe, eine Gastritis, eine Skoliose, eine geistige Behinderung, eine Gicht, eine Niereninsuffizienz, Zystennieren, einen Morbus Parkinson, eine Polyneuropathie, eine koronare Herzkrankheit, eine Niereninsuffizienz, einen Leberparenchymschaden und eine knotige Struma. Die EPP-Patienten wiesen mehr Komorbiditäten auf als die PCT-Patienten (15 versus 9) (Tabelle 15).

Patient	Begleiterkrankung	Porphyrie
KRM64	Allergische Rhinitis	EPP
BEH44	Allergische Rhinitis und Asthma bronchiale	EPP
BER73	Hashimoto-Thyroiditis	EPP
GLC74	Morbus Crohn	EPP
ROD50	Colitis ulcerosa	PCT
KRA88	Epilepsie	EPP
KRB62	Restless-Leg-Syndrom	EPP
ORA44	Diabetes	PCT
LUM58	Doppelniere und Ureter duplex	PCT
	Hämaturie	
	Schlafapnoe	
	Gastritis	
KRJ91	Skoliose	EPP
KRF89	Geistige Behinderung	EPP
AMD64	Gicht	EPP
GLH48	Niereninsuffizienz	PCT
GÖH45	Zystennieren	Pseudo-PCT
LOH40	Parkinson, Polyneuropathie, KHK, Niereninsuffizienz	EPP
	Leberparenchymschaden, Knotenstruma,	

Tabelle 15: Nicht-dermatologische nicht-tumoröse Begleiterkrankungen der EPP- und PCT-Patienten in dieser Studie.

3.10 Epidemiologie der Porphyrien in dieser Studie

3.10.1 Inzidenz der Porphyrien

Auf Basis der in unserer Studie ausgewerteten Daten beträgt die Inzidenz der EPP für den Zeitraum von 2007 bis 2009 in NRW 0,09 pro Million Einwohner pro Jahr

(95% CI: 0,03 - 0,22). Die Inzidenz für die PCT im selben Zeitraum liegt in NRW bei 0,13 pro Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,05 - 0,27).

3.10.2 Prävalenz der Porphyrien

Die Prävalenz der EPP für den Zeitraum von 2007 bis 2009 in NRW liegt geschätzt bei 7,15 pro Million Einwohner (95% CI: 2,32 - 16,68). Die Prävalenz für die PCT im selben Zeitraum beläuft sich in NRW geschätzt auf 3,51 pro Million Einwohner (95% CI: 1,41 - 7,23).

3.10.3 Relatives Risiko für Tumoren bei den Porphyrien

Wir berechneten das jeweilige relative Risiko für das Auftreten eines BCCs und eines MMs bei Patienten mit EPP und PCT, für die Manifestation eines Non-Hodgkin Lymphoms bei Patienten mit EPP und die eines primären Leberkarzinoms bei Patienten mit PCT in NRW.

Bei der EPP fand sich ein etwa siebenfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MMs (relatives Risiko: 6,91; 95% CI: 1,43 – 20,20) und ein etwa dreieinhalbfach erhöhtes Risiko für ein Non-Hodgkin Lymphom (relatives Risiko: 3,53; 95% CI: 0,09-19,67).

Bei der PCT besteht ein etwa fünffach erhöhtes Risiko für die Manifestation eines MMs (relatives Risiko: 4,65; 95% CI: 0,56-16,79) und ein etwa viereinhalbfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines primären Leberkarzinoms (relatives Risiko: 4,37; 95% CI: 0,11-24,34).

Bei der EPP und PCT fand sich ein relatives Risiko für die Entstehung eines BCCs, das kleiner als eins war (EPP: relatives Risiko: 0,8; 95% CI: 0,17-2,38; PCT: relatives Risiko: 0,89; 95% CI: 0,29-2,08).

4. Diskussion

4.1 Epidemiologie der Porphyrien

Umfassende epidemiologische Untersuchungen großer Bevölkerungsgruppen mit seltenen Erkrankungen wurden nur in wenigen Ländern durchgeführt. Obwohl bis zum heutigen Zeitpunkt über 6000 Erkrankungen als selten eingestuft werden, basieren Informationen über deren Prävalenzen und Inzidenzen meist nur auf Schätzungen (57).

Strukturierte epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz, Inzidenz, Geschlechts- und Altersverteilung von Porphyr-Erkrankungen wurden unseres Wissens nach bisher unter anderem in Schweden, Finnland, Großbritannien, den Niederlanden und in Südafrika durchgeführt. Jedoch gibt es weder aus Deutschland, noch aus anderen Ländern Daten zum Auftreten von Tumorerkrankungen und deren Häufigkeit bei den nicht-akuten Porphyrien.

Weltweit werden diese seltenen Stoffwechselerkrankungen in der Regel in spezialisierten Zentren behandelt. Innerhalb Europas und der USA sind diese im Europäischen Porphyr-Netzwerk („European Porphyria Network“; EPNET) und im amerikanischen Porphyr-Konsortium („Porphyrias Consortium“; PC) organisiert und miteinander vernetzt (62,63). Einer der Vorteile bei der Analyse von Daten aus Porphyriezentren wie dem Porphyr-Zentrum der Universitätshautklinik Düsseldorf liegt darin, dass Patienten mit dieser seltenen Erkrankung in einem Register kontinuierlich und regelmäßig erfasst werden können. So wurden die hier vorgelegten Ergebnisse auf Grundlage dieses von Herrn Professor Dr. med. Jorge Frank und Herrn Dr. med. Norbert J. Neumann initiierten Registers erstellt, das die von allen früheren Leitern und Mitarbeitern des Zentrums generierten Daten bündelt.

Die hier vorgelegte Arbeit untersucht im Gegensatz zu epidemiologischen Studien zur Häufigkeit einzelner Tumorentitäten in der Allgemeinbevölkerung eine Kohorte mit einer seltenen Stoffwechselerkrankung in Hinblick auf das Auftreten von Tumoren und nicht-tumorösen Begleiterkrankungen. So könnte ein gehäuftes Auftreten bestimmter Tumorentitäten innerhalb dieser Patientengruppe und deren Verwandten 1. Grades Hinweise auf eine Assoziation zwischen der jeweiligen Porphyrform und einem spezifischen Tumor geben.

Häufigkeitsverteilung der Porphyrien

Wir konnten die Angaben von 64 Patienten mit einer EPP und 49 Patienten mit einer PCT sowie einem Patienten mit einer Pseudoporphyrie auswerten. Somit reflektiert die EPP in dieser Einzelzentrumsstudie den häufigsten Subtyp der nicht-akuten Porphyrien, obwohl die PCT normalerweise die häufigste Porphyriefform weltweit ist (64). Allerdings ist die EPP die häufigste Porphyrie-Form in der Kindheit und weist eine hohe Dunkelziffer bezüglich nicht gestellter Diagnosen auf (65). Zudem bestehen regionale Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz einzelner Subtypen (56).

Zur Pseudoporphyrie gibt es zumeist nur Fallberichte, was an der Seltenheit der Erkrankung und der schwierigen Diagnosestellung liegt (66,67,68,69). Da wir im Rahmen unserer Untersuchungen nur einen Patienten auswerten konnten, lässt sich keine fundierte Aussage zur Häufigkeitsverteilung dieser Porphyrie treffen, sondern lediglich folgern, dass sie eine sehr seltene Entität darstellt.

Inzidenzen und Prävalenzen der Porphyrien in NRW

Von 2007 bis 2009 betrug die Inzidenz der EPP in NRW 0,09 pro 1 Million pro Jahr (95% CI: 0,03-0,22). Elder et al. untersuchten in verschiedenen europäischen Ländern im selben Zeitraum die Prävalenz und Inzidenz der AIP, Porphyria variegata und EPP, hierunter Finnland, Frankreich, Irland, Nordirland, Italien, die Niederlanden, Norwegen, Polen, Schweden, Schweiz und Großbritannien (56). Die für diese Länder in ihrer Gesamtheit berechnete Inzidenz der EPP betrug 0,12 (95% CI: 0,10-0,15) und kommt somit der unseren sehr nahe. Ungeachtet einzelner Abweichungen wie im Fall von Norwegen (Inzidenz von 0,36; 95% CI: 0,11-0,83) lässt sich ableiten, dass die Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland etwa gleich groß wie in den zuvor genannten Ländern ist. In Übereinstimmung hiermit konnte ein vergleichender Fay-Test zum Niveau 5% keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Inzidenzraten aufzeigen (p-Wert: 0,7981; Quotient der Inzidenzraten: 0,79, 95% CI: 0,25-1,9). Der Unterschied in den Grenzen des Konfidenzintervalls im Vergleich zu Elder et al. basiert auf der unterschiedlichen Referenzbevölkerung für die europäischen Länder.

Die Berechnung der Prävalenz in unserer Kohorte erfolgte analog dem Vorgehen von Elder et al. und Posada de la Paz et al. durch Multiplikation der Inzidenzrate mit der

mittleren Erkrankungsdauer (56,57). Zur Schätzung der letztgenannten Variable wurde von der mittleren Lebenserwartung der EPP (78 Jahre) das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn abgezogen. Die Prävalenz der EPP in unserer Kohorte beträgt demnach 7,15 pro 1 Million Einwohner (95% CI: 2,32-16,68). Im Vergleich dazu wurde die Prävalenz von Elder et al. für die Gruppe der zuvor genannten europäischen Länder auf 9,2 pro 1 Million Einwohner (95% CI: 7,7-11,6) geschätzt. Somit weist NRW im Vergleich eine geringere Prävalenz für die EPP auf. Besonders deutlich ist der Unterschied zu Norwegen (Prävalenz von 27,7; 95% CI: 8,5–63,9), der Schweiz (Prävalenz von 27,0; 95% CI: (11,6–53,1) und Großbritannien (Prävalenz von 25,4; 95% CI: 18,5–30,0). Ein entscheidender Grund hierfür könnte die schwankende Häufigkeit des in der Einleitung erwähnten hypomorphen FECH-Allels IVS3-48C sein. Die Allel-Frequenz dieser intronischen Variante variiert von 1% in Italien und in der nord-und westafrikanischen Bevölkerung bis zu 8% in Schweden und 11% in Frankreich (70,71,72).

Die Inzidenz der PCT in der Zeit von 2007 bis 2009 in NRW liegt bei 0,13 pro 1 Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 0,05-0,27), die Prävalenz bei 3,51 pro 1 Million Einwohner pro Jahr (95% CI: 1,41-7,23). Einen vergleichenden Fay-Test zum Niveau 0,05 konnten wir für diese Erkrankung jedoch nicht durchführen, da es unseres Wissens nach zur Zeit keine Veröffentlichungen zur Inzidenzrate der PCT in anderen Ländern gibt, die in Analogie zu den von uns durchgeführten Berechnungen durchgeführt worden sind. Die von uns für NRW berechnete Prävalenz kommt der in Großbritannien von 0,2-0,5 sehr nahe (16). In Norwegen und den Vereinigten Staaten von Amerika liegt sie bei 1 bzw. 4 (4,15), wohingegen aus Schweden und Tschechien Prävalenzen von 10 bzw. 20 pro 100.000 Einwohnern berichtet worden sind (4). Offensichtliche Gründe für diese zum Teil großen Unterschiede liegen nicht auf der Hand. Möglich wäre jedoch, dass internationale Unterschiede in der Häufigkeit von Hepatitis C-Virusinfektionen hierzu beitragen (73,74).

4.2 Erythropoetische Protoporphyrurie

4.2.1 Altersverteilung

Obwohl sich die Erkrankung üblicherweise im Kleinkind- und Kindesalter erstmalig manifestiert, wird bei vielen Betroffenen - wie auch bei den durch uns untersuchten erwachsenen Patienten - die Erkrankung oftmals erst nach 15-25 Jahren

diagnostiziert. Dies wird auch durch die Altersverteilung der EPP-Patienten in unserer Kohorte reflektiert und erschwert eine Aussage zur tatsächlichen Altersverteilung erheblich. Unsere Ergebnisse unterstreichen somit die Daten anderer Gruppen, die über eine verzögerte Diagnosestellung bei dieser Erkrankung berichteten (75). In unserer Kohorte wurde die Diagnose EPP zumeist zwei bis zehn Jahre nach Beginn der Symptome gestellt, wobei diejenigen, die nach 1990 geboren wurden, in der Regel bereits in der Kindheit diagnostiziert wurden. Dies könnte einerseits darauf hinweisen, dass die Erkrankung in zunehmendem Maße in der Differentialdiagnose der behandelnden Ärzte berücksichtigt wird, andererseits aber auch darauf, dass die Patienten selbst bzw. deren Angehörige durch eigene Recherchen, beispielsweise im Internet, auf die EPP aufmerksam werden.

4.2.2 Geschlechtsverteilung

In der von uns untersuchten Kohorte bestand ein Verhältnis von 1,5:1 zwischen Frauen und Männern, und somit ein gering ausgeprägtes Überwiegen weiblicher Betroffener. Jedoch ist dieses Ergebnis schwer einzuordnen, da es eine Studie zu einer seltenen Erkrankung war und darüber hinaus auch die erste ihrer Art in Deutschland.

Frühere Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während sowohl Chantorn und Lecha (43,48), als auch Cox et al. (76,77) und Schmitt et al. (71) fanden, dass mehr männliche Individuen von der EPP betroffen waren, zeigte sich in den Untersuchungen von Whatley et al. (42), Puy et al. (9) ein ausgeglichenes Verhältnis von betroffenen Männern und Frauen. Holme et al. hingegen fanden in Analogie zu unseren Resultaten ein Überwiegen weiblicher Betroffener (78).

Somit erlauben weder unsere Studie, noch die früheren Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zum jetzigen Zeitpunkt eine eindeutige Aussage zu einer etwaigen Geschlechtspräferenz bei der EPP.

4.2.3 Tumoren in Assoziation mit der erythropoetischen Protoporphyrrie

Die einzige bisher bekannte Assoziation zwischen der EPP und dem Auftreten von Tumorerkrankungen ist die zwischen der spätmanifesten oder auch als „late onset“ EPP bezeichneten Variante und einer myeloproliferativen bzw. myelodysplastischen

Erkrankung (39). Bei diesen Patienten manifestiert sich die Erkrankung nicht im Kindesalter, sondern üblicherweise ab dem 40. Lebensjahr. Der pathogenetische Zusammenhang ist in der Lokalisation des *FECH*-Gens auf Chromosom 18q21 zu sehen, wie in Kapitel 1.4.4 ausgeführt. In chromosomaler Nähe zum *FECH*-Gen befinden sich verschiedene andere Gene, deren Mutation zu einer myeloproliferativen Erkrankung oder einem myelodysplastischen Syndrom führen können. Bei diesen Mutationen handelt es sich zumeist um spontane somatische Veränderungen innerhalb größerer genetischer Regionen, in der Regel Chromosomenbrüche oder -translokationen. Sie betreffen üblicherweise lediglich Blutzellen bzw. deren Vorläufer im Knochenmark. Diese chromosomalen Veränderungen umfassen somit nicht nur die für die jeweilige Tumorerkrankung der blutbildenden Zellen des Knochenmarks verantwortlichen Gene, sondern auch das benachbarte *FECH*-Gen. Dies führt zu den klinischen Symptomen der EPP im Erwachsenenalter, insbesondere zu plötzlich einsetzender und bis dahin nicht gekannter moderater bis schwerer Photosensitivität (39,79,80). Wahrscheinlich kommt es im Rahmen der gesteigerten Proliferation eines hämatopoetischen Zellklons im Knochenmark zu einer Dysregulation des Porphyrinstoffwechsels, sodass große Mengen an Protoporphyrin akkumulieren, dessen photosensibilisierende Effekte letztendlich die Symptome der EPP hervorrufen (81).

In diesen Fällen führt die biochemische Messung des Protoporphyrins in den Erythrozyten nicht nur zur Diagnose einer spätmanifesten EPP, sondern sollte immer auch Anlass dazu geben, die Patienten sehr zeitnah bei einem Hämato-Onkologen zur weiteren Abklärung vorzustellen, die in der Regel die Durchführung einer Knochenmarksbiopsie erforderlich macht. Da diese Zusammenhänge Kollegen anderer Fachrichtungen auf Grund der Seltenheit dieser Symptomkonstellation entgehen könnten bzw. in der Regel unbekannt sind, kommt hier dem Dermatologen eine große Verantwortung in der Betreuung und Begleitung der Patienten sowie der Überweisung an einen Hämato-Onkologen zu. Die zuvor für die EPP dargestellten klinischen und pathogenetischen Zusammenhänge sind auch bei der X-chromosomal-dominanten Protoporphyrurie beschrieben worden, weshalb man bei erstmaliger Manifestation einer moderat bis schwer ausgeprägten Photosensitivität im (fortgeschrittenen) Erwachsenenalter diese beiden Erkrankungen differentialdiagnostisch berücksichtigen sollte (82,83). In der hier vorgelegten Arbeit untersuchten wir mögliche darüber hinaus gehende Zusammenhänge zwischen der EPP und anderen Tumorerkrankungen.

4.2.3.1 Maligne Tumoren der Haut

Basalzellkarzinom

Das BCC ist der häufigste maligne Tumor weltweit. Es nimmt seinen Ausgang entweder von den basalen Keratinozyten der interfollikulären Epidermis oder im Haarfollikel von den Basalzellen der innersten Lage der äußeren Haarwurzelscheide. Bei einer jährlichen Inzidenz von 220:100.000 Einwohnern pro Jahr beträgt das Lebenszeitrisko etwa 20-30% (84). Die Tumorentstehung ist mit verschiedenen ätiopathogenetischen Risikofaktoren verbunden, insbesondere einer großen UV-Lichtbelastung, einem hellen Hauttyp, einer Immunsuppression, ionisierender Strahlung, einer Arsen-Exposition und genetischen Veränderungen, die größtenteils noch unbekannt sind (85). Zu den bereits bekannten Risikogruppen gehören Patienten mit hereditären Tumorsyndromen wie dem Gorlin-Goltz-Syndrom, Bazex-Dupré-Christol-Syndrom und der Xeroderma pigmentosum (86,87,88).

Drei der 46 EPP-Patienten in unserer Kohorte (4,6%), im Einzelnen SEA62, VOH39 und WAM37 in Tabelle 9 hatten ein BCC, die jeweilige Familienanamnese war für Hauttumoren negativ. Die Entwicklung dieses malignen epithelialen Tumors in unserer Patientengruppe ist prima vista ungewöhnlich, da einer der wichtigsten ätiopathogenetischen Faktoren, das UV-Licht, von den Betroffenen üblicherweise gemieden wird, weil die Konsequenzen den EPP-Patienten schon sehr früh bewusst sind. Dies wird auch durch die Angaben der drei Patienten zum Sonnenlichtverhalten reflektiert.

Kürzlich berichteten Reitmeier et al. in einer Einzelkasuistik über einen 24-jährigen EPP-Patienten, der ein BCC an der Nase entwickelt hatte (89). Wie zuvor gesagt spielt die kumulative UV-Lichtbelastung in der Entwicklung des BCCs eine entscheidende Rolle. Dieser Risikofaktor ist aber bei EPP-Patienten normalerweise zu vernachlässigen, da sie in aller Regel eine Lichtexposition vermeiden. Somit rücken - auch unter Berücksichtigung des jungen Alters dieses Patienten zum Zeitpunkt der Tumorerstmanifestation - andere, möglicherweise auch genetische Risikofaktoren in den Vordergrund, wie durch uns hervorgehoben wurde (90). Unseres Wissens nach gibt es derzeit keine Assoziation zwischen dem Porphyrinmetabolismus bzw. einer Dysfunktion der FECH und der Entwicklung des BCCs. In unserer Kohorte betrug das relative Risiko für die Manifestation dieses Tumors 0,8 (95% CI: 0,17-2,38). Dieses liegt weit unter dem zuvor erwähnten

üblichen Lebenszeitrisko der Normalbevölkerung, so dass eine direkte Assoziation zwischen der EPP und dem Auftreten von BCCs wenig wahrscheinlich erscheint.

Malignes Melanom

Das MM gehört zu den häufigsten bösartigen Tumoren weltweit und nimmt seinen Ursprung von den Melanozyten der Epidermis. Seine Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen und liegt in Europa und Nordamerika bei etwa 15-23:100.000 Einwohnern pro Jahr (91,92). Das MM kann sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren und ist für mehr als 90 % aller Todesfälle durch kutane Neoplasien verantwortlich (93). Zu den bekannten Risikofaktoren gehören ein heller Hauttyp (Typ I und II nach Fitzpatrick), atypische Nävi, eine positive Familienanamnese, intermittierende hohe UV-Lichtexposition, Sonnenbrände in früher Kindheit, Immunsuppression und genetische Defekte, wie beispielsweise bei der Xeroderma pigmentosum (94,95).

Drei der 46 EPP-Patienten in unserer Studiengruppe (4,6%) hatten ein MM, im Einzelnen SEA62, DRB59 und ENM69 in Tabelle 9. Die Eigen- und jeweilige Familienanamnese hinsichtlich weiterer Tumoren war negativ. Unsere Untersuchungen zeigen, dass die hier eingeschlossenen EPP-Patienten ein relatives Risiko von 6,91 (95% CI:1,43-20,20) für die Entwicklung eines MMs aufweisen. Auch diese Ergebnisse sind überraschend, da einer der wesentlichen prädisponierenden Faktoren eine hohe und wiederkehrende UV-Lichtexposition ist. Und gerade dieser Faktor spielt bei EPP-Patienten - wie zuvor schon beim BCC ausgeführt - normalerweise eine untergeordnete Rolle, da sie sich auf Grund der Photosensitivität nicht gerne dem Sonnen- bzw. sichtbaren Licht aussetzen. Somit sollten auch in diesem Fall mögliche andere Risikofaktoren in die pathogenetischen Überlegungen miteinbezogen werden. Etwa 60% aller MMe weisen eine Mutation im *BRAF*-Gen auf, welches für eine Tyrosinkinase kodiert (96). Weitere gehäuft auftretende genetische Veränderungen bei MMen sind im *KIT*-, *NRAS*- und *CDKN2A*-Gen beschrieben worden (97,98,99). Jedoch gibt es derzeit keine Hinweise darauf, dass Mutationen im *FECH*-Gen oder übergeordnete Störungen des Porphyrinstoffwechsels zur Manifestation eines malignen MMs beitragen könnten, und daher erscheint auch für diese kutane Neoplasie eine direkte Assoziation mit der EPP unwahrscheinlich.

4.2.3.2 Non-Hodgkin-Lymphom

Unter dem Begriff Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) wird eine heterogene Gruppe maligner Erkrankungen subsummiert, die von den Zellen des lymphatischen Systems (B- und T-Zellen) ausgeht. Die Bezeichnung ist historisch gewachsen, da ursprünglich nur die Unterscheidung zwischen dem Hodgkin-Lymphom und anderen Lymphomen gemacht wurde. Die Tumoren gehen mit Anämie, Thrombozytopenie und Infektanfälligkeit sowie typischer B-Symptomatik und Lymphknotenschwellung einher. Als Risikofaktoren werden u.a. Pestizide und ionisierende Strahlen diskutiert. Darüber hinaus wurden onkogene Mikroorganismen bei Subtypen wie dem Burkitt-Lymphom, hier das Epstein-Barr-Virus, und beim „mucosa associated lymphoid tissue“ (MALT)-Lymphom des Magens, hier *Helicobacter pylori*, als wichtige pathogenetische Faktoren identifiziert (100,101).

In unserer Studiengruppe wies der Patient MÜL51 ein nicht näher spezifiziertes NHL auf (Tabelle 11). Interessanterweise berichteten Bharati et al. (102) im Jahr 2004 ebenfalls über einen Patienten mit einer spätmanifesten EPP und einem NHL. Dieser hatte im Jahr 2004 ein brennendes Erythem des Gesichts sowie schmerzhafte Schwellungen an Händen und Füßen mit Blasen- und Krustenbildung entwickelt. In Zusammenschau der Klinik und biochemischer Untersuchungen konnte die Diagnose einer EPP gesichert werden. Eine anschließende zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks zeigte unter anderem eine 5q-Deletion und eine 4q-9q-Translokation, wie sie häufig beim MDS angetroffen werden. Hingegen fanden sich zunächst keine genetischen Veränderungen auf Chromosom 18, was ungewöhnlich war, da man - wie zuvor ausgeführt - bei Patienten mit spätmanifesten EPP und MDS oder anderen hämatologischen Erkrankungen Chromosomenaberrationen erwarten würde, die auch den Genlokus der FECH auf 18q21 betreffen (102,103,104,105,106,107). Erst eine weiterführende spezifische molekulargenetische Analyse erbrachte eine Mikrodeletion des *FECH*-Gens. Somit handelt es sich bei unseren Patienten um den zweiten Fall einer spätmanifesten EPP mit assoziiertem NHL, wobei die Diagnose im Alter von 58 Jahren gestellt wurde.

Insgesamt untersuchten Bharati et al. in ihrer Arbeit aus 2004 21 Kinder und 14 Erwachsene mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), 14 Patienten mit einem NHL und sechs Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom. Sie konnten in dieser Kohorte eine Störung des Porphyrinstoffwechsels aufzeigen, der mit erhöhten Protoporphyrin-Konzentrationen in den Erythrozyten einherging (102). Unklar blieb, ob ursächlich

eine primäre Porphyrinopathie vorlag, die zur klinischen Manifestation der EPP führte, oder im Rahmen der hämatologischen Grunderkrankung ein Gendefekt auf Chromosom 18q21 erworben worden war. Jedoch favorisierten die Autoren um Bharati et al. die letztgenannte pathogenetische Erklärung. In dieser Auffassung wurden sie dann auch durch die Arbeitsgruppen von Suzuki et al., Goodwin et al. und Berroeta et al. unterstützt (103,104,106).

Die Auswertung unseres Kollektivs ergab für EPP-Patienten ein 3,53-fach erhöhtes Risiko, an einem NHL-Lymphom zu erkranken (95% CI:0,09-19,67). Das große Konfidenzintervall erklärt sich daraus, dass nur ein Patient ein NHL aufwies. Bei diesem empfiehlt sich eine sowohl zyto- als auch molekulargenetische Untersuchung des Knochenmarks und peripheren Bluts, um größere chromosomale Veränderungen oder somatische *FECH*-Mutationen zu identifizieren. Derartige Analysen sollten allen Patienten mit spätmanifestierender EPP angeboten werden, um eine maligne hämatologische Neoplasie möglichst frühzeitig diagnostizieren und behandeln zu können. In Analogie hierzu sollte bei Patienten MDS, MPD oder NHL und typischen Symptomen einer EPP eine Protoporphyrin-Bestimmung in den Erythrozyten erfolgen, um die Erkrankung nicht zu übersehen, zumal mit Afamelanotid ein neues und wirksames Medikament zur Milderung der Photosensitivität zur Verfügung steht (49).

4.2.3.3 Gynäkologische Tumoren

Zu den häufigsten benignen Tumoren bei Frauen gehören Fibroadenome der Mamma, Polypen, Zysten und Myome (108). In unserer Studiengruppe hatten acht Frauen, davon sieben mit einer EPP, gutartige Neoplasien, hierunter vier Mammatumoren (6,2%), drei Uterusleiomyome (4,6%) und ein benigner Ovarialtumor (1,5%). Keine der Patientinnen war selbst an einem malignen Tumor erkrankt, jedoch fand sich bei zwei Müttern von Betroffenen ein Mammakarzinom, bei einer Mutter einer Betroffenen ein Uteruskarzinom und bei einer Schwester einer Betroffenen ein in-situ Karzinom der Zervix (Tabelle 10).

Interessanterweise finden sich mit einer Ausnahme alle benignen Tumoren in der von uns untersuchten Kohorte bei Frauen mit EPP, lediglich eine Patientin mit einer PCT wies ein Leiomyom auf. Bei den hier vorgelegten Daten handelt es sich um die erste Untersuchung dieser Art bei Frauen mit nicht-akuten Porphyrien. Da bisher

lediglich die Manifestation von malignen und benignen gynäkologischen Tumoren von Lang et al. bei Frauen mit akuten Porphyrrien evaluiert worden ist (14), können unsere Ergebnisse nicht mit denen anderer Wissenschaftler verglichen werden. Demzufolge kann zu diesem Zeitpunkt keine Einschätzung vorgenommen werden, ob es sich hierbei um eine zufällige Beobachtung handelt oder eine Assoziation zur spezifischen Dysfunktion des Porphyrinstoffwechsels bei der EPP besteht.

4.2.3.4 Weitere nicht klassifizierbare Tumoren

In unserer Studiengruppe traten bei den EPP-Patienten verschiedene andere Tumoren auf, die zum Teil häufig in der Normalbevölkerung beobachtet werden (Tabelle 11). Eine Tendenz zur Entwicklung einer bestimmten Neoplasie in Assoziation mit der EPP war nicht erkennbar, auch fanden sich hierunter keine Tumoren, über die zuvor gehäuft in Zusammenhang mit der Erkrankung berichtet worden wäre. Wie bei den zuvor beschriebenen gynäkologischen Tumoren lassen sich auf Grund der Größe der von uns untersuchten Kohorte und dem Mangel an vergleichbaren Studien keine weitreichenden Schlussfolgerungen zu diesen Tumorentitäten treffen.

4.2.4 Begleiterkrankungen in Assoziation mit der erythropoetischen Protoporphyrrie

Unter den nicht-tumorösen Komorbiditäten der EPP stehen Gallenblasen- und Gallenwegs- sowie Lebererkrankungen im Vordergrund. Je nach Autorengruppe wird die Häufigkeit einer hepatobiliären Komplikation bei EPP-Patienten mit ca. 5-20% angegeben (47). Das Krankheitsspektrum umfasst die Cholelithiasis, eine milde Leberparenchymschädigung, schwerwiegende und progressive hepatozelluläre Schäden, Leberfibrose und -zirrhose sowie das seltene, aber äußerst gefürchtete und fulminant verlaufende akute Leberversagen.

Gallensteine treten bei Patienten mit EPP gehäuft auf, und insbesondere bei einer Cholelithiasis im Kindesalter sollte differentialdiagnostisch auch an diese Erkrankung gedacht werden (10-20%) (47). Die Komplikation wird durch eine verminderte Löslichkeit der Gallenflüssigkeit begünstigt, die wiederum eine Folge erhöhter Mengen an Protoporphyrin ist (109,110).

Milde Leberparenchymschäden finden sich bei etwa einem Fünftel der EPP-Patienten. Klinisch und biochemisch äußern sich diese mit erhöhten Transaminasen oder Cholestaseparametern sowie einer Hepatomegalie und möglichen portalen Hypertension. Mild ausgeprägte parenchymatöse Veränderungen des hepatischen Gewebes finden sich Casanova-Gonzalez et al. zufolge bei etwa einem Fünftel der Patienten (47). Jedoch schwanken die Angaben verschiedener Autoren zu dieser Komplikation zum Teil erheblich. So gaben beispielsweise Lecha et al. (48) und Holme et al. (78) eine Frequenz von etwa 1-4% an. In einer Studie von Baart de la Faille et al. an 200 niederländischen Patienten fanden die Autoren neun EPP-Patienten mit einer Cholelithiasis (4,5%) (111). In einer Untersuchung aus Dänemark wurden bei zwei von 29 Patienten Gallensteine (6,8%) entdeckt (112), und in einer amerikanischen Kohorte bei vier von 32 (12,5%) (113). In unserer Studiengruppe waren 13 von 64 EPP-Patienten an Gallensteinen erkrankt, was 20,3% der Betroffenen entspricht. Somit stimmen unsere Daten mit denen von Casanova-Gonzalez et al. überein (47).

Jeder zwanzigste Patient entwickelt ein akutes Leberversagen (47). Die Pathophysiologie ist noch nicht in allen ihren Details geklärt, fest steht jedoch, dass nicht lösliches, präzitiptierendes Protoporphyrin sich in den Canaliculi biliferi anhäuft und oxidativen Stress induziert. Dieser wiederum hebt die Integrität der Hepatozytenzellmembran auf, sodass v.a. die Na⁺/K⁺-ATPase in ihrer Funktion gestört wird (47). Intrazelluläre parakristalline Protoporphyrineinschlüsse führen zu Inflammation, die in Leberfibrose, Leberzirrhose und schließlich Leberversagen münden.

Leberparenchymschäden fanden sich bei 13 Patienten in unserer Kohorte, was 20,3% entspricht. Diese wurden zumeist durch eine Erhöhung der Transaminasen und mild ausgeprägte Cholestase reflektiert. Somit stehen unsere Ergebnisse im Widerspruch zu den von Lecha et al. und Holme et al. veröffentlichten Daten, da die Häufigkeit einer hepatischen Beteiligung im hier untersuchten Patientenkollektiv deutlich höher lag.

Somit bestätigen unsere Untersuchungsergebnisse, dass hepatobiliäre Erkrankungen und Komplikationen bei EPP-Patienten häufig auftreten, auch wenn die Angaben verschiedener Autoren hierzu nicht einheitlich sind. Allen EPP-Patienten sollten daher zweimal pro Jahr ein Screening der Gallenblasen- und

Leberfunktion mittels biochemischer und bildgebender Untersuchungstechniken erhalten, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

4.3 Porphyria cutanea tarda

4.3.1 Altersverteilung

In der PCT-Gruppe waren sechs Betroffene 31-50 Jahre alt, 29 Patienten waren 51-70 Jahre alt und 14 waren älter als 70 Jahre. Innerhalb der von uns untersuchten Gruppe zeigte sich somit ein Altersgipfel für die PCT bei den 51- bis 70-Jährigen.

Zum Manifestationszeitpunkt der PCT finden sich unterschiedliche Angaben. Die sporadische Form der PCT tritt normalerweise im 5. und 6. Lebensjahrzehnt erstmalig auf, kann jedoch grundsätzlich im jeden Alter manifest werden (114). Christiansen et al. analysierten 650 PCT Patienten aus Dänemark im Zeitraum von 1989 bis 2013 und fanden die primäre Manifestation vorwiegend in der 5. Lebensdekade (115). Somit decken sich die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung weitestgehend mit den veröffentlichten Daten, dass die PCT eine Erkrankung des mittleren bis hohen Alters darstellt (114,115).

4.3.2 Geschlechtsverteilung

Während einige Studien zur PCT zeigen, dass Männer und Frauen in etwa gleich häufig von der Erkrankung betroffen sind (115,116), wird in anderen eine Prädominanz von Männern beschrieben (117). Ursprünglich waren mehr Männer als Frauen von der PCT betroffen. Jedoch änderte sich dieses Verhältnis mit dem Aufkommen oralen Kontrazeptiva, wodurch es zu einer anhaltenden Zunahme der PCT-Neuerkrankungen bei Frauen gekommen ist (23,118).

In unserer Kohorte fanden sich 28 Frauen und 20 Männer mit einer PCT, was einem Verhältnis von 1,4:1 (w:m) entspricht. Somit weisen unsere Ergebnisse erstmalig aus, dass mehr Frauen als Männer von der Erkrankung betroffen sein können. Drei der Befragten gaben die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva an, während die Übrigen dies verneinten. Angesichts der relativ kleinen hier untersuchten Gruppe lassen sich keine Rückschlüsse ziehen, ob die Manifestation der Erkrankung bei den Betroffenen in direktem Zusammenhang mit der hormonellen Kontrazeption stand.

Somit bleibt auch offen, ob die Einnahme eines hormonellen Verhütungsmittels bei Frauen die Manifestation einer PCT begünstigt, zumindest kann unsere Studie nicht zur Beantwortung dieser Frage beitragen.

4.3.3 Tumoren in Assoziation mit der Porphyria cutanea tarda

4.3.3.1 Maligne Tumoren der Haut

Basalzellkarzinom

Vier PCT-Patienten, einer davon mit einer Pseudo-PCT, hatten ein BCC (8,1%). Abgesehen von einem Betroffenen, dessen Vater an Darmkrebs erkrankt war, zeigte sich die Familienanamnese jeweils unauffällig. Somit betrug das relative Risiko zur Entwicklung eines BCCs von 2006 bis 2012 in dieser Gruppe 0,89 (95% CI: 0,29-2,08) und war niedriger als das der Normalbevölkerung. Ob dies eventuell auf ein Meiden von sichtbarem und UV-Licht wegen der Grunderkrankung zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass die hier vorgelegten Daten in der ersten systematischen wissenschaftlichen Untersuchung zur Manifestation von BCCs bei Patienten mit PCT erhoben wurden, sodass unsere Ergebnisse nicht mit denen anderer Gruppen verglichen werden können.

Malignes Melanom

Zwei der Patienten, einer davon der zuvor erwähnte mit der Pseudo-PCT, hatten ein MM (4%). Der andere Betroffene wies bemerkenswerterweise eine positive Familienanamnese hinsichtlich weiterer maligner Tumoren auf. Sein Vater war ebenfalls an Hautkrebs erkrankt, seine Mutter an einem Pankreaskarzinom und der Bruder an Hodenkrebs. Bei einer derartigen Häufung maligner Tumoren in zwei aufeinanderfolgenden Generationen sollte differentialdiagnostisch auch stets die Möglichkeit einer genetischen Suszeptibilität für maligne Erkrankungen im Kontext eines übergeordneten hereditären Tumorsyndroms gedacht werden (119).

Innerhalb unserer Kohorte fanden wir ein 4,65-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines malignen MMs (95% CI: 0,56-16,79). Da unsere Studie die erste wissenschaftliche Untersuchung zur Frequenz und Manifestationswahrscheinlichkeit

von Melanomen bei der PCT reflektiert, können wir die Ergebnisse nicht mit denen anderer Wissenschaftler vergleichen. Auch kann die Frage nach möglichen pathogenetischen Mechanismen, die das Auftreten dieses Tumors bei Patienten mit PCT begünstigen, derzeit nicht beantwortet werden.

Maligne Hauttumoren bei Patienten mit Pseudoporphyria cutanea tarda

Interessanterweise wies der Patient mit der Pseudo-PCT neben dem zuvor erwähnten BCC und MM auch ein Plattenepithelkarzinom der Haut auf. Er hatte auf Grund einer Zystenniere eine Nierentransplantation erhalten und nahm seitdem kontinuierlich Ciclosporin und Prednisolon zur Immunsuppression ein. Vermutlich hat die immunsuppressive Therapie entscheidend zur Entwicklung der drei malignen Hauttumoren beigetragen, da diese Medikamente bekannte Suszeptibilitätsfaktoren für die Entstehung von Hauttumoren darstellen. Es handelt sich nach unserem Wissen um den ersten Patienten mit einer Pseudo-PCT und malignen Hauttumorerkrankungen, und so lassen sich unsere Daten abermals nicht mit früheren Veröffentlichungen zu anderen Pseudoporphyrie-Patienten vergleichen.

4.3.3.2 Lebertumoren

Die heterogene Gruppe der Lebertumoren wird in benigne und maligne Formen unterteilt. Zu den benignen Neoplasien gehören die Hämangiome, fokale-noduläre Hyperplasie, Leberadenome, hepatischen Zysten, noduläre reaktive Hyperplasien und Gallengangsadenome (120). In unserer Studiengruppe fand sich kein Patient mit einer benignen Leber Raumforderung. Da wir auch im Rahmen unserer Literaturrecherche keine Berichte hierzu fanden, bestätigt dieses Ergebnis die Seltenheit benigner Lebertumoren bei Patienten mit kutanen Porphyrien.

Maligne Lebertumoren

Die Gruppe maligner hepatischer Neoplasien umfasst neben Metastasen, die ihren Primarius vor allem im Intestinum haben, insbesondere die sogenannten primären malignen Lebertumoren („primary liver cancer“; PLCs). Deren häufigster Vertreter ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Auch das cholangiozelluläre Karzinom,

fibrolamelläre Karzinom, Angiosarkom und Hepatoblastom werden zu den primären Leberkarzinomen gerechnet (120). Nicht zu dieser Gruppe gehört das ebenfalls bösartige Zystadenokarzinom. Im Rahmen früherer Untersuchungen konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Patienten mit einer AIP ein gegenüber der Normalbevölkerung stark erhöhtes Risiko aufweisen, an einem HCC zu erkranken (14,121,122).

In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der PCT und der Entwicklung eines PLCs beschrieben. Jedoch muss hervorgehoben werden, dass ein einheitlicher kausaler Pathomechanismus für das Entstehen dieser Neoplasie bisher nicht aufgezeigt werden konnte.

Unter den PLCs stellt das HCC stellt den mit Abstand häufigsten Subtyp dar (123). PLCs sind in den USA und Europa relativ selten, während sie in einigen Ländern Afrikas und in Asien einen der häufigsten malignen Tumoren reflektieren (123).

Im Jahre 1972 wurde erstmalig ein möglicher Zusammenhang zwischen der PCT und einem PLC untersucht (Kordac et al.) (124). Acht Jahre später analysierte eine Arbeitsgruppe um Topi et al. eine PCT-Kohorte, in der es keinen Patienten mit einem PLC gab (125). Hardell et al. untersuchten 1984 in einer schwedischen Studie 166 PLC-Patienten auf pathogenetische Faktoren, die zur Entwicklung eines PLCs beitragen können (126). Unter diesen waren 78% HCCs, 15% cholangiozelluläre Karzinome, und die übrigen Tumoren verteilten sich auf das Angiosarkom und nicht näher spezifizierte Tumoren. Unter den Patienten waren sechs, die auch an einer PCT erkrankt waren (7,2%). Ein Jahr später fanden Salata et al. in einem Kollektiv von 83 PCT-Patienten 13 (15,7%) Betroffene mit einem PLC, wobei es sich ausschließlich um Männer handelte (127). In einer Gruppe von 38 PCT-Patienten identifizierten Siersema et al. 1992 fünf Individuen mit einem PLC (13%) (128). Linet et al. veröffentlichten 1999 die Ergebnisse einer großen retrospektiven Kohortenstudie, in der sie in Dänemark im Zeitraum von 1977 bis 1989 und in Schweden im Zeitraum von 1965 bis 1983 insgesamt 345 PCT- und 120 AIP-Patienten hinsichtlich aller malignen Tumoren untersuchten, die in dieser Gruppe auftraten. Die Wissenschaftler konnten ein etwa 20-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines PLCs aufzeigen. Darüber hinaus fand sich auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Blasen-, Magen-, Nieren-, Kolon- und Lungenkarzinomen (121). In einer Studie aus 2001 fanden Fracanzani et al. in einer Gruppe von 53 PCT-Patienten aus Italien, die mit einer gleichgroßen Kontrollgruppe

italienischer Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung verglichen wurde, 18 Betroffene mit einem HCC (25). Gisbert et al. fanden 2004 in einer retrospektiven Studie bei 39 PCT-Patienten einen Betroffenen, der ein HCC entwickelt hatte (129).

2019 veröffentlichten Baravelli et al. Ergebnisse einer großen retrospektiven Kohortenstudie in Norwegen aus dem Zeitraum 2000-2016 mit 612 PCT-Patienten. Mithilfe mehrerer nationaler Register wurden Krebsdiagnosen und Todesursachen bei den Patienten identifiziert. Es zeigte sich hier ein etwa 20-fach erhöhtes Risiko an einem HCC und ein etwa siebenfach erhöhtes Risiko an einem Gallenblasenkarzinom oder an einem Karzinom der ableitenden Gallenwege zu erkranken (130).

Somit konnten sowohl Fracanzani et al., Linet et al. als auch Baravelli et al. bei PCT-Patienten ein erhöhtes Risiko für die Manifestation eines PLCs aufzeigen (25,121,130). In unserer Studiengruppe erkrankte ein PCT-Patient auch an einem PLC (2%). Das relative Risiko für die Entwicklung eines PLC betrug 4,37 (95% CI:0,11-24,34). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen der zuvor genannten Autoren.

Es sind verschiedene Risikofaktoren beschrieben worden, die zur Entstehung eines PLCs beziehungsweise HCCs beitragen können. Hierzu gehören eine hepatische Siderose durch Eisenüberladung, Alkohol, chronische Virusinfektionen und die Leberzirrhose (131). Bei ca. 90% der von einem HCC Betroffenen kann histologisch eine Zirrhose des Lebergewebes nachgewiesen werden, sodass viele Wissenschaftler der Auffassung sind, dass die Zirrhose per se einen Risikofaktor für die Entwicklung eines HCCs darstellt, und weniger das ätiologische Agens, das dieses initial auslöst (129,131). In Übereinstimmung mit dieser Ansicht wurde in den zuvor erwähnten Studien zum PLC bei PCT-Patienten von mehreren Autoren das Vorhandensein einer Leberzirrhose bei den Betroffenen beschrieben. Auch wiesen einige der Patienten in diesen Untersuchungen eine Hepatitis B- und/oder C-Virusinfektion auf. Trotz der Hinweise auf die ätiopathogenetische Rolle sowohl einer Leberzirrhose als auch einer hepatischen Virusinfektion in der Entstehung eines PLCs, und insbesondere eines HCCs, ist diese Frage bis heute noch nicht abschließend geklärt. Interessanterweise konnte eine Arbeitsgruppe um Schneider-Yin und Frank im Jahr 2015 erstmalig eine Kombination aus einer Keimbahn- und einer somatischen Mutation in einem der Gene, die bei den autosomal-dominant vererbten akuten hepatischen Porphyrrien betroffen sind, in den HCCs von

Patientinnen mit einer AIP und Porphyria variegata nachweisen. Dies führt zu einer bedeutsamen Funktionseinschränkung der kodierten Enzyme der Hämbiosynthese in den betroffenen Leberzellen und liegt somit auf molekularer Ebene der Entwicklung eines HCCs zugrunde (132). Daher stellt sich die Frage, ob ähnliche genetische Veränderungen auch zur Entstehung eines HCCs bei der PCT beitragen könnten.

Der in unserer Studie identifizierte Patient mit PCT und HCC wies keine Leberzirrhose oder Hepatitis-Virusinfektion als Risikofaktoren auf. Hinsichtlich der erhöhten Inzidenz von PLCs bei PCT-Patienten unterstreichen unsere Ergebnisse die Daten von Linet et al., Fracanzani et al. und Baravelli et al. die ein erhöhtes Risiko für die Manifestation eines PLCs bei der PCT aufzeigen konnten. Da unser Patient keine Zirrhose oder Hepatitis aufwies, hatten diese Risikofaktoren mit großer Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Entwicklung seines Tumors, sodass der PCT-Erkrankung selbst eine Schlüsselfunktion in der PLC-Entstehung zukommen könnte. Diesbezüglich sind in der Zukunft weitere systematische, im optimalen Fall prospektive Untersuchungen an größeren Kohorten mit PCT-Patienten erforderlich, um den möglichen pathogenetischen Zusammenhang zwischen einer PCT und dem PLC detaillierter zu ergründen.

4.3.3.3 Weitere nicht klassifizierbare Tumoren

Neben den zuvor besprochenen kutanen und hepatischen Tumoren fanden sich in unserer Kohorte eine Leukämie, ein Larynxkarzinom, Darmkarzinom, Nebennierenrindenadenom, Uterusmyom, Darmpolypen und ein Lipom. Mit Ausnahme der Leukämie sind alle anderen genannten Tumorentitäten bisher noch nicht bei PCT-Patienten beschrieben worden, so dass wir hier am ehesten von einer zufälligen Koinzidenz ausgehen und keine direkte Assoziation vermuten.

Anders verhält es sich hingegen mit der Manifestation von Leukämien bei PCT-Patienten. Hier kann eine Assoziation nicht sicher ausgeschlossen werden, da mehrere Fallberichte existieren (133,134,135). So beschrieben McKenna et al. neben zwei PCT-Patienten mit multiplem Myelom bzw. NHL auch zwei Patienten mit einer chronisch-myeloischen Leukämie (133). Remenyik et al. schilderten ebenfalls einen Patienten mit familiärer PCT und einer chronisch-lymphatischen Leukämie (134).

In unserer Studiengruppe zeigte sich ein 3,45-fach erhöhtes Risiko für PCT-Patienten, an einer Leukämie zu erkranken, wobei sich aufgrund der kleinen Fallzahl

ein großes Konfidenzintervall ergab (95% CI: 0,09-19,21). Bei der Berechnung des relativen Risikos legten wir die ICD-Codes C91-95 zugrunde, die sowohl myeloische als auch lymphatische Leukämien beinhalten. Auf Basis unserer hier dargestellten Ergebnisse und den Daten anderer Autoren bezüglich der möglichen Manifestation einer Leukämie bei Patienten mit PCT sollte, falls möglich, im Rahmen der regulären Nachsorge der Betroffenen gegebenenfalls auch ein Blutbild angefordert werden, um eine Leukämie nicht zu übersehen.

4.3.4 Begleiterkrankungen in Assoziation mit der Porphyria cutanea tarda

Hepatitis C-Virusinfektion

Es besteht kaum ein Zweifel an der Assoziation zwischen einer Hepatitis C-Virusinfektion und einer kombinierten Hepatitis C-/Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion und dem Auftreten einer PCT. Seit den frühen 1990er Jahren wurden mehrere Fallberichte und Fallserien veröffentlicht, die insgesamt etwa 1100 PCT-Patienten umfassen (136). Bezüglich der Prävalenz einer Hepatitis C bei PCT-Patienten konnten geographische Unterschiede dargestellt werden. Sie ist in Nordeuropa, Australien und Neuseeland niedriger als in Südeuropa. In Spanien wurden in einer retrospektiven Studie an einer PCT-Kohorte bei bis zu 91% der Betroffenen Antikörper gegen das Hepatitis C-Virus im Serum gefunden (137), in Neuseeland hingegen bei nur 4% (137). In den USA fand sich in einer Untersuchung eine Prävalenz von 56% (137), während diese in Deutschland deutlich mit 8% geringer ist (138).

Pathogenetisch kann das Virus selbst wohl keine PCT induzieren. Vielmehr kommt es durch eine sekundäre Leberschädigung in Folge der Entzündung bei genetischer Prädisposition zur Manifestation einer PCT. Zwar sind in einzelnen Kasuistiken auch Patienten mit PCT und einer isolierten HIV-Infektion beschrieben worden, eine direkte/kausale Assoziation konnte jedoch bis heute nicht bewiesen werden. Vielmehr scheint eine HIV-Koinfektion bei einem Patienten mit Hepatitis C den Krankheitsverlauf ungünstig zu beeinflussen, zum einen aufgrund einer direkten Leberschädigung, zum anderen durch eine Erhöhung der Viruslast des Hepatitis C-Virus (19).

Nakano et al. veröffentlichten 2018 Ergebnisse einer Untersuchung die die Wechselwirkung zwischen dem Hepatitis-C-Virus und dem Porphyrinstoffwechsel in

Zellen mit Expression des Hepatitis-C-Virus *Core-Proteins* analysierten. Es zeigte sich, dass das Hepatitis C-Virus *Core-Protein* die intrazelluläre Protoporphyrin IX- und Hämkonzentration signifikant erniedrigte und die Ausschleusung von Koproporphyrin III bedeutend erhöhte. Die Autoren konnten zwar den direkten Weg der Wechselwirkung des *Core-Proteins* mit der Expression der Enzyme der Hämbiosynthese nicht darstellen, jedoch vermuteten sie, dass der pathologische Porphyrinstoffwechsel in Zellen mit Expression des *Core-Proteins* zu einer erhöhten Suszeptibilität für die Entwicklung einer PCT bei Hepatitis-C-Virus-Erkrankten beitragen kann (139). Nach wie vor gibt es jedoch noch keinen eindeutigen kausalen Nachweis zwischen einer Hepatitis-C-Virusinfektion und dem Auftreten einer PCT.

In unserer Studiengruppe hatten zwei Patienten eine Hepatitis C-Virusinfektion (4%), entsprechend der Prävalenz in Neuseeland. Aufgrund dieser sehr niedrigen Prävalenz und den zuvor veröffentlichten Daten gibt es derzeit keinen Hinweis auf eine wesentliche pathogenetische Rolle einer Hepatitis C-Virusinfektion in der Entwicklung der PCT in Deutschland.

Hämochromatose

Es ist unbestritten, dass erhöhte Serumeisenspiegel und eine unphysiologisch, vermehrte Ablagerung von Eisen und/oder eisenhaltigen Verbindungen im Organismus (Hämosiderose) eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der PCT spielen (115). In diesem Zusammenhang kommt der Assoziation zwischen der PCT und einer Hämochromatose eine wichtige Bedeutung zu.

Die Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Eisenspeichererkrankung, bei der es bedingt durch eine Mutation im High-Iron-Fe-Gen (*HFE*)-Gen zur Eisenablagerung in verschiedenen Geweben kommt, vor allem in der Leber (hepatische Siderose) (140). Bis zu 80% der PCT-Patienten weisen eine solche hepatische Siderose auf, 60-70% haben erhöhte Bluteisenspiegel (140). Bezüglich der *HFE*-Mutationen, die der Hämochromatose zugrunde liegen, kommt dem C282Y-Allel eine besondere Bedeutung zu. In Abhängigkeit von der geographischen Lokalisation weisen bis zu 44% der PCT-Patienten eine C282Y-Mutation im *HFE*-Gen auf, was die Stellenwert dieser Mutation als wesentlichen Suszeptibilitätsfaktor für die Entwicklung einer PCT verdeutlicht (141,142,143). Dies wird auch dadurch

unterstützt, dass sich eine PCT bei Patienten mit einer homozygoten C282Y-Mutation sehr viel früher entwickelt als bei heterozygoten Merkmalsträgern (144).

In unserer Studiengruppe war eine Patientin an einer Hämochromatose erkrankt (2%). Bei ihr entwickelte sich die PCT bereits im Alter von 22 Jahren, und somit sehr früh. Begünstigend für diese frühe Krankheitsmanifestation könnten zwei Faktoren sein. Zum einen möglicherweise eine familiäre Variante der PCT mit einer Mutation im *UROD*-Gen, zum anderen eventuell auch eine Homozygotie für die C282Y-Mutation im *HFE*-Gen. Eine weitere Besonderheit bei dieser Patientin ist die Ko-Manifestation einer essentiellen Thrombozythämie, einer Erkrankung aus dem Formenkreis der MPD, in deren Folge es zu einer Thrombozytose mit thromboembolischen Komplikationen und hämorrhagischen Diathese kommen kann (145). Unseres Wissens handelt es sich hierbei um den ersten Fall einer PCT in Kombination mit einer Hämochromatose und essentiellen Thrombozythämie.

Lupus erythematoses

Im Jahr 1952 wurde von Wolfram erstmalig ein Lupus erythematoses (LE) in Kombination mit einer Porphyrie-Erkrankung beschrieben, in diesem Fall eine AIP (146). Der LE reflektiert eine Autoimmunerkrankung, bei der es durch Immunkomplexbildung und Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper zu einer Vaskulitis mit konsekutiven Haut- und Organveränderungen kommt (147). Während sich die kutanen Formen des LE vornehmlich an der Haut manifestieren und auf dieses Organ beschränkt sind, können beim systemischen LE (SLE) multiple innere Organe ebenfalls betroffen sein. Die Organschädigungen sind vielfältig und reichen von Arthritis, Polyserositis, Glomerulonephritis und Zytopenie bis hin zu neurologischen Ausfällen. Als potentiell lebensbedrohliche Komplikation können sich Thromboembolien entwickeln (147).

Vickers berichtete im Jahr 1962 über den ersten Patienten mit einer PCT und einem LE (148). Im selben Jahr veröffentlichten Cripps und Curtis zwei weitere Fälle (149). Seitdem sind mehr als 50 Patienten mit PCT und verschiedenen Varianten eines LE beschrieben worden. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie untersuchten Gibson et al. im Zeitraum 1976 bis 1995 eine mögliche Assoziation der beiden Erkrankungen bei 6179 Patienten mit einem LE- und 676 Porphyrie-Patienten (150). 15 Betroffene waren gleichzeitig an einer PCT und einem LE erkrankt (2%), darunter

neun Frauen und sechs Männer. Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt des LE lag bei 42,8 Jahren, hinsichtlich der PCT-Patienten lag es bei 48 Jahren. Basierend auf diesen Ergebnissen und den zum damaligen Zeitpunkt mehr als 35 weiteren Berichten zur gleichzeitigen Manifestation der beiden Erkrankungen postulierten die Autoren eine Assoziation zwischen der PCT und dem LE. Im Gegensatz zu diesen Daten lieferten zwei Studien von Clemmensen und Thomsen sowie Griso et al. an 55 bzw. 158 PCT-Patienten keine Hinweise auf eine derartige Assoziation (151,152).

Zur Komanifestation einer PCT mit einem LE sind verschiedene pathogenetische Hypothesen aufgestellt worden. Eine davon legt eine genetische Prädisposition zugrunde und basiert auf der benachbarten chromosomalen Lokalisation des *UROD*-Gen auf Chromosom 1p34 mit verschiedenen LE-Suszeptibilitätsgenen auf Chromosom 1 (150,153). Ein weiterer Ansatz stützt sich auf die Akkumulation mehrfach karboxylierter Porphyrine in der Haut von PCT-Patienten. Diese führen unter Einfluss von sichtbarem und UV-Licht zur Zellschädigung, was in der Freisetzung von Antigenen resultieren könnte, die wiederum die Bildung LE-komplementärer Antikörper zur Folge hätte (153).

Auch in unserer Kohorte fand sich eine Patientin mit PCT und einem kutanen LE. Dies entspricht einer Frequenz 2% und deckt sich mit den Ergebnissen von Gibson et al., obwohl einschränkend hervorgehoben werden muss, dass die von uns untersuchte Patientengruppe wesentlich kleiner war. Die 23-jährige Betroffene in unserer Kohorte war interessanterweise auch an eine Sarkoidose erkrankt. Bisher sind zwar drei weitere Patienten mit PCT in Kombination mit einer Sarkoidose beschrieben worden, ein direkter Zusammenhang erscheint gegenwärtig jedoch unwahrscheinlich (154,155,156).

Da es derzeit kein überzeugendes und anerkanntes pathogenetisches Konzept gibt, das bei PCT und koexistentem LE eine wahre Assoziation belegt, muss die Frage, ob es sich lediglich um ein zufälliges gemeinsames Auftreten beider Erkrankungen handelt, weiterhin offen bleiben.

Sonstige Komorbiditäten

Unter den PCT-Patienten in unserer Kohorte war eine Frau auch an einer limitierten systemischen Sklerodermie erkrankt (Individuum KAM43 in Tabelle 11). Über die Ko-Manifestation einer PCT mit verschiedenen kutanen und systemischen Varianten der

Sklerodermie ist wiederholt berichtet worden, erstmalig von Taylor et al. im Jahr 1970 (157,158). Die Sklerodermie ist eine Autoimmunerkrankung, die durch die Ausbildung einer Fibrose und Sklerose der Kollagenfasern des Hautbindegewebes gekennzeichnet ist. Sie muss von der sogenannten Pseudosklerodermie abgegrenzt werden. Diese reflektiert eine multifaktorielle chronisch-entzündliche Erkrankung unterschiedlicher Genese, die mit einer oberflächlichen oder tiefen Fibrose der Dermis und/oder Subkutis sowie auch innerer Organe einhergehen und somit eine Sklerodermie imitieren kann.

Wie auch die Patientin in unserer Kohorte entwickeln von einer PCT Betroffene gelegentlich sklerodermiforme Veränderungen, meist in Form gelblich-weißer, wachstartig anmutender, derber Plaques (159). Diese können sich sowohl als Komplikation und Spätmanifestation der PCT manifestieren als auch als erstes Symptom der Erkrankung (160). Die histopathologischen Veränderungen einer Pseudosklerodermie infolge einer Porphyrindeposition in der Haut beinhalten eine Verdickung der Kollagenfasern und perivaskuläre Hyalinablagerungen. Sie lassen sich bei ausgeprägter Sklerose jedoch nicht immer von einer lokalisierten kutanen oder systemischen Sklerodermie abgrenzen (161).

Bis heute konnte nicht abschließend geklärt werden, ob ein gemeinsamer Pathomechanismus das Auftreten sklerodermiformer Hautveränderungen bzw. einer echten Sklerodermie bei Patienten mit PCT bedingt oder diese beiden Erkrankungen nur zufällig gelegentlich gemeinsam auftreten.

5. Schlussfolgerung

In Hinblick auf die EPP weisen unsere Daten eine Inzidenz der Erkrankung auf, die der von Elder et al. berechneten und der europäischen sehr nahe kommt. Die in unserer Kohorte beobachtete Prävalenz hingegen war geringfügig niedriger. Bezüglich der PCT lag die Prävalenz in unserer Kohorte etwa in der Größenordnung Großbritanniens, war jedoch im europäischen und internationalen Vergleich wesentlich niedriger.

Sowohl bei den EPP- als auch PCT-Patienten fanden sich verschiedene maligne Tumoren. Erstmalig konnten wir für beide Porphyrie-Erkrankungen ein deutlich

erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MMs zeigen. Bei der EPP ist dieses fast siebenfach erhöht, bei der PCT fast fünffach. Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, da Patienten mit einer kutanen Porphyrie, insbesondere die von einer EPP Betroffenen, üblicherweise eine Lichtexposition vermeiden und in ihrem Alltag auf Maßnahmen zum Lichtschutz achten. Daher spielen möglicherweise andere, derzeit noch wenig oder unbekannte Risikofaktoren eine wichtige pathogenetische Rolle in der Entstehung des Melanoms bei Patienten mit EPP oder PCT.

Bei der PCT besteht auch für die Entstehung eines HCCs, einem malignen Tumor aus der Gruppe der PLCs, ein gegenüber der Normalbevölkerung etwa 4,3-fach erhöhtes Risiko. Somit konnten wir erstmalig nicht nur für Patienten mit einer akuten Porphyrie das HCC als schwerwiegende Komplikation ausweisen, sondern mit der PCT auch für Patienten mit einer nicht-akuten kutanen Porphyrie.

Unsere Daten bestätigen darüber hinaus auch das erhöhte Risiko von Patienten mit einer spätmanifesten EPP, an einem MDS, einer MPD oder an einem NHL zu erkranken. Daher sollte die Entwicklung einer moderaten bis schweren Photosensitivität im Alter auch stets an einen malignen Tumor des lymphatischen oder hämatopoetischen Systems denken lassen.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 Heinrich P, Müller M, Graeve L. Biochemie und Pathobiochemie. Springer 2014.
- 2 Frank J. Porphyrrias: Metabolic disorders of heme biosynthesis. *Hautarzt*. 2016 Mar;67(3):198-200
- 3 Kauppinen R. Porphyrrias. *Lancet*. 2005 Jan 15-21;365(9455):241-52.
- 4 Lambrecht RW, Thapar M, Bonkovsky HL. Genetic aspects of porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis*. 2007 Feb;27(1):99-108.
- 5 Siegesmund M., van Tuyll van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P., Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):593-605.
- 6 Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD. Role of deltaaminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria. *Am J Med* 2015;128(3):313-77.
- 7 Cappellini MD, Brancaleoni V, Graziadei G, Tavazzi D, Di Pierro E. Porphyrrias at a glance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med*. 2010 Oct;5 Suppl 1:S73-80.
- 8 Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis*. 1998;18(1): 43-52.
- 9 Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrrias. *Lancet* 2010; 375(9718):924-37.
- 10 Laafi J, Homedan C, Jacques C, Gueguen N, Schmitt C, Puy H, et al. Pro-oxidant effect of ALA is implicated in mitochondrial dysfunction of HepG2 cells. *Biochimie* 2014;106:157-66.
- 11 Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Eur J Dermatol*. 2006 May-Jun;16(3):230-40.
- 12 Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL et al (2005) Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 142:439–450
- 13 Schneider-Yin X, van Tuyll van Serooskerken AM, Went P, Tyblewski W, Poblete-Gutiérrez P, Minder El, Frank J. Hepatocellular carcinoma in variegate porphyria: a serious complication. *Acta Derm Venereol*. 2010 Sep;90(5):512-5.
- 14 Lang E, Schäfer M, Schwender H, Neumann NJ, Frank J. Occurrence of Malignant Hepatic Tumours in the Acute Hepatic Porphyrrias. *JIMD Rep*. 2015;22:17-22.
- 15 Aarsand AK, Boman H, Sandberg S. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: characterization and diagnostic strategies. *Clin Chem*. 2009 Apr;55(4):795-803.
- 16 Bleasel NR, Varigos GA. Porphyria cutanea tarda. *Australas J Dermatol*. 2000 Nov;41(4):197-206

- 17 Badminton MN, Elder GH. Molecular mechanism of dominant expression in porphyria. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(3):277-86.
- 18 Gómez-Abecia S, Morán-Jiménez MJ, Ruiz-Casares E, Henriques-Gil N, García-Pastor I, Garrido-Astray MC, Enríquez de Salamanca R, Méndez M. Familial porphyria cutanea tarda in Spain: characterization of eight novel mutations in the UROD gene and haplotype analysis of the common p.G281E mutation. *Gene*. 2013 Jun 10;522(1):89-95.
- 19 Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davis DM, Hand JL. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis and histopathology. *Int J Dermatol*. 2013 Dec;52(12):1464-80.
- 20 Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin MR, Kushner JP. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Mar 20;104(12):5079-84.
- 21 Elder GH. Alcohol intake and porphyria cutanea tarda. *Clin Dermatol*. 1999 Jul-Aug;17(4):431-6.
- 22 Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2003 Oct;39(4):620-7.
- 23 Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda—when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):735-45.
- 24 Hammer H, Korom I. Photodamage of the conjunctiva in patients with porphyria cutanea tarda. *Br J Ophthalmol*. 1992 Oct;76(10):592-3.
- 25 Fracanzani AL, Taioli E, Sampietro M, Fatta E, Bertelli C, Fiorelli G, Fargion S. Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2001 Oct;35(4):498-503.
- 26 Hawk JLM, Ferguson J, Höningmann H. Hydroa vacciniforme. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 820.
- 27 Wick MR. Bullous, pseudobullous & pustular dermatoses. *Semin Diagn Pathol*. 2017 May;34(3):250-260.
- 28 Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:19-27.
- 29 Köstler E, Wollina U. Therapy of porphyria cutanea tarda. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Mar;6(3):377-83.
- 30 Tintle S, Alikhan A, Horner ME, Hand JL, Davis DM. Cutaneous porphyrias part II: treatment strategies. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53(1):3-24.
- 31 Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C, Sadagoparamanujam VM, Grady JJ, Freeman DH Jr, Anderson KE. Low-dose hydroxychloroquine is as effective as

- phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Dec;10(12):1402-9.
- 32 Poh-Fitzpatrick MB, Sosin AE, Bemis J. Porphyrin levels in plasma and erythrocytes of chronic hemodialysis patients. *J Am Acad Dermatol.* 1982 Jul;7(1):100-4.
- 33 Day RS, Eales L. Porphyrins in chronic renal failure. *Nephron.* 1980;26(2):90-5.
- 34 Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jan;44(1):100-8.
- 35 To-Figueras J, Phillips JD, Gonzalez-López JM, Badenas C, Madrigal I, González-Romarís EM, Ramos C, Aguirre JM, Herrero C. Hepatoerythropoietic porphyria due to a novel mutation in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165(3):499-505
- 36 de Verneuil H, Beaumont C, Deybach JC, Nordmann Y, Sfar Z, Kastally R. Enzymatic and immunological studies of uroporphyrinogen decarboxylase in familial porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet.* 1984 May;36(3):613-22.
- 37 Ramanujam VM, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015 Jul 1;86:17.20.1-26.
- 38 Liu LU, Phillips J, Bonkovsky H; Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Hepatoerythropoietic Porphyria. 2013 Oct 31 [Updated 2016 Dec 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169003/>
- 39 Aplin C, Whatley SD, Thompson P, Hoy T, Fisher P, Singer C, Lovell CR, Elder GH. Late-onset erythropoietic porphyria caused by a chromosome 18q deletion in erythroid cells. *J Invest Dermatol.* 2001 Dec;117(6):1647-9.
- 40 Parker M, Corrigall AV, Hift RJ, Meissner PN. Molecular characterization of erythropoietic protoporphyria in South Africa. *Br J Dermatol.* 2008 Jul;159(1):182-91.
- 41 Marko PB, Miljković J, Gorenjak M, Povalej P, Kansky A. Erythropoietic protoporphyria patients in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2007 Sep;16(3):99-102, 104.
- 42 Whatley SD, Mason NG, Holme SA, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN. Molecular epidemiology of erythropoietic protoporphyria in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010 Mar;162(3):642-6.
- 43 Chantorn R, Lim HW, Shwayder TA. Photosensitivity disorders in children: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):1093.e1-18
- 44 Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Delayed diagnosis and diminished quality of life in erythropoietic protoporphyria: results of a cross-sectional study in Sweden. *J Intern Med.* 2011 Mar;269(3):270-4.

- 45 Balwani M. Erythropoietic Protoporphyria and X-Linked Protoporphyria: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management. *Mol Genet Metab*. 2019 Nov;128(3):298-303.
- 46 Urbanski U, Frank J, Neumann NJ. Erythropoietic protoporphyria: Clinical manifestations, diagnosis and new therapeutic possibilities. *Hautarzt*. 2016 Mar;67(3):211-5.
- 47 Casanova-González MJ, Trapero-Marugán M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol*. 2010 Sep 28;16(36):4526-31.
- 48 Lecha M, Puy H, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Sep 10;4:19.
- 49 Langendonk JG. Treatment for erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1481-2.
- 50 Kim, E.S., Garnock-Jones, K.P. Afamelanotide: A Review in Erythropoietic Protoporphyria. *Am J Clin Dermatol* 2016 Apr; 17(2):179-185.
- 51 Balwani M, Desnick R; Porphyrrias Consortium of the NIH-Sponsored Rare Diseases Clinical Research Network. X-Linked Protoporphyria. 2013 Feb 14 [Updated 2019 Nov 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- 52 Fritsch C, Lang K, Bolsen K, Lehmann P, Ruzicka T. Congenital erythropoietic porphyria. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 1998 Nov-Dec;11(6):347-57.
- 53 Ged C, Moreau-Gaudry F, Richard E, Robert-Richard E, de Verneuil H. Congenital erythropoietic porphyria: mutation update and correlations between genotype and phenotype. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2009 Feb 16;55(1):53-60.
- 54 Wenner C, Neumann NJ, Frank J. Kongenitale erythropoetische Porphyrie. *Hautarzt* 2016; 67; 216–220
- 55 Blouin JM, Duchartre Y, Costet P, Lalanne M, Ged C, Lain A, Millet O, de Verneuil H, Richard E. Therapeutic potential of proteasome inhibitors in congenital erythropoietic porphyria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Nov 5;110(45):18238-43.
- 56 Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Sep;36(5):849-57.
- 57 Posada de la Paz M, Villaverde-Heuso A, Alonso V, János S, Zurriaga Ó, Pollán M, Abaitua-Borda I. (2010) Rare diseases epidemiology research. In: Posada de la Paz M, Croft SC (eds) *Rare diseases epidemiology, Advances in experimental medicine and biology* 686. Springer, Dordrecht, pp 17–39
- 58 Mustajoki P. Variegated porphyria. Twelve years' experience in Finland. *Q J Med*. 1980 Spring;49(194):191-203.

- 59 Anderson KE, Sassa SS, Bishop DF, Desnick RJ (2001) X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) The metabolic basis of inherited disease, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp2991–3062
- 60 Andant C, Puy H, Bogard C, Faivre J, Soulé JC, Nordmann Y, Deybach JC. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol.* 2000 Jun;32(6):933-9.
- 61 Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 1988 Jan;57(1):117-20
- 62 <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/porphyrias/About-Us> [zitiert 24.04.2020]
- 63 Tollånes MC, Aarsand AK, Villanger JH, Støle E, Deybach JC, Marsden J, To-Figueras J, Sandberg S; European Porphyria Network (EPNET). Establishing a network of specialist Porphyria centres - effects on diagnostic activities and services. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Dec; 10;7:93.
- 64 Merk H.F. Porphyria cutanea tarda. *Hautarzt.* 2016 Mar;67(3):207-10.
- 65 Murphy GM, Hawk JLM, Corbett MF, Magnus IA. The UK erythropoietic protoporphyria register. *Br J Dermatol* 1985; 113(suppl 29): 11.
- 66 Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pseudoporphyria induced by hemodialysis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014 Feb;31(1):53-5.
- 67 Masmoudi A, Ben Hmida M, Mseddi M, et al. Cutaneous manifestations of chronic hemodialysis. Prospective study of 363 cases. *Presse Med.* 2006;35:399–406
- 68 El Kabbaj D, Laalou A, Alouane Z, Bahadi A, Oualim Z. Hemodialysis-associated pseudoporphyria resistant to N-acetylcysteine. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:311–4.
- 69 Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, Tefferi A, Su WP. Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients. *Mayo Clin Proc* 2001;76:488–92.
- 70 Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau AM, Austerlitz F, Da Silva V, Brun P, Simonin S, Lyoumi S, Grandchamp B, Beaumont C, Puy H, Deybach JC. Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet.* 2006 Jan;78(1):2-14. Epub 2005 Nov 15.
- 71 Schmitt C, Ducamp S, Gouya L, Deybach JC, Puy H. Inheritance in erythropoietic protoporphyria *Pathol Biol (Paris).* 2010 Oct;58(5):372-80.
- 72 Elder GH, Gouya L, Whatley SD, Puy H, Badminton MN, Deybach JC. The molecular genetics of erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2009 Jul 1;55(2):118-26.
- 73 Global Burden Of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:20-29
- 74 Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:74-81.

- 75 Wahlin S, Floderus Y, Ros AM, Broomé U, Harper P. The difficult clinical diagnosis of erythropoietic protoporphyria. *Physiol Res*. 2006;55 Suppl 2:S155-7.
- 76 Cox TM, Alexander GJ, Sarkany RP. Protoporphyria. *Semin Liver Dis*. 1998;18(1):85-93.
- 77 Cox TM. Erythropoietic protoporphyria. *J Inherit Metab Dis*. 1997 Jun;20(2):258-69.
- 78 Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol*. 2006 Sep;155(3):574-81.
- 79 Oshikawa Y, Fukushima S, Miyake T, Kawaguchi T, Motomura K, Nakashima Y, Nakamura K, Jinnin M, Ihn H. Photosensitivity and Acute Liver Insufficiency in Late-Onset Erythropoietic Protoporphyria with a Chromosome 18q Abnormality. *Case Rep Dermatol*. 2012 May-Aug;4(2): 144-149.
- 80 Fallon JD, Kvedar JC, Margolis RJ, Pathak MA. Erythropoietic protoporphyria presenting in adulthood. *Arch Dermatol*,125(1989), pp.1286-1287.
- 81 el-Sharabasy MM, el-Waseef AM, Hafez MM, and Salim SA. Porphyrin metabolism in some malignant diseases. *Br J Cancer*. 1992 Mar; 65(3): 409–412.
- 82 Frank J, Poblete-Gutiérrez P, Neumann NJ. Photosensitivity in the elderly-think of late-onset protoporphyria. *J Invest Dermatol*. 2013 Jun;133(6):1467-71
- 83 Livideanu CB, Ducamp S, Lamant L, Gouya L, Rauzy OB, Deybach JC, Paul C, Puy H, Marguery MC. Late-onset X-linked dominant protoporphyria: an etiology of photosensitivity in the elderly. *J Invest Dermatol*. 2013 Jun;133(6):1688-90.
- 84 Lanoue J, Goldenberg G. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016 May;9(5):26-36.
- 85 Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011 Mar-Apr;86(2):292-305.
- 86 Acocella A, Sacco R, Bertolai R, Sacco N. Genetic and clinicopathologic aspects of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. *Minerva Stomatol*. 2009;58:43-53.
- 87 Kidd A, Carson L, Gregory DW, de Silva D, Holmes J, Dean JC, Haites N. A Scottish family with Bazex-Dupre-Christol syndrome: follicular atrophoderma, congenital hypotrichosis, and basal cell carcinoma. *J Med Genet*. 1996;33:493-7.
- 88 Abid K, El Mezni F, Kamoun MR, Fazaa B, Zermani R, Hadouchi C, Hamzaoui K. Xeroderma pigmentosum skin: an immune privilege site for tumor development. *J Cutan Pathol* 2010;37:452-9.
- 89 Reitmeier SD, Schacter B, Wiseman MC Case Report of Patient With Erythropoietic Protoporphyria and Basal Cell Carcinoma Diagnoses. *J Cutan Med Surg*. 2016 Nov 1:1203475416679825.

- 90 Mihailovic D, Neumann NJ, Frank J. Basal Cell Carcinoma in Erythropoietic Protoporphyrria: All About Ultraviolet Light? *J Cutan Med Surg*. 2017 May/Jun;21(3):270-271. doi: 10.1177/1203475417697965.
- 91 Higgins HW 2nd, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):181-90, quiz 191-2.
- 92 Hoel DG, Berwick M, de Gruijl FR, Holick MF. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol*. 2016 Oct 19;8(1):e1248325.
- 93 Pflugfelder A, Kochs C, Blum A et al. S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of MMA" – short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 563–602.
- 94 de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2004 Nov;40(16):2355-66.
- 95 Hamm H, Höger PH. Skin tumors in childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 May;108(20):347-53.
- 96 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507–2516.
- 97 Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2327-34.
- 98 Johnson DB, Lovly CM, Flavin M, Panageas KS, Ayers GD, Zhao Z, Iams WT, Colgan M, DeNoble S, Terry CR, Berry EG, Iafrate AJ, Sullivan RJ, Carvajal RD, Sosman JA. Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies. *Cancer Immunol Res*. 2015 Mar;3(3):288-95.
- 99 Borg A, Sandberg T, Nilsson K, Johannsson O, Klinker M, Masbäck A, Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(15):1260–6.
- 100 Dozzo M, Carobolante F, Donisi PM, Scattolin A, Maino E, Sancetta R, Viero P, Bassan R. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. *Adolesc Health Med Ther*. 2016 Dec 23;8:11-29.
- 101 Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017 Feb 1;10(2):89-104.

- 102 Bharati A, Badminton MN, Whatley SD, O'Brien DV, Bell HK. Late-onset erythropoietic protoporphyria in association with haematological malignancy. *Clin Exp Dermatol*. 2006 Sep;31(5):668-70.
- 103 Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, Nakano H, Aiba S. Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. *J Dermatol*. 2017 Jun;44(6):651-655.
- 104 Goodwin RG, Kell WJ, Laidler P, Long CC, Whatley SD, McKinley M, Badminton MN, Burnett AK, Williams GT, Elder GH. Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):60-2. Epub 2005 Sep 8.
- 105 Nishikawa Y, Okuda S, Takebayashi C, Tanimoto T, Kami M, Kobayashi K. A case of late onset erythropoietic protoporphyria associated with myelodysplastic syndrome treated by the combination of beta carotene and azacitidine. *Ann Hematol*. 2013 Oct;92(10):1415-6.
- 106 Berroeta L, Man I, Goudie DR, Whatley SD, Elder GH, Ibbotson SH. Late presentation of erythropoietic protoporphyria: case report and genetic analysis of family members. *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):1030-1. Epub 2007 Aug 17.
- 107 Sarkany RP, Ross G, Willis F. Acquired erythropoietic protoporphyria as a result of myelodysplasia causing loss of chromosome 18. *Br J Dermatol*. 2006 Aug;155(2):464-6.
- 108 Dhakal S. Oncoprevention in gynecology. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2010 Apr-Jun;49(178):167-73.
- 109 Bruguera M, Herrero C. Liver disease in erythropoietic protoporphyria. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:632–636.
- 110 Anstey AV, Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Gut*. 2007;56:1009–1018.
- 111 Baart de la Faille H, Bijlmer-lest J C, van Hattum J. et al Erythropoietic protoporphyria: clinical aspects with emphasis on the skin. *Curr Probl Dermatol* 199120123–134.134
- 112 Schmidt H, Snitker G, Thomsen K. et al Erythropoietic protoporphyria. A clinical study based on 29 cases in 14 families. *Arch Dermatol* 197411058–64.64
- 113 DeLeo V A, Poh-Fitzpatrick M, Mathews-Roth M. et al Erythropoietic protoporphyria: 10 years experience. *Am J Med* 1976608–22.22
- 114 Singal AK. Porphyria cutanea tarda: Recent update. *Mol Genet Metab*. 2019 Nov;128(3):271-281.
- 115 Christiansen AL, Aagaard L, Krag A, Rasmussen LM, Bygum A. Cutaneous Porphyrias: Causes, Symptoms, Treatments and the Danish Incidence 1989-2013. *Acta Derm Venereol*. 2016 Nov 2;96(7):868-872.

- 116 Elder GH. The cutaneous porphyrias *Semin Dermatol*, 9 (1990), pp. 63–69
- 117 Bulat V, Lugović L, Situm M, Buljan M, Bradić L. Porphyria cutanea tarda as the most common porphyria. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2007;15(4):254-63.
- 118 Bickers DR, Frank J. The porphyrias. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller A, Leffell DJ (Eds.), *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, McGraw Hill (2007), pp. 1228–1256
- 119 Hermasch MA, Frank J. Hereditäre Hauttumorsyndrome. *Hautarzt*. 2019 Jul;70(7):490-496.
- 120 Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Blanc JF, Balabaud C. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin. Liver Dis*. August 2008;28(3):302–14.
- 121 Linet MS, Gridley G, Nyrén O, Møller J, Olsen JH, Keehn S, Adami HO, Fraumeni JF Jr. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol*. 1999 Jun 1;149(11):1010-5.
- 122 Peoc'h K, Manceau H, Karim Z, Wahlin S, Gouya L, Puy H, Deybach JC. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: A Damocles Sword. *Mol Genet Metab*. 2019 Nov;128(3):236-241.
- 123 Sia D, Villaneuva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology*. 2017 Mar; 152(4):745-761.
- 124 Kordac V. Frequency of occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria cutanea tarda in long-term follow-up. *Neoplasma*. 1972;19(2):135-9.
- 125 Topi GC, D'alessandro Gandolfo L, Griso D, Morini S. Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. *Int J Biochem*. 1980;12(5-6):883-5.
- 126 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 Sep;50(3):389-97.
- 127 Salata H, Cortés JM, Enríquez de Salamanca R, Oliva H, Castro A, Kusak E, Carreño V, Hernández Guío C. Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol*. 1985;1(5):477-87.
- 128 Siersema PD, ten Kate FJ, Mulder PG, Wilson JH. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. *Liver*. 1992 Apr;12(2):56-61
- 129 Gisbert JP, García-Buey L, Alonso A, Rubio S, Hernández A, Pajares JM, García-Díez A, Moreno-Otero R. Hepatocellular carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;16(7):689-92.

- 130 Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Tollånes MC. Porphyrria cutanea tarda increases risk of hepatocellular carcinoma and premature death: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Apr 3;14(1):77.
- 131 Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314.
- 132 Schneider-Yin X, van Tuyll van Serooskerken AM, Siegesmund M, Went P, Barman-Aksözen J, Bladergroen RS, Komminoth P, Cloots RH, Winnepeninckx VJ, zur Hausen A, Weber M, Driessen A, Poblete-Gutiérrez P, Bauer P, Schroeder C, van Geel M, Minder EI, Frank J. Biallelic inactivation of protoporphyrinogen oxidase and hydroxymethylbilane synthase is associated with liver cancer in acute porphyrias. *J Hepatol*. 2015 Mar;62(3):734-8.
- 133 McKenna DB, Browne M, O'Donnell R, Murphy GM. Porphyrria cutanea tarda and hematologic malignancy--a report of 4 cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997 Aug;13(4):143-6.
- 134 Remenyik E, Ujj G, Kiss A, Kószó F, Horkay I. Porphyrria cutanea tarda and chronic lymphoid leukemia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1996 Aug;12(4):180-2.
- 135 Granel B, Serratrice J, Bouabdallah R, Pache X, Weiller-Merli C, Swiader L, Aquaron R, Disdier P, Nordmann Y, Weiller PJ. Atypical porphyria cutanea tarda in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Dermatology*. 2001;203(1):82-3.
- 136 Chuang TY, Brashear R, Lewis C. Porphyrria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jul;41(1):31-6.
- 137 Navas S, Bosch O, Castillo I, Marriott E, Carreño V. Porphyrria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection: a retrospective study. *Hepatology*. 1995 Feb;21(2):279-84.
- 138 Stölzel U, Köstler E, Koszka C, Stöffler-Meilicke M, Schuppan D, Somasundaram R, Doss MO, Habermehl KO, Riecken EO. Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. *Hepatology*. 1995 Jun;21(6):1500-3.
- 139 Nakano T, Moriya K, Koike K, Horie T. Hepatitis C virus core protein triggers abnormal porphyrin metabolism in human hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6):e0198345.
- 140 Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996 Aug;13(4):399-408.

- 141 Elder GH. Update on enzyme and molecular defects in porphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1998 April;14(2):66-9
- 142 Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, Edwards CQ, Kushner JP. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2000 Mar 1;95(5):1565-71.
- 143 Elder GH, Worwood M. Mutations in the hemochromatosis gene, porphyria cutanea tarda, and iron overload. *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):289-91.
- 144 Brady JJ, Jackson HA, Roberts AG, Morgan RR, Whatley SD, Rowlands GL, Darby C, Shudell E, Watson R, Paiker J, Worwood MW, Elder GH. Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda *J Invest Dermatol*, 2000 Nov;115(5) 868–874.
- 145 Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Randi ML, Bertozzi I, Vannucchi AM, Antonioli, Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Finazzi G, Gangat N, Tefferi A, Barbui T. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011;117:5857–5859
- 146 Wolfram S. Uber Porphyrinkolik, ein Beitrag zur Symptomatologie des Erythematodes Acutus. *Hautarzt*, 3 (1952), pp. 298–300
- 147 Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929–939.
- 148 CFH. Vickers Subacute systemic lupus erythematosus: porphyria *Br J Dermatol*, 74 (1962), pp. 155–156
- 149 Cripps DJ, Curtis AC. Toxic effect of chloroquine on porphyria hepatica. *Arch Dermatol*, 86 (1962), pp. 575–581
- 150 Gibson GE, McEvoy MT. Coexistence of lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda in fifteen patients. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Apr;38(4):569-73.
- 151 Clemmensen O, Thomsen K. Porphyria cutanea tarda and systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 118 (1982), pp. 160–162
- 152 Griso D, Macri A, Biolcati G et al. Does an association exist between PCT and SLE? Results of a study on autoantibodies in 158 patients affected with PCT *Arch Dermatol Res*, 281 (1989), pp. 291–292
- 153 van Tuyll van Serooskerken AM, Habets JM, Badeloe S, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. Porphyria cutanea tarda in pre-existent lupus erythematosus--is there an association? *Int J Dermatol*. 2007 Nov;46 Suppl 3:50-2.
- 154 Lockman DS. Porphyria cutanea tarda and sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 1980 Jan;2(1):62-5.

- 155 Mann RJ, Harman RR. Porphyria cutanea tarda and sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*. 1982 Nov;7(6):619-23.
- 156 Fofanov PN, Khanin EM. A case of pulmonary sarcoidosis associated with porphyria. *Ter Arkh*. 1968 Nov;40(11):76-8.
- 157 Doyle JA, Friedman SJ. Porphyria and scleroderma: a clinical and laboratory review of 12 patients. *Australas J Dermatol*. 1983 Dec;24(3):109-14.
- 158 Taylor JS. Porphyria cutanea tarda symptomatica. *Cutis*. 1970;6:1261–1274
- 159 Wallaey E, Thierling U, Lang E, Neumann NJ, Frank J. Porphyria cutanea tarda with sclerodermatous changes and hemochromatosis. *Hautarzt*. 2014 Apr;65(4):272-4.
- 160 Khayat R, Dupuy A, Pansé I, Bagot M, Cordoliani F. Sclerodermatous changes in porphyria cutanea tarda: six cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2013 Oct; 140(10):589–597.
- 161 Haustein UF (2005) Scleroderma and pseudoscleroderma: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 23:480–490