

fektere Zuordnung von Spender und Empfänger mit bis zu 10/10 vollständig gematchten Antigen-Paaren und stellt eine wesentliche Grundlage für den Siegeszug der hämatopoietischen Stammzelltransplantation dar. Mittels Bioinformatik gesteuerte Bioreaktoren stimulieren heute grosse Hoffnungen auf künftige Strategien für die effiziente Ex-vivo-Züchtung von funktionalen Blutzellen wie Erythrozyten, dendritischen Zellen oder transplantierbaren Stammzellen.

### Immunhämatologie

Die Hämagglutinationsreaktion zum Nachweis irregulärer Antikörper oder die Ergänzung des Antiglobulintests durch FACS wird jetzt routinemässig mit monoklonalen Antikörpern optimiert. Lösliche, rekombinante Blutgruppenantigene, wie Scianna, erlauben eine weitere Steigerung der Sensibilität bei der Erkennung selte-

ner, aber klinisch relevanter Antikörper. Die seit einigen Jahren verbreitet eingesetzte konventionelle Molekular Diagnostik für die Blutgruppenantigenbestimmung profitiert von der in diesen Systemen regelhaften 1:1-Genotyp/Phänotyp-Beziehung (www.bloodgen.com). Die Kombination von Bioinformatik und neuen Analyseplattformen wie z.B. die Chip-Array-Technologie oder die Massenspektrometrie werden die immunhämatologische Genotyp/Phänotyp-Analyse in der nahen Zukunft revolutionieren, in Bezug sowohl auf die analytische Präzision als auch den Analysendurchsatz. Damit dürfte erstmals ein Instrumentarium zur Verfügung stehen, welches die robuste, schnelle, günstige, aber auch diagnostisch häufig limitierte Hämagglutination konkurrieren wird.

Neue Technologien mit bioinformatischem Support für die direkte Phäno-

typ-Untersuchung warten auf ihre routinemässige Einführung. Ob diese traditionelle Methoden sinnvoll ergänzen oder gar ersetzen, bleibt offen. Am weitesten fortgeschritten ist die Multiplex-Technologie durch Luminex®, mit welcher gleichzeitig bis zu 20 und mehr Analyten quantitativ abgeschätzt werden können.

### Dank

Die Autoren danken Herrn Dr. med. M. Solenthaler, Hämatologielabor, Inselspital, Universität Bern, für den Passus «Mikroskopie» und Herrn PD Dr. med. L. Risch für fachtechnische Infrastruktur.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. U. Nydegger  
TransfusionTherapy Consultancy TTC  
Postfach 784  
CH-3000 Bern 9  
info@immune-complex.ch

Elisabeth Minder

## Porphyrien – Diagnose und Therapie

Die Stoffwechselkrankheiten Porphyrien verursachen Störungen der Häm biosynthese (Abb. 1) [1]. Die meisten von ihnen beruhen auf einem angeborenen Enzymdefekt. Häufig ist dieser Defekt autosomal-dominant vererbt; somit handelt es sich um heterozygote Mutationen mit Rest-Enzymaktivität um die 50%. Diese Porphyrien brauchen meist einen Auslösefaktor, um zu klinischen Symptomen zu führen. Die homozygoten Porphyrien dagegen sind sehr selten und schwerwiegend. Die neuere Einteilung der Porphyrien, beruhend auf der klinischen Symptomatik, unterscheidet akute von den nicht-akuten Porphyrien. Ein einfaches Flussdiagramm zur Differenzierung der Porphyrien findet sich in Referenz [2].



Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie  
Société Suisse de Chimie Clinique  
Società Svizzera di Chimica Clinica

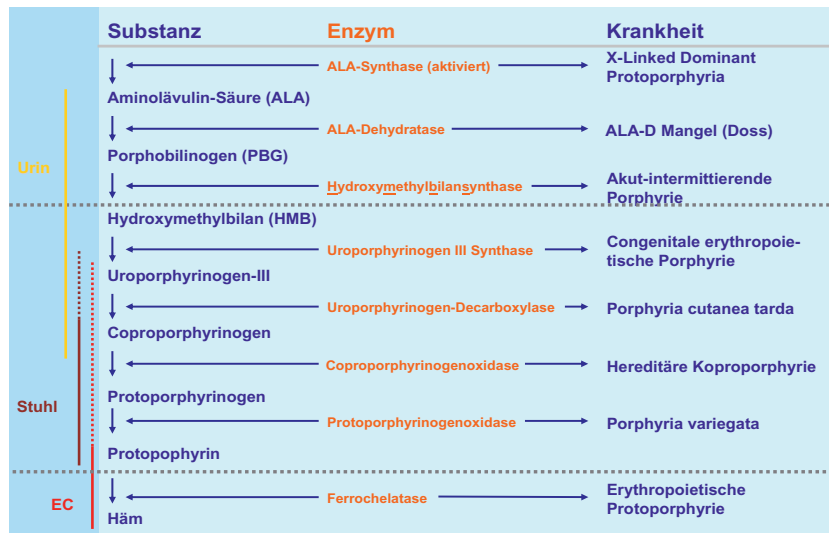
### Akute Porphyrien

#### Klinik

Akute Porphyrien sind durch Anfälle von neurotoxischer Schädigung gekennzeichnet. Ausgelöst werden die Anfälle durch Provokationsfaktoren (Porphyrie-auslösende Medikamente, Alkoholexzesse, psychische Stresszustände, Infekte). Die Schädigung des autonomen Nervensystems löst Abdominalkoliken, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation (bedingt durch einen Subileus) sowie Hypertonie, Tachycardie und Hyponatriämie aus. Letztere beruht auf einem SIADH oder auf

einem Elektrolytverlust bei schwerem Erbrechen. Die Abdominalschmerzen sind meist bandförmig im Oberbauch lokalisiert, krampfartig und mit Ausstrahlung in den Rücken und die körpernahen grossen Muskeln. Schwere Abdominalkoliken ohne Entzündungszeichen sind die häufigste Manifestation und treten bei 90% der Attacken auf; atypische Symptome können jedoch vorkommen. Häufig zeigen die Patienten bereits in diesem Stadium psychische Alterationen.

Bei Fortschreiten der Krankheit, insbesondere wenn diese, da nicht erkannt,



**Abbildung 1**  
Hämsynthese und zugehörige Enzymdefekte.

durch Porphyrie-auslösende Medikamente therapiert wird, kommt es zu Lähmungen, oft verbunden mit Hyperästhesie oder Hypästhesie. Dieses Krankheitsstadium kann mit einem Guillain-Barré-Syndrom verwechselt werden, unterscheidet sich jedoch von diesem, da die Paresen initial die körpernahe Muskulatur betrifft. Progredienz kann zu Atemlähmung, Koma, Epilepsie und Tod führen.

#### Diagnose

Charakteristisch für einen akuten Porphyrieschub ist ein mindestens 5fach, meist jedoch 20- bis 100fach erhöhtes Porphobilinogen im Urin. Zur Beschleunigung der Diagnostik sollte ein Portionenerin anstelle eines 24-h-Urins analysiert und auf Kreatinin standardisiert werden (Referenzbereich  $<1,25 \mu\text{mol}$  Porphobilinogen/mmol Kreatinin). Qualitative Porphobilinogentests sind, mit Ausnahme des PBG-Tests von Fisher Scientific, wegen der vielen falsch-positiven Resultate obsolet. Bei Urin-Kreatinin-Werten unter  $4 \text{ mmol/l}$  ist die Sensitivitätsgrenze der quantitativen Methode unterschritten. Ein akuter Porphyrieschub wird wegen der pathognomonisch (krankheitsbeweisend) sehr hohen PBG-Werte in jedem Fall erkannt.

Um eine Porphyrie bei einem zum Untersuchungszeitpunkt asymptomatischen Patienten nachzuweisen, werden Porphobilinogen im Urin, Porphobilinogen-Deaminase-Aktivität, Plasmafluoreszenz-Scan und

Stuhl-Porphyrine gemessen (Sensitivität ca. 90%). Die letzten drei Untersuchungen erlauben die Differenzierung zwischen akut-intermittierender Porphyrie (Mutation des Hydroxymethylbilan-Synthase-Gens), Porphyria variegata (Mutation des Protoporphyrin-Oxidase-Gens) oder hereditärer Koproporphyrurie (Mutation des Koproporphyrinogen-Oxidase-Gens).

#### Familienabklärung

Da die akuten Porphyrien autosomal-dominant sind und eine Prophylaxe möglich ist, empfehlen wir direkte Blutsverwandte mit molekular-genetischen Methoden abzuklären.

#### Behandlung des Porphyrieschubs

Als Erstes sollen alle nicht-Porphyrie-verträglichen Medikamente abgesetzt werden (Verträglichkeitsangaben unter [www.drugs-porphyruria.org](http://www.drugs-porphyruria.org)). Während der Prodromalsymptome eines Porphyrieschubs empfehlen wir den Patienten, mindestens  $200 \text{ g/d}$  Kohlenhydrate zu sich zu nehmen. Sind die Patienten wegen der Porphyriesymptome spitalbedürftig, so ist die Anwendung von  $3 \text{ bis } 5 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht Hämarginat (Normosang®, erhältlich bei Stauffacherapotheke Zürich, Tel. 044 242 86 36, Fax 044 241 83 72) alle 24 Stunden während 3–5 Tagen als Kurzinfusion indiziert. Wegen eines Phlebitis-Risikos empfehlen wir, Normosang in 4%iger oder 20%iger Albuminlösung statt in 0,9%iger NaCl-Lösung zu lösen und die Vene nach der

Infusion gut mit NaCl-Lösung zu spülen (z.B. mit 250 ml).

#### Nicht-akute Porphyrien

Nicht-akute Porphyrien zeigen keine Abdominalattacken, sondern Hautsymptome, typischerweise 1–2 cm grosse Blasen auf dem Handrücken, im Gesicht und eventuell an anderen Licht-exponierten Hautstellen (Abb. 2). Einzelne Individuen können nur Hautsymptome zeigen, obwohl sie an einer akuten Porphyrie leiden. Eine Differenzierung von nicht-akuter und akuter Porphyrie, die von therapeutischer Relevanz ist, kann nur biochemisch erfolgen, nicht jedoch histologisch.

Eine weitere Porphyrie-bedingte Hautkrankheit kann zu sehr schmerzhaften, aber kaum sichtbaren Hautreaktionen führen. Diese Hautkrankheit ist typisch für die erythropoietische Protoporphyrurie (EPP, Abb. 3).

#### Diagnose der kutanen Porphyrien

Ein schneller und zuverlässiger Screeningtest bei Verdacht auf Porphyrie-bedingte Hautreaktionen ist das Plasmafluoreszenz-Scan. Bei einer Anregung bei  $410 \text{ nm}$  lässt sich im verdünnten Blutplasma ein typisches Emissionsmaximum zwischen  $618$  und  $635 \text{ nm}$  finden. Dabei sind Maxima von ca.  $634 \text{ nm}$  typisch für die



**Abbildung 2**  
Hautblasen bei Porphyrie (PCT, VP und HC).



**Abbildung 3**  
Akute phototoxische Reaktionen bei EPP.

EPP, eines bei ca. 626 nm für die Porphyrin variegata, während alle anderen Haut-Porphyrin ein Maximum bei ca. 620 nm zeigen. Zur Bestätigung und Differenzierung werden anschliessend Protoporphyrin in den Erythrozyten gemessen (EPP) oder Porphyrin im Urin und im Stuhl (VP, HC und PCT).

#### Therapie der kutanen Porphyrien

Im Vordergrund der Behandlung der kutanen Porphyrien steht der Licht-

schutz durch Kleider oder Sonnenschutzmittel, die im Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts absorbieren (d.h. mit Zinkoxid oder Titanium-Dioxid-Zusatz). Bei der EPP wurde lange Zeit  $\beta$ -Carotin als symptomatische Therapie propagiert, dessen Wirksamkeit ist jedoch nicht abschliessend bewiesen [3]. Kürzlich konnten wir von einem Analogon des Melanozyten-stimulierenden Hormons zeigen, dass es die Symptome der EPP reduziert [4, 5].

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Elisabeth I. Minder  
 Stadtspital Triemli, Zentrallabor  
 Birmensdorferstrasse 497  
 CH-8063 Zürich  
 elisabeth.minder@triemli.stzh.ch

#### Merksätze

- Ein akuter Porphyrieschub ist charakterisiert durch ein mindestens 5fach erhöhtes Porphobilinogen im Urin.
- Bei einer Hautkrankheit lässt sich die Porphyrie durch ein typisches Fluoreszenz-Emissionsmaximum im Blutplasma bei 618 bis 635 nm nachweisen.
- Genetische Untersuchungen sind speziell für Familienabklärungen bei akuten Porphyrien geeignet.

#### Literatur

- 1 Minder EI, Schneider-Yin X. Porphyrins, Porphobilinogen and  $\delta$ -Aminolevulinic Acid. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (editors). Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Berlin-Heidelberg: Springer. 2008;751–80.
- 2 Schneider-Yin S, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. Swiss Med Wkly. 2009;139(13–14):198–206.
- 3 Minder EI, Scheider-Yin X, Steuer J, Bachmann LM. Asystematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2009;55(1):84–97.
- 4 Harms J, Lautenschlager S, Mider CE, Mider EI. An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. N Engl J Med. 2009;360(3):306–7.
- 5 Harms JH, Lautenschlager S, Mider CE, Minder EI. Mitigating photosensitivity of erythropoietic protoporphyria patients by an agonistic analog of alpha-melanocyte stimulating hormone. Photochem Photobiol. 2009;85(6):1434–9.