

Bei dieser Erkrankung kann ein Anfall tödlich sein und ist daher ein Notfall

Eine Diagnose-Odyssee bei neuropathischen Schmerzen

Christophe Jobé^a, dipl. Arzt; Dr. phil. II Jasmin Barman-Aksözen^e; Prof. Dr. med. Thierry Kuntzer^c; Dr. med. Monika Nagy^b; Dr. med. David Gachoud^a; Prof. Dr. med. Peter Vollenweider^a; Prof. Dr. med. Elisabeth I. Minder^e; Dr. med. Christel Tran^d; Dr. med. Evrim Jaccard^a

Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne:

^a Service de médecine interne, Département de médecine; ^b Service d'hématologie, Département de médecine; ^c Unité Nerf-Muscle, Service de Neurologie, Département des Neurosciences Cliniques; ^d Centre des maladies moléculaires, Service de Médecine Génétique, Département de Médecine;

^e Stadtspital Triemli, Institut für Labormedizin und Porphyriesprechstunde, Abteilung für Endokrinologie, Zürich



Fallbeschreibung

Eine 43-jährige Patientin kommt aufgrund sich verschlechternder Lumbalgien mit Schmerzausstrahlung in den suprapubischen Bereich und die Oberschenkel in die Notaufnahme. Sie berichtet ferner von rotem Urin, den das Pflegeteam der Notfallstation als bräunlich bezeichnet. Laut Urinteststreifen sind Leukozyten und Nitrit im Urin vorhanden. Die Blutwerte, die Nieren- und Leberfunktion sowie die Elektrolytwerte sind unauffällig. Aufgrund des Verdachts auf eine Infektion der unteren Harnwege wird eine Behandlung mit Nitrofurantoin begonnen. Die Patientin wird zur Schmerzbehandlung ins Spital eingewiesen.

Sie ist uns aufgrund ihrer Vorgeschichte einer (mit Alprazolam und Natriumvalproat behandelten) Borderline-Persönlichkeitsstörung, einer (mit Methadon behandelten) Opioidabhängigkeit, einer inaktiven Hepatitis C sowie aktivem Rauchen in der Grössenordnung von 43 Packungsjahren bekannt. Sechs Monate zuvor hatte sie über schmerzhafte, plötzlich auftretende Empfindungsstörungen der unteren Gliedmassen geklagt, die seitdem schubweise fortgeschritten sind.

Zwei Monate vor der jetzigen Spitaleinweisung war sie zur Abklärung einer proximalen symmetrischen Parese im Tailienbereich, Empfindungsstörungen beim Stuhlgang sowie einer taktil-schmerzhaften Hypästhesie unterhalb des Bauchnabels schon einmal stationär aufgenommen worden. Es wird eine ischämische thorakale Myelopathie vermutet, das Magnetresonanztomographie-Bild (MRT) des Rückens ist jedoch ohne Befund. Aufgrund des weiterhin bestehenden Verdachts wird eine Behandlung mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure begonnen. Die Bluttests auf Hepatitis B, das humane Immundefizienz-Virus, das humane T-lymphotrophe Virus, Lyme-Borreliose und Syphilis sind negativ, der T-Spot-Tuberkulostest ebenfalls. Bei der aktuellen Spitaleinweisung klagt die Patientin nicht über Schmerzen beim Wasserlassen, sondern neu aufgetretene diffuse Bauch- sowie Schmerzen in den

Oberschenkeln und Beinen, die sie an die früheren Schmerzen erinnern. Sie bestätigt das vorübergehende Auftreten roten Urins und berichtet, innerhalb von fünf Monaten fünf Kilogramm abgenommen zu haben.

Die klinische Untersuchung gestaltet sich schwierig. Die Patientin hat starke Schmerzen, ist zeitweise nicht zur Zusammenarbeit bereit und legt in manchen Momenten eine krankhafte Geschwätzigkeit und Ideenflucht an den Tag. Es werden eine Kachexie und ein reduzierter Allgemeinzustand festgestellt. Es liegen keine eindeutigen Anzeichen für eine motorische Störung vor. Ferner ist sie in der Lage zu stehen. Erneut wird eine Hypästhesie unterhalb des Bauchnabels festgestellt. Die Reflexe sind herabgesetzt, aber symmetrisch. Der Lasègue-Test ist negativ, die Lumbalregion bei der Palpation jedoch schmerzhaft. Die Haut ist unauffällig.

Frage 1: Welche Massnahme erscheint Ihnen in diesem Stadium am wenigsten zielführend?

- Die Suche nach einer Substanz, die möglicherweise den Urin färbt (Rote-Beete-Saft, Rifampizin usw.)
- Die wiederholte Auswertung des Urinsediments
- Die Untersuchung des Urins mittels Phasenkontrastmikroskopie
- Die Wiederholung des Rückenmark-MRT
- Die Wiederaufnahme der Medikamentenanamnese

Die Patientin nimmt keinen Rote-Beete-Saft zu sich. Mittels Urinteststreifen und bei der Urinuntersuchung unter dem Phasenkontrastmikroskop sind keine Erythrozyten feststellbar. Ein Urinsediment wird einige Tage später angefertigt, als die Patientin angibt, erneut roten/dunklen Urin abgegeben zu haben. Dabei werden ebenfalls keine Erythrozyten festgestellt, obgleich der Urin tatsächlich dunkel ist (Abb. 1).



Abbildung 1: Bei unserer Patientin nach Lichtexposition festgestellter «portweinfarbener» Urin.



Christophe Jobé

Ein MRT ist nicht sensitiv genug, um eine Rückenmarkischämie nachzuweisen, weshalb es nicht wiederholt wird. Die Medikamentenanamnese ergibt folgende genauere Informationen: Vor einem Monat hat der Psychiater die Patientin von der gewohnten Behandlung mit Quetiapin und Lorazepam auf Alprazolam und Valproinsäure umgestellt.

Frage 2: Welche Diagnose würden Sie als Erstes vermuten?

- a) Eine Rückenmarkischämie
- b) Eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- c) Eine somatoforme Störung
- d) Ein paraneoplastisches Syndrom mit peripherer Neuropathie und Dysautonomie
- e) Eine akute Porphyrie

Aufgrund der Unbeständigkeit der Empfindungsstörungen und der Untersuchungsergebnisse ist eine Rückenmarkischämie unwahrscheinlich. Eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie geht mit einer hämolytischen Anämie einher, die in diesem Fall nicht vorliegt. Eine somatoforme oder funktionelle Störung stellt eine Ausschlussdiagnose dar, wobei diese Hypothese durch mehrere zuvor genannte Aspekte entkräftet wird. Eine Krebserkrankung könnte den Gewichtsverlust erklären und mit einer peripheren Neuropathie sowie einer Dysautonomie einhergehen. Diese Hypothese erklärt jedoch nicht die Rotfärbung des Urins bei fehlender Hämaturie. Die Symptomkonstellation von rotem/dunklem Urin, Bauchschmerzen, neurologischen Symptomen und psychiatrischen Störungen bei einer Frau im zeugungsfähigen Alter lässt eine akute Porphyrie (AP) vermuten [1] (Tab. 1).

Bei den Porphyrien handelt es sich um eine Gruppe angeborener oder erworbener Stoffwechselstörungen aufgrund von Enzymdefekten, die bei der Biosynthese des Häms zum Tragen kommen [3, 4]. Durch die Enzymdefekte kommt es zu einer Anreicherung von Porphyri-

nen und/oder deren Vorstufen, wie Porphobilinogen (PBG) und Delta-Aminolävulinsäure (ALA) in Leber oder Knochenmark, wo der Hämbedarf und -umsatz am höchsten sind. Die Porphyrinvorstufen scheinen neurotoxisch zu sein, wobei der genaue Mechanismus noch nicht geklärt ist [3]. Die Enzymdefekte sind durch Mutationen der entsprechenden kodierenden Gene bedingt (Abb. 2). Bei der akuten intermittierenden Porphyrie, die durch einen partiellen PBG-Desaminase-Defekt bedingt ist, handelt es sich um die in der klinischen Praxis am häufigsten anzutreffende AP-Form [3].

Frage 3: Welche der folgenden Massnahmen ist in diesem Stadium nicht sinnvoll?

- a) Die quantitative Bestimmung von Porphobilinogen (PBG) und Delta-Aminolävulinsäure (ALA) im Urin
- b) Die Anfertigung eines CT Thorax-Abdomen-Becken
- c) Die Durchführung einer neurologischen Untersuchung mit einer Messung der Nervenleitgeschwindigkeitsparameter
- d) Der Beginn einer Schmerzbehandlung mit Morphium
- e) Das Absetzen der Valproinsäurebehandlung

Das PBG-/Kreatin-Verhältnis beträgt bei unserer Patientin 60,7 mmol/mmol (Normwert <1,25), was einen akuten Porphyrieanfall bestätigt. Demzufolge ist die Anfertigung eines CT Thorax-Abdomen zur Abklärung einer Neoplasie als Anzeichen für ein paraneoplastisches Syndrom in diesem Fall nicht relevant. Der klinische Verlauf während der zehn Tage nach der Spitaleinweisung ist schlecht. Unsere Kollegen aus der Neurologie vermuten eine proximale arefektorische Tetraplegie mit starken neuropathischen Schmerzen aufgrund eines AP-Anfalls. Die elektrophysiologischen Daten stimmen mit einer motorischen und sensiblen Neuropathie überein, deren Beginn schwer zu datieren ist. Opiode sind die Behandlung erster Wahl bei neuropathischen Schmerzen, jedoch kaum wirksam. NSAR oder Anästhetika können hingegen Porphyrie-Anfälle auslösen und dürfen daher nicht verordnet werden [7]. Unter www.drugs-porphyria.org finden Sie eine vollständige Liste der sicheren bzw. bei Porphyrie kontraindizierten Medikamente. Da Valproinsäure porphyrinogen wirkt, wurde das Medikament umgehend abgesetzt.

Frage 4: Welche(r) andere(n) auslösende(n) Faktor(en) für einen AP-Anfall muss (müssen) vermieden werden?

- a) Alkohol-/Tabak-/Cannabiskonsum
- b) Hepatitis C
- c) Verringerte Kalorienzufuhr
- d) Östrogenhaltige Kontrazeptiva
- e) Antworten a), c) und d)

Alkohol-, Tabak- und Cannabiskonsum, eine verringerte Kalorienzufuhr sowie östrogenhaltige Kontrazeptiva (einschliesslich endogener Hormonunterschiede auf-

Tabelle 1: Übliche klinische Manifestationen bei einem AP-Anfall (angepasst nach [2]).

Symptome	Häufig starke, unsystematisch auftretende Bauchschmerzen, welche auch den Rücken, die Arme und Beine betreffen können Übelkeit, Erbrechen, Obstipation Schlaflosigkeit, Unruhe, Ängstlichkeit, Verwirrung, Psychose mit Halluzinationen und Verhaltensstörungen
Klinische Anzeichen	Dunkler oder dunklerer (bzw. orange-rötlicher) Urin bei Lichtexposition Unbeständige bläschenartige Hautläsionen, welche unbedeckte Hautpartien betreffen können Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmie Periphere motorische Neuropathie. Schluckstörungen, akuter Harnverhalt oder Inkontinenz, mögliche Progression zu einer schlaffen Parese oder einer Ateminsuffizienz Krampfanfälle.

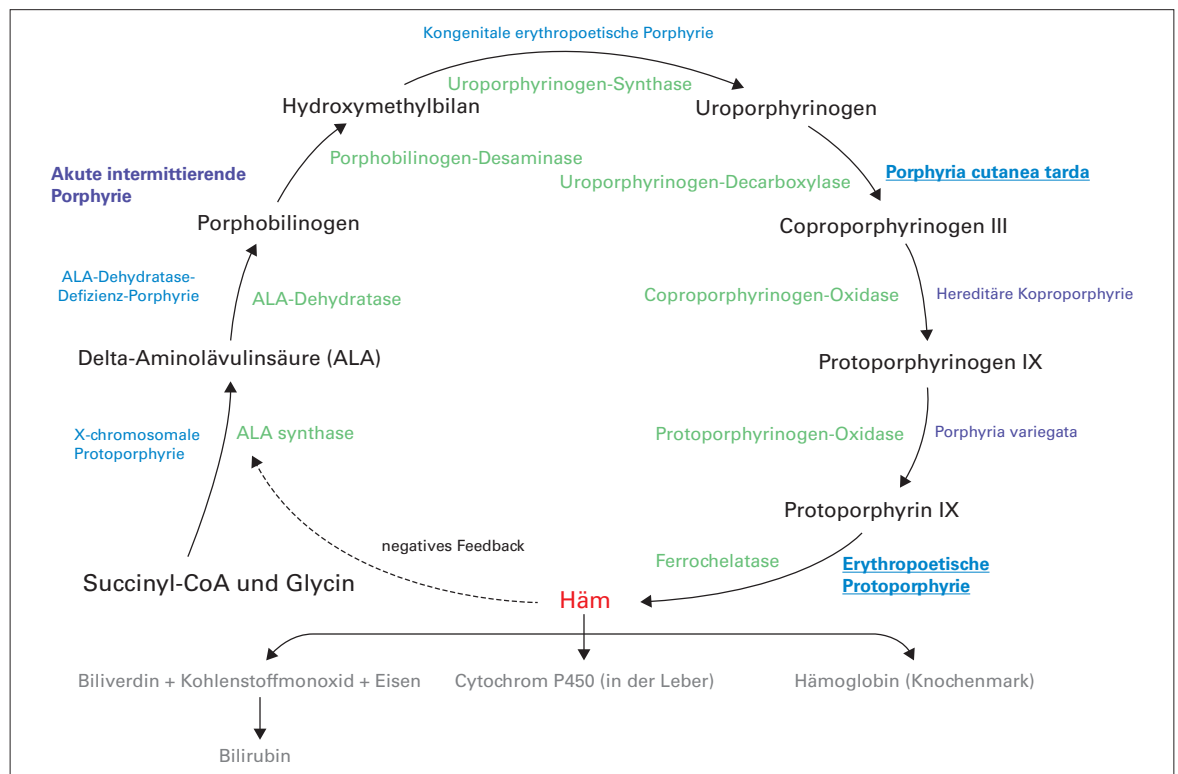


Abbildung 2: Die acht Schritte bei der Biosynthese des menschlichen Häm. Die Bezeichnungen der verschiedenen Häm-Vorstufen sind in schwarzer Schrift angegeben. Die Bezeichnungen der beteiligten Enzyme sind in grüner Schrift angegeben. Die in violetter Schrift angegebenen Porphyrien können das klinische Erscheinungsbild einer akuten Porphyrie aufweisen. Die in blauer Schrift angegebenen Porphyrien können hingegen nicht akut auftreten. Die in Fettdruck angegebenen Porphyrien weisen die höchste Inzidenz auf. Die unterstrichenen Porphyrien sind die kutanen Porphyrien mit der höchsten Prävalenz (angepasst nach [4]).

grund des Menstruationszyklus) werden als mögliche Auslöser für einen AP-Anfall beschrieben [2]. Aufgrund dessen ist der Verzicht auf Tabak, Cannabis und Alkohol zu empfehlen, und es sollten alternative Verhütungsmittel angewendet werden. Zwischen Porphyria cutanea tarda und Hepatitis C besteht eine starke Assoziation [3]. Für die anderen Porphyrie-Subtypen wurde eine solche jedoch nicht beschrieben (Abb. 2).

Frage 5: Welche(r) Aspekt(e) ist (sind) bei der Behandlung wichtig?

- Hämarginat (Normosang®) 3–4 mg/kg/Tag i. v.
- Erhöhung der oralen Kalorienzufuhr
- 10 oder 20%ige Glukoselösung (min. 3–5 mg/kg/Tag)
- Atemüberwachung, neurologische Kontrolle und Überwachung von Elektrolytstörungen
- Alle Vorschläge

Die erste Massnahme besteht darin, alle pharmakologischen Behandlungen abzusetzen, welche ein entsprechendes Anfallsrisiko bergen könnten. Anschliessend sollte mindestens vier Tage lang eine Behandlung mit Hämarginat (3–4 mg/kg i. v. während 30–40 Minuten 1×/täglich) erfolgen [2–4]. Das Hämarginat wirkt hauptsächlich über die Hemmung der ALA-Synthase in der

Leber (Abb. 2), wodurch die Bildung der neurotoxischen Porphyrinvorstufen inhibiert wird.

Bei einer motorischen Symptomatik kann das vollständige Abklingen des klinischen Erscheinungsbildes beobachtet werden. Bei schwerwiegenderen Symptomen mit Tetraparese und Beteiligung der Atemmuskulatur kann die Muskelschwäche hingegen teilweise bestehen bleiben [3, 8]. Durch die Kontrolle des PBG-Werts im Urin nach der dritten Hämarginat-Dosis kann das biologische Ansprechen überwacht werden. Des Weiteren wird empfohlen, auf eine angemessene orale Kalorienzufuhr zu achten, bei der 55–60% des Kaloriengrundbedarfs durch Kohlehydrate gedeckt werden. Ist die orale Kalorienzufuhr durch Übelkeit und Erbrechen eingeschränkt, sollte eine Magensonde gelegt werden. Die Gabe einer hypertonischen Glukoselösung sollte nur mit Vorsicht erfolgen, da dadurch eine mit diesem klinischen Erscheinungsbild oftmals einhergehende Hyponatriämie, die häufig zu Komplikationen in Form von Krampfanfällen führt, verschlimmert werden könnte (Tab. 1; [2]). Aus diesem Grund ist ebenfalls eine engmaschige neurologische Kontrolle indiziert. Die Ursache für die Hyponatriämie ist hingegen unklar. Möglicherweise tritt sie

infolge einer inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons und/oder aufgrund des renalen oder intestinalen Natriumverlusts im Zusammenhang mit der entsprechenden Organbeteiligung auf [2]. Eine Atemüberwachung ist aufgrund der Gefahr einer Lähmung der Atemmuskulatur gerechtfertigt.

Der klinische Verlauf bei unserer Patientin ist aufgrund der raschen Verschlimmerung einer sehr schmerzhaften Tetraparese trotz des Beginns einer Behandlung mit 150 mg Hämarnat pro Tag schlecht. Dennoch ist ein angemessenes biologisches Ansprechen auf die Behandlung zu beobachten (Normalisierung des PBG-Werts im Urin). Die Einstellung der Schmerzmittel erweist sich trotz der Hilfe unserer Kollegen von der Palliativstation als sehr schwierig. Sie wird ferner durch eine Aspirationspneumonie kompliziert, die zu einer Atemdepression führt. Da die Patientin mehrfach den Wunsch geäußert hat, sterben zu wollen und die Behandlung abzubrechen, veranlassen wir auf ihren Wunsch und den ihrer Familie hin eine palliative Behandlung. 28 Tage nach ihrer Spitalweisung stirbt sie im Beisein ihrer Angehörigen. Bei der durchgeführten Autopsie wird eine schwere Bronchopneumonie beider Lungenfelder bestätigt, die ihren Tod erklären kann.

Diskussion

Die Symptomtrias aus Krampfanfällen, unerklärlichen neuroviszeralen Symptomen (Bauchschmerzen, schmerzhaftes Parästhesien) und Hyponatriämie ist ein deutlicher Hinweis auf eine Porphyrie. In der Praxis wird der PBG-Wert im Urin anhand einer frischen, vor Lichtexposition geschützten Urinprobe von 10 ml bestimmt. Die Resultate werden im Verhältnis zur Kreatininkonzentration im Urin beurteilt. Ein 24-Stunden-Sammelurin ist nicht erforderlich und würde die Diagnostik unnötig verzögern [5]. In der Schweiz wird die Bestimmung der Urinwerte im Nationalen Referenzzentrum des Stadtspitals Triemli in Zürich durchgeführt und als Notfall behandelt. Bezüglich der Therapie wird empfohlen, Kontakt zu einem Universitätsspital (in der Westschweiz: Centre des Maladies Moléculaires [Zentrum für Stoffwechselerkrankungen] CHUV und/oder Service d'Hématologie [Hämatologieabteilung], CHUV/HUG) aufzunehmen und/oder

direkt das nationale Referenzzentrum zu kontaktieren (Triemli Spital, Zürich, Dr. med. Anna Minder oder Dr. Jasmin Barman-Aksözen).

Bei der Diagnostik kann ein AP-Anfall durch die Bestimmung des ALA-Werts im Urin von einer Bleivergiftung unterschieden werden. Tatsächlich ist das klinische Erscheinungsbild bei beiden Ereignissen ähnlich. Eine Bleivergiftung ist jedoch ausschliesslich mit einem erhöhten ALA-Wert im Urin assoziiert, wobei der PBG-Wert im Normbereich bleibt. Bei einem erhöhten PBG-Wert im Urin werden die AP-Diagnose sowie ihr Subtyp anhand einer Bestimmung des Porphyrinwerts in Blut, Urin und Stuhl bestätigt. Anschliessend wird die Enzymaktivität der PBG-Desaminase festgestellt sowie ein Plasmafluoreszenzscan durchgeführt, der Aufschluss über die Intensität des Enzymblocks gibt [5, 6].

Bei unserer Patientin war die Aktivität der Erythrozyten-PBG-Desaminase nach dem Nachweis eines erhöhten PBG-Werts im Urin unauffällig, was gegen eine akute intermittierende Porphyrie sprach, während beim Plasmafluoreszenzscan ein Peak bei einer Wellenlänge von 625,5 nm sichtbar wurde, was auf eine Porphyria variegata hindeutet. Bei der Suche nach einer Mutation des *PPOX*-Gens, das für die Protoporphyrinogen-Oxidase kodiert, wurde eine pathogene Missense-Mutation im heterozygoten Zustand in Exon 11 festgestellt. Infolgedessen wurde der Familie eine genetische Beratung angeboten, um Personen aufzuspüren, welche die Erkrankung entwickeln oder weitervererben können. Die Porphyria variegata ist eine Mischform (Abb. 2), die in Form akuter Anfälle mit unbeständiger Hautbeteiligung auftreten kann [3]. Die Behandlung eines AP-Anfalls ist, unabhängig vom festgestellten Subtyp, dieselbe. Sie besteht in der mindestens viertägigen i.v.-Gabe von 3–4 mg Hämarnat/kg/Tag.

Interessante Weblinks:

www.porphyria.eu

www.drugs-porphyria.org

https://www.stadt-zuerich.ch/triemli/de/index/kliniken_institute/zentrallabor/epp_sprechstunde.html

http://www.porphyria.ch/fr_liens.html

Verdankung

Wir danken Herrn Professor Gérard Waeber für sein aufmerksames Lektorat und seine Vorschläge.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08009>.

Korrespondenz:
Christophe Jobé, dipl. Arzt
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne.
[christophe.jobef\[at\]chuv.ch](mailto:christophe.jobef[at]chuv.ch)

Antworten:

Frage 1: d; Frage 2: e; Frage 3: b; Frage 4: e, Frage 5: e.