

Akute hepatische Porphyrien

Erstellt (Version 1/2024):

- **Florian Strasser** (florian.strasser@bbstveit.at)
- **Hans Peter Gröchenig** (hanspeter.groechenig@bbstveit.at)

Review:

- Vanessa Stadlbauer-Köllner
- Michael Gschwantler

Allgemeines

- Porphyrien: Genetische Defekte von Enzymen der Hämbiosynthese
- Einteilung in *akute* und *nichtakute*, sowie in *hepatische* und *erythropoetische* Porphyrien
- Wir beziehen uns hier auf die **akuten hepatischen Porphyrien**
- 4 akute hepatische Porphyrien (in absteigender Häufigkeit):
 - Akut intermittierende Porphyrie
 - Hereditäre Koproporphyrurie
 - Porphyria variegata
 - Aminolävulinsäure-Dehydratase-Mangel-Porphyrurie (ALADP, Doss-Porphyrurie)

Pathophysiologie

- Autosomal-dominant (außer ALADP – autosomal-rezessiv)
- Mangel eines Enzyms der Hämsynthese
- Durch Induktion der hepatischen Hämsynthese (z.B. Medikamente, Alkohol, Nikotin, erhöhter Energiebedarf) werden die Erkrankungen klinisch manifest
- Es wird das Schlüsselenzym - die hepatische *5-Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1)* - induziert und es kommt zur vermehrten Bildung neurotoxischer Vorstufen (*5-Aminolävulinsäure (ALA)*, *Porphobilinogen (PBG)*) sowie von *Porphyrienen*
- Zudem besteht eine verminderte oder fehlende negative Feedbackhemmung durch das Endprodukt *Häm*, was ebenfalls eine gesteigerte Expression von *ALAS1* zur Folge hat.

Klinik

akute Attacken mit neuroviszeralen Symptomen

- Starke diffuse Abdominalschmerzen
- Neurologische Symptome (peripher, zentral, autonom)
 - periphere motorische Neuropathie bis zur Tetraparese, Vigilanzstörung, Krampfanfälle, Angst, Verwirrtheit, Halluzinationen, autonome Neuropathie mit Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Hypertonie.
- Urinrotfärbung bei hoher PBG Konzentration (ca. 30 % aller Patient:innen)
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (Schwartz-Bartter-Syndrom) führt zu Hyponatriämie
- Hautläsionen an sonnenexponierten Stellen bei Hereditärer Koproporphyrrie und Porphyria variegata möglich
- Langzeitkomplikationen: chronische Schmerzsyndrome, chronische Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, Leberfibrose bis zur Zirrhose, HCC Entwicklung auch in nichtzirrhotischer Leber!

Wichtig: Bei Kombination einer akuten abdominellen Schmerzsymptomatik mit unklaren neurologischen Symptomen und/oder Hyponatriämie immer das Vorliegen einer akuten hepatischen Porphyrie in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbeziehen!

Diagnostik

- Lichtgeschützter Spontan- (oder 24 h) Harn wird auf *PBG*, *ALA* und *Porphyrine* untersucht (bezogen auf Harn-Kreatinin)
- Bei quantitativer *PBG*-Erhöhung über das 10-Fache der Norm ist die Porphyrurie Diagnose gesichert. Zur Differenzierung der Porphyrurie Art weitere Diagnostik mit Porphyrinen im Serum, Stuhl, inklusive Gensequenzierung.
- Bei der extrem seltenen *ALAD*-Porphyrurie kann das *PBG* im Harn normal sein, hierbei aber Erhöhung von *ALA*. Dann Bestätigung des Aminolävulinsäure-Dehydratase-Mangels mittels Enzymtest/Molekulargenetik.
- Differenzialdiagnosen bei *ALAD*-Mangel: Bleivergiftung und Tyrosinämie Typ1

Therapie

Akuter Schub

- Absetzen porphyrinogener Medikamente (Internet z.B.: <http://www.drugs-porphyrin.org>)
- Schmerztherapie mit sicheren Medikamenten
- Intensivmedizinische Betreuung mit ausreichender Kalorienzufuhr (CAVE: Refeeding Syndrom), Wasser- und Elektrolytmanagement
- Hämarginat (Normosang®) 3 – 4 mg/kg KG für 4 Tage langsam über 30 min i.v.
 - CAVE: vasotoxisch, großlumiger Zugang
 - verringert Überproduktion von ALA
- Glucose i.v. 300 – 500 g/Tag
 - solange Hämarginat nicht verfügbar
 - Hemmt ALA-Synthase über einen hepatischen Rezeptorkoaktivator

>2 Schübe innerhalb von 6 Monaten (oder chronische Verlaufsformen)

- Givosiran (GIVLAARI®) 2,5 mg/kg KG s.c./monatlich
- siRNA, welche selektiv die mRNA der ALAS1 hemmt

Ultima Ratio: Lebertransplantation

Prophylaxe

- Patient:innen Schulung
- keine porphyrinogenen Medikamente (<http://www.drugs-porphyrin.org>)
- Keine Fastenzustände
- Vermeidung von Alkohol und Rauchen

Merke

- Neuroviszerale Symptome prägen die Klinik der akuten hepatischen Porphyrrien.
- Zur Primärdiagnostik genügt die Testung einer lichtgeschützten Spontanharnprobe auf Porphobilinogen und 5-Aminolävulinsäure in Relation zu Harn-Kreatinin.
- Akute schwere Schübe werden mit Hämarginat und Glukose i.v. therapiert.
- Bei rezidivierenden Schüben oder chronischen Beschwerden steht mit Givosiran, einer siRNA, eine neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung.
- Eine gute Patient:innen Schulung zur Vermeidung auslösender Faktoren ist relevant.

Abkürzungen

ALA: 5-Aminolävulinsäure

ALADP: Aminolävulinsäure-Dehydratase-Mangel-Porphyrurie

ALAS1: 5-Aminolävulinsäure-Synthase 1

mRNA: messenger ribonucleic acid

PBG: Porphobilinogen

siRNA: small interfering ribonucleic acid

Referenzen

- Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2289-301.
- Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015; 3(1): 17-26.
- Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, François A, Rabant M, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int*. 2015; 88(2): 386-95.
- Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol*. 2012; 65(11): 976-80.
- Stölzel U, Stauch T, Kubisch I. Porphyrien. *Internist*. 2021; 62(9): 937-51.
- Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. *Hepatol Commun*. 2018; 3(2): 193-206.