

Red Flags auf dem Weg zur Diagnose

Bauchschmerzen, roter Urin, Hyponatriämie

Dr. (I) Alessia Proietti^a, Dr. med. François Fontana^a, PD Dr. med. Alexander A. Tarnutzer^{b,d}, Prof. Dr. med. Jürg H. Beer^{c,e}, Dr. med. Anna-Elisabeth Minder^f

^a Interdisziplinäre Intensivstation, Kantonsspital Baden; ^b Abteilung für Neurologie, Kantonsspital Baden; ^c Department für Innere Medizin, Kantonsspital Baden; ^d Medizinische Fakultät, Universität Zürich; ^e Molekulare Kardiologie, Universitätsspital Zürich; ^f Abteilung Endokrinologie, Diabetologie, Porphyrie, Porphyrie-Netzwerk, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich

Hintergrund

Mit der vorliegenden Fallbeschreibung möchten wir aufzeigen, dass abdominelle Schmerzen das erste Symptom der seltenen, schweren und lebensbedrohlichen akuten Porphyrie sein können.

Fallbericht

Anamnese

Eine 29-jährige Frau stellte sich auf der Notaufnahme mit Obstipation, Nausea und krampfartigen Schmerzen vor, die sie seit drei Tagen nach Jakobs-muschelverzehr aufwies. In den vorherigen Jahren waren ähnliche Episoden gastroenterologisch ausgedehnt abgeklärt worden, einschliesslich mittels Gastro- und Koloskopie. Wegen Verdachtes auf eine funktionelle Dyspepsie sei eine Behandlung mit verschiedenen Analgetika sowie Antidepressiva versucht worden, jedoch ohne Erfolg. Das einzige Medikament, das etwas Linderung gebracht habe, sei Metamizol. Ansonsten bestand die medikamentöse Therapie aus einem subkutanen hormonellen Verhütungsmittel. Die weitere persönliche Anamnese und die Familienanamnese waren unauffällig.

Status, Befunde und Verlauf

Im klinischen Status fand sich eine diffuse abdominelle Druckdolenz bei spärlichen Darmgeräuschen. Alle Vitalparameter sowie Laborwerte waren normwertig. Die Urinanalyse war aufgrund einer dunkelroten Urinfarbe erschwert, wobei weder Erythrozyten, Myoglobin oder Hämoglobin noch Bakterien im Urinsediment gefunden wurden.

Bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt wurden Nitrofurantoin und Metamizol verschrieben, zusätzlich Laxantien gegen die bestehende Obstipation. Die Patientin wurde in unverändertem Zustand nach Hause entlassen.

Innerhalb der nächsten vier Tage wurde sie aber dreimal auf der Notfallstation vorstellig, da ihre Beschwerden trotz erwähnter Massnahmen zunahmen. Nach stationärer chirurgischer Aufnahme wurden deswegen eine Abdomen-Computertomographie, eine gynäkologische Untersuchung und eine Koloskopie sowie am dritten Tag eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt, die jeweils keine wegweisenden Befunde ergaben. Die Schmerzen und die Obstipation persistierten.

Am fünften Hospitalisationstag entwickelte die Patientin eine schwere Hyponatriämie bis 106 mmol/l mit Somnolenz, weshalb sie vorübergehend auf die Intensivstation verlegt wurde. Am neunten Hospitalisationstag trat eine zunehmende Muskelschwäche vor allem der Oberschenkel und Oberarme sowie ein Taubheitsgefühl an Armen und Beinen und am Rumpf auf. In der neurologischen Untersuchung zeigte sich eine rasch progrediente, proximal betonte, schlaffe Tetraparese mit erhaltenen Muskeleigenreflexen und leichter peripherer Fazialisparese rechts. Die Elektroneurographien ergaben Zeichen einer leichten axonalen motorischen Polyneuropathie der Armnerven. Ein Magnetresonanztomogramm des Schädels sowie eine Liquorpunktion waren unauffällig.

Diagnose

Aufgrund der Symptomkonstellation von Bauchschmerzen, Hyponatriämie und neurologischer Beteiligung sowie dunkelrotem Urin wurde auf der Intensivpflegestation bereits am Verlegungstag differentialdiagnostisch unter anderem eine akute Porphyrie vermutet und Urin zwecks Urinanalyse für Porphobilinogen und Delta-Aminolävulinsäure asserviert sowie auf die Gabe porphyrinogener Medikamente verzichtet. Die analgetische Therapie mit Metamizol wurde durch regelmässige Gaben von Morphin ersetzt, worunter sich die Schmerzen kontrollieren liessen. Nach festtagsbedingter Verzögerung (über Neujahr) ergab sich der eindeutige Nachweis



Alessia Proietti

eines erhöhten Porphobilinogens im Urin (117 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ Kreatinin, Norm $<1,25$) und die Diagnose eines akuten Porphyrieschubs wurde in Zusammenarbeit mit dem Porphyrienetzwerk am Stadtspital Triemli (ZH) bestätigt.

Behandlung und Therapie

Wir etablierten die intravenöse Gabe von Hämin (Normosang®, 250 mg/Tag) für insgesamt neun Tage. Die

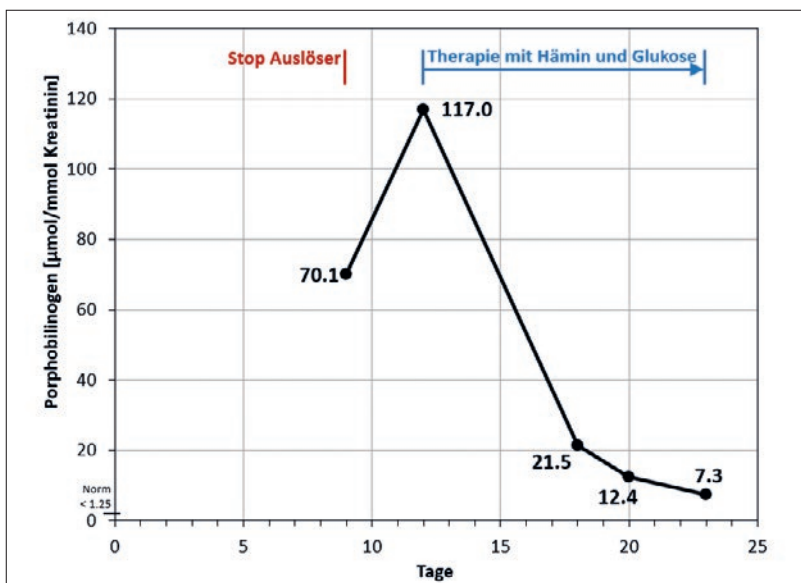


Abbildung 1: Porphobilinogenwerte vor und nach Vermeidung von Triggerfaktoren und Beginn der Therapie mit Hämin und Glukose. Tag 0 ist der Tag der stationären Aufnahme im Spital.

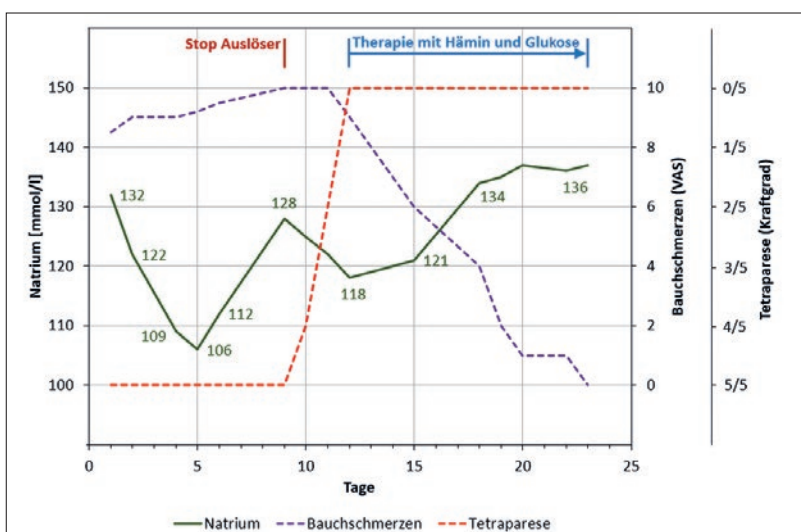


Abbildung 2: Graphische Darstellung des Verlaufs von Serumnatrium (links) sowie Abdominalschmerzen und Tetraparese (rechts) und den eingeleiteten Massnahmen. Die Schmerzen werden in der Visuellen Analogskala (VAS) definiert (0 = kein Schmerz und 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen). Für die Tetraparese wird der Kraftgrad verwendet (5 = normale Kraft und 0 = keine muskuläre Aktivität). Dies gilt für die Muskelgruppen des Oberschenkels und Oberarmes.

Therapie wurde in Rücksprache mit dem Porphyrie-Zentrum des Spitals Triemli bei verzögertem Ansprechen mit persistierender Produktion von erheblichen Mengen an toxischen Stoffwechselmetaboliten und den schweren klinischen Manifestationen bewusst länger als die im Arzneimittel-Kompodium empfohlenen vier Tage fortgeführt. Zusätzlich wurden Kohlenhydrate in Form von Glukoseinfusionen und Spezialkost (mindestens 150–200 g Kohlenhydrate/Tag) verabreicht. Verschiedene Triggerfaktoren für Porphyrieschübe respektive kontraindizierte Medikamente wurden identifiziert und eliminiert: Nitrofurantoin, Metamizol, Barbiturate zur Einleitung der Laparoskopie, die subkutane hormonelle Verhütung. Auch das prä-/periinterventionelle Fasten muss als Provokationsfaktor berücksichtigt werden (Abb. 1).

Die abdominellen Beschwerden verbesserten sich und das Serumnatrium normalisierte sich im Verlauf. Die Tetraparese zeigte sich über drei Tage nach Erstmanifestation progredient (Abb. 2) und schloss zunehmend auch die distalen Arm- und Beinmuskeln mit ein mit relativer Aussparung der Finger- und Plantarflexion. Gleichzeitig kam es zu einer Abnahme der Muskeleigenreflexe. Aufgrund zunehmender Dysphagie und stets abfallenden Peak-Flows musste die Patientin tracheotomiert, künstlich beatmet und ernährt werden. Die Verlaufs-Elektro-neuromyographien am 11. Tag nach Beginn der neurologischen Symptome zeigten eine schwere progrediente axonale, überwiegend motorische Neuropathie mit beginnenden Denervierungszeichen (Musculus vastus lateralis rechts).

Die Patientin wurde nach drei Wochen Hospitalisation zur Rehabilitation in das Schweizer Paraplegiker-Zentrum verlegt. Hier zeigte sich eine sehr langsame, jedoch stetige Verbesserung der neurologischen Defizite: Zwei Monate später konnte die Patientin voll oral ernährt werden, vier Monate später erfolgte die Dekanülierung nach respiratorischem Weaning. Durch intensives Training war die Patientin bei der Entlassung (ca. 10 Monate nach Auftreten der Symptome) für kurze Strecken an Gehstöcken, für längere Strecken mit Handrollstuhl mobil. 18 Monate nach Diagnosestellung ist die Patientin wieder ohne Hilfsmittel geh- und zu 60% arbeitsfähig.

Diskussion

Dieser Fall illustriert eindrücklich die immer wieder auftretenden Verzögerungen bei der Erstdiagnose einer akuten Porphyrie: Die Patientin wurde mehrfach gastroenterologisch (inklusive Endoskopien) abgeklärt, ohne dass der einfache Urintest auf Porphyrie

(Porphobilinogen quantitativ in einer symptomatischen Phase) veranlasst wurde. Sie wurde mehrfach auf der Notfallstation vorstellig mit porphyrieverdächtiger Symptomatik, ebenfalls ohne dass eine entsprechende Abklärung vorgenommen wurde. Bei der stationären Aufnahme wurde der rotgefärbte Urin als Zeichen eines (hämorrhagischen) Harnwegsinfektes interpretiert. Als die Hyponatriämie die äusserst porphyrietypische Trias von schweren Bauchschmerzen, rotem Urin und Hyponatriämie komplettierte, wurde zwar an einen akuten Porphyrieschub gedacht, aber die Porphyrieabklärung während der Weihnachts- und Neujahrsfeiertage nicht durch eine Kontaktnahme mit dem Porphyrienetzwerk im Triemlispital und einem notfallmässigen Probentransport gesichert. Diese Fallbeschreibung soll daher die Porphyrie als seltene und schwerwiegende Krankheit in Erinnerung rufen und die Massnahmen zur Diagnosestellung erläutern.

Die Porphyrien sind Stoffwechselstörungen, von denen jede einen Defekt in einem der acht Enzyme des Häm-Biosynthesewegs darstellt und zur Akkumulation von gewebetoxischen Häm-Vorläufern führt (Porphyrine und Porphyrin-Vorstufen) [2]. Häm ist ein wichtiger Bestandteil von Hämoglobin, Myoglobin und P450-Zytochromen. Die Porphyrien werden in akute (akute hepatische) und nicht akute Porphyrien aufgeteilt. Die akuten Porphyrien sind durch Attacken von abdominalen Schmerzen gekennzeichnet, die durch Triggerfaktoren ausgelöst werden, während die nicht akuten Porphyrien ausschliesslich zu durch Licht ausgelösten Hautmanifestationen führen.

Die akuten Porphyrien umfassen drei autosomal-dominante Krankheiten: akut-intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata und hereditäre Koproporphyrinurie; zusätzlich noch die sehr seltene, autosomal-rezessive Doss-Porphyrie.

Bei unserer Patientin konnte biochemisch eine akut-intermittierende Porphyrie diagnostiziert werden (Mutation c.673 C>T im HMBS-Gen). Eine genetische Untersuchung ist nur dann notwendig, falls bei dieser autosomal-dominanten Erkrankung eine Familienabklärung erfolgen soll, die grundsätzlich zur Prävention bei Blutsverwandten von Patientinnen und Patienten mit akuter Porphyrie empfohlen wird. Die Prävalenz der symptomatischen akut-intermittierenden Porphyrie wird mit 0,5–1/100 000 angegeben [3]. Da in der Schweiz eine Gründermutation (p.W283X) nachgewiesen werden konnte, kommt diese Erkrankung in der Schweiz gehäuft vor [4].

Akute Anfälle können durch viele Medikamente, Alkohol, Einschränkung der Kohlenhydrateinnahme, das

Prämenstruum, psychischen oder physischen Stress oder Infektionen hervorgerufen werden (Tab. 1).

Tabelle 1: Auslöser von Attacken bei akuten Porphyrien.

Porphyrieunverträgliche Medikamente (Cave: das Pharma-Kompendium ist hier nicht zuverlässig)
Geschlechtshormone, Prämenstruum
Verminderung von Kohlenhydratzufuhr
Infektionen
Alkohol
(Emotionaler) Stress

Die Anfälle sind oft selbstlimitierend und klingen häufig innerhalb von zwei Wochen ab. Etwa 5% der Betroffenen (hauptsächlich Frauen) haben wiederkehrende Anfälle, definiert als ≥ 4 Anfälle pro Jahr. Langfristige Komplikationen sind chronisches Nierenversagen, arterielle Hypertonie und ein deutlich erhöhtes Risiko für hepatozelluläre Karzinome [3–5].

Akute und nach häufig rezidivierenden Anfällen persistierende chronische Symptome aufgrund von toxischen Wirkungen der akkumulierten Porphyrin-Vorläufer auf das autonome, periphere und zentrale Nervensystem kennzeichnen akute Porphyrien. Die früh im Verlauf und am häufigsten auftretenden Symptome sind neuroviszeral, bedingt durch Schädigung des autonomen Nervensystems und charakterisiert durch schwere, kolikartige Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Obstipation sowie Hypertonie und Tachykardie. Der häufig nachweisbare rot-braune Urin hilft bei der Diagnosestellung. Die sehr charakteristische Hyponatriämie tritt oft erst im Verlauf auf, wie in dieser Fallbeschreibung dokumentiert. Noch später im Verlauf kommt es zur Schädigung des peripheren Nervensystems mit motorischen und sensiblen Störungen [1], oft verbunden mit generalisierten Schmerzen. Die Schädigung des zentralen Nervensystems zeigt sich durch variable psychische Veränderungen, Bewusstseinsstörungen und epileptische Anfälle.

Das Urin-Porphobilinogen (ein Porphyrin-Vorläufer), ein sehr empfindlicher und spezifischer First-Line-Screening-Test, ist während der akuten Porphyrieschübe immer signifikant erhöht (diagnostisch >5 -fach, Tab. 2) [2]. Bei einem akuten Porphyrieschub sollen unmittelbar alle identifizierten Provokationsfaktoren eliminiert werden, speziell Arzneimittel sollten überprüft und allenfalls durch porphyrieverträgliche Alternativen ersetzt werden (für weitere Informationen: Kontaktaufnahme mit Porphyrienetzwerk Triemli oder www.porphyria.org bzw. www.drugs-porphyria.org). Des Weiteren wird eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr, allenfalls ergänzt durch eine parenterale Glukosezufuhr (total ca. 150–300 g/Tag) empfohlen. Falls

Tabelle 2: Akute Porphyrrie.

Symptome	Neuroviszerale Symptome: starke kolikartige Abdominalschmerzen, Nausea/ Erbrechen, oft Obstipation, selten v.a. initial Diarrhoe
	Hypertonie, Tachykardie
Diagnostik	Hyponatriämie
	Neurologischer Befall: – Motorische Störungen (axonale Neuropathie, atrophe Parese) – Sensible Störungen (neuropathische Schmerzen, Polyneuropathien) – Psychische Veränderungen, Bewusstseinsstörungen – Epileptische Anfälle
	Akute Phase: Porphobilinogen quantitativ im lichtgeschützten Spoturin (Norm: <1,25 µmol/mmol Kreatinin) – >5-fach erhöht: Diagnose eines akuten Porphyrieschubes – normwertig: akuter Porphyrieschub ausgeschlossen
	Eine Abklärung ist auch in der Latenzphase an einem Porphyriezentrum möglich

Korrespondenz:
Dr. (I) Alessia Proietti
Departement für
Innere Medizin
Kantonsspital Baden
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
alessia.proietti[at]ksb.ch

notwendig kann für eine spezifische Behandlung des akuten Schubes Häm-Arginat (3–4 mg/kg Körpergewicht/Tag rekonstituiert mit Humanalbumin) langsam intravenös über eine grosse Vene verabreicht werden. Über die Therapieindikation und die Dauer entscheiden die Klinik und der Krankheitsverlauf, wobei eine neurologische Symptomatik eine zwingende Indikation für Häm-Arginat darstellt. Sowohl Häm-Arginat als auch Glukose hemmen das erste, geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Häm-Biosynthese in der Leber und reduzieren dadurch die Anhäufung der toxischen Stoffwechselprodukte. Glukoseinfusionen sollten bei Hyponatriämie nur unter Kontrolle der Elektrolyte angewendet werden.

Hinsichtlich der axonalen Neuropathie ist nur eine sehr langsame Erholung über Monate zu erwarten. Diese kann bei später Diagnosestellung und fortgeschrittener neuronaler Schädigung inkomplett sein und atrophe Paresen und sensible Polyneuropathien können persistieren. Längerfristig entscheidend für die Gesamtprognose akuter Porphyrrien ist die Verhinderung weiterer Attacken.

Disclosure statement

AEM ist Principal Investigator der Explore Part B Studie von Alnylam®. Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. Muscle Nerve. 2004;30(4):410–22.
- 2 Minder AE, Barman-Aksozen J, Zulewski H, Schneider-Yin X, Minder EI. Porphyria – when to think about how to clarify and treat? Ther Umsch. 2018;75(4):225–33.
- 3 Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inherit Metab Dis. 2013;10.1007/s10545-012-9544-4.
- 4 Schneider-Yin X, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. Swiss Med Wkly. 2009;139(13–14):198–206.
- 5 Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias. Gastroenterology. 2019;157(2):365–381.e4.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die hier beschriebenen «red flags» (akute schwere Bauchschmerzen, Hyponatriämie und roter Urin), insbesondere bei einer Anamnese von jahrelangen, nicht zielführenden Abklärungen rezidivierender Abdominalschmerzen oder auch bei entsprechender Begleitsymptomatik (Nausea, Erbrechen, Obstipation, Hypertonie, Tachykardie), sollten unverzüglich die Abklärung einer akuten Porphyrrie mittels der entsprechenden Urinanalyse auf Porphobilinogen quantitativ aus dem lichtgeschützten Spoturin nach sich ziehen.
- Ebenfalls sollen die Provokationsfaktoren für akute Porphyrieschübe unverzüglich vermieden werden und je nach Klinik, besonders falls bereits neurologische Defizite bestehen, eine spezifische Therapie mit Häm-Arginat angewandt werden.