

Eine 25-jährige Patientin mit Pseudoobstruktion des Kolons, Hyponatriämie, hypertensiver Entgleisung und diffusem Schmerzsyndrom

Philipp Lutz¹, Daniel Maring¹, Henriette J. Tschampa², Tilman Sauerbruch¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Fallbeschreibung:** Eine 25-jährige, hypertone Patientin stellte sich mit seit 10 Tagen bestehenden und zunehmenden diffusen Schmerzen und Obstipation im Notfallzentrum vor. Sie war zuvor mehrfach ärztlich gesehen worden, ohne dass verschiedenste Analgetika sowie Metoclopramid zu einer Besserung geführt hatten. Laborchemisch fand sich eine Hyponatriämie. Ein Megakolon und eine Polyneuropathie wurden festgestellt, kurz nach Aufnahme kam es allerdings bei weiter zunehmender Hyponatriämie im Sinne eines SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) zu einem generalisierten Krampfanfall. Passend zur Klinik konnte im Urin eine massiv erhöhte Ausscheidung von Porphyrinen gemessen werden und damit, zusammen mit der deutlich erniedrigten Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität, die Diagnose einer akuten intermittierenden Porphyrurie gestellt werden.

□ **Schlussfolgerung:** Der Fall illustriert, wie die Diagnose dieses Krankheitsbildes aufgrund seiner Seltenheit und unspezifischen Symptome leicht verschleppt wird, wobei die Gefahr besteht, durch Verordnung von auslösenden Medikamenten die Beschwerden noch zu verschlimmern.

Schlüsselwörter: Akute Porphyrurie · Hyponatriämie · Megakolon · Krampfanfall

Med Klin 2010;105:267–72.
DOI 10.1007/s00063-010-1047-1

ABSTRACT

A 25-Year-Old Patient with Colonic Pseudo-Obstruction, Hyponatremia, Hypertension, and Diffuse Pain

□ **Case Report:** A 25-year-old hypertensive patient presented to the Emergency Department with constipation and diffuse pain which had been increasing for 10 days. She had consulted several doctors before, but neither various analgesics nor metoclopramide had been beneficial. Blood analysis showed hyponatremia. A megacolon and polyneuropathy were found. Shortly after admission, she developed generalized seizures while hyponatremia increased compatible with SIADH (syndrome of inadequate ADH secretion). Urine examination revealed a markedly elevated excretion of porphyrins. Since porphobilinogen deaminase activity was clearly decreased, diagnosis of acute intermittent porphyria could be confirmed.

□ **Conclusion:** This case shows how definite diagnosis of this illness is often delayed because of its rarity and the variety of its possible symptoms and signs. This delay leads to a high risk of aggravating the disease by prescribing porphyrinogenic drugs.

Key Words: Acute porphyria · Hyponatremia · Megacolon · Seizure

Med Klin 2010;105:267–72.
DOI 10.1007/s00063-010-1047-1

Fallbeschreibung

Eine 25-jährige Patientin stellte sich mit Obstipation und ausgeprägten diffusen Schmerzen in unserem Notfallzentrum vor. Vornehmlich gab sie Rückenschmerzen an, die allerdings in beide Beine und den Nacken ausstrahlten und sich auch als atemabhängige Thoraxschmerzen äußerten. Da diese Beschwerden seit etwa 10 Tagen bestanden und zunahmen, hatte die Patientin zuvor schon mehrmals ärztlichen Rat in einem universitären Notfallzentrum gesucht, ohne dass die verschriebene rein symptomatische Therapie, bestehend aus verschiedenen Analgetika und Metoclopramid, zu einer Besserung geführt hatte. Der Stuhlverhalt war als funktionell oder medikamentös gedeutet worden.

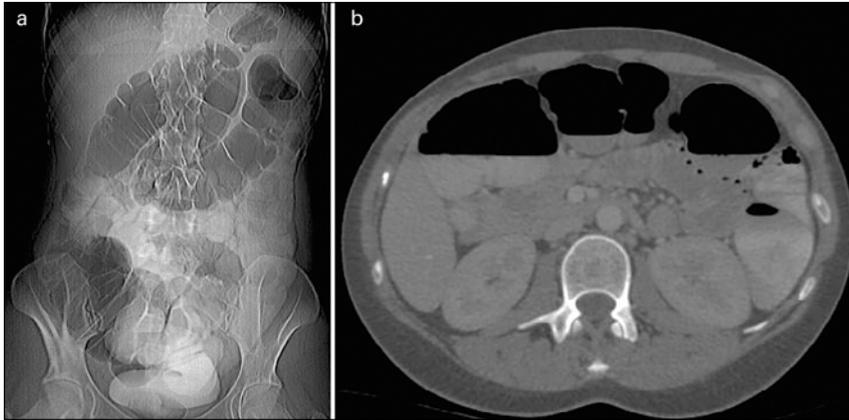
Wir sahen eine wache und afebrile Patientin, bei der in der körperlichen Untersuchung lediglich ein deutlich geblähtes Abdomen sowie ein Blutdruck von 170/100 mmHg auffielen. Im Labor zeigte sich vor allem ein erhöhter Kreatininwert von 2,28 mg/dl, erhöht waren außerdem die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) auf 59 U/l und das C-reaktive Protein (CRP) auf 20,9 mg/l, erniedrigt waren das Serumnatrium mit 132 mmol/l, das Hämoglobin mit 12,1 g/dl sowie die Thrombozyten mit 184 G/l (Tabelle 1). Auffällig war, dass ein Kreatininwert an der oberen Normgrenze, eine erhöhte GPT und ein erniedrigtes Serumnatrium schon auswärts gemessen worden waren.

Sonographisch und radiologisch fand sich eine ausgeprägte Koprostase. Am nächsten Tag konnten eine Koloskopie und die radiologische Bildgebung zwar kein Passagehindernis, aber ein Megakolon darstellen (Abbildung 1). Zudem entwickelte die Patientin eine proximale Parese des rechten Arms. Die Polyneurographie ergab das Bild einer motorisch demyelinisierenden Polyneuropathie, die starken Schmerzen ließen sich nur durch

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I – Allgemeine Innere Medizin –, Universität Bonn,

² Radiologische Klinik, Universität Bonn.

KASUISTIK



Abbildungen 1a und 1b. Die Abdomenübersicht (a) zeigt einen massiv dilatierten Kolonrahmen. In der CT des Abdomens (b) Bestätigung der ausgeprägten Kolondilatation mit Spiegelbildung.

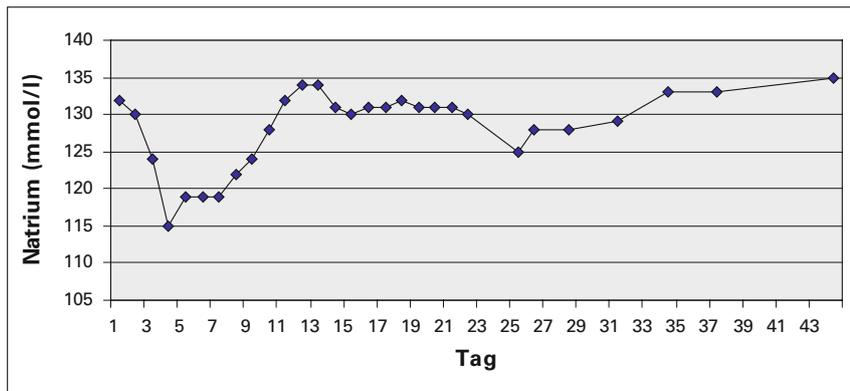


Abbildung 2. Verlauf des Serumnatriums.

Tabelle 1. Labor bei Aufnahme. CRP: C-reaktives Protein; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; γ -GT: γ -Glutamyltransferase; HCG: humanes Choriongonadotropin.

Parameter	Wert	Einheit	Referenzbereich
Natrium	132	mmol/l	135–153
Kalium	4,17	mmol/l	3,5–5,3
Kreatinin	2,28	mg/dl	0,6–1,3
Gesamtbilirubin	0,46	mg/dl	0,2–1
γ -GT	28	U/l	Bis 38
GPT	59	U/l	Bis 34
Lipase	64	U/l	98–384
CRP	20,9	mg/l	Bis 3
Leukozyten	7,34	G/l	4,3–10,5
Hämoglobin	12,1	g/dl	12,3–15,3
Thrombozyten	184	G/l	220–406
β -HCG	< 2,0	ng/ml	Bis 2

Opiate beherrschen. 4 Tage nach Aufnahme kam es zu einem generalisierten Krampfanfall bei zunehmender Hyponatriämie bis auf 115 mmol/l (Abbildung 2), der zur Verlegung auf die Überwachungsstation führte. Die kraniale computertomographische (CT) Bildgebung war ebenso wie eine Liquorpunktion und ein Elektroenzephalogramm nicht weiterführend. Allerdings entsprach das Magnetresonanztomogramm (MRT) einem posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (Abbildung 3). Bei einer gegenüber dem Serum erhöhten Urinosmolarität von 407 mOsm/kg und Ausschluss eines Morbus Addison bzw. einer Hypothyreose oder einer Dehydratation sowie einer erniedrigten Serumharnsäure (2,1 mg/dl, unterer Normbereich ab 2,6 mg/dl) wurde vom Bild eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) ausgegangen (Abbildung 4). Im Verlauf kam es zu weiteren generalisierten Krampfanfällen, die nach Eindosierung von Levetiracetam nicht weiter auftraten. Allerdings halluzinierte die Patientin immer wieder.

Mittlerweile hatten wir die Ergebnisse der schon kurz nach der Aufnahme der Patientin gezielt verschickten Urinproben erhalten. Hier ergab sich eine massiv erhöhte Ausscheidung von Porphyrinen, vor allem von Uroporphyrin (10 000 μ g/l, Referenzbereich bis 20 μ g/l), wobei auch die δ -Aminolävulinsäure mit 21,7 mg/l (Referenzbereich bis 4,5 mg/l) und das Porphobilinogen mit 18 mg/l (Referenzbereich bis 2 mg/l) stark erhöht waren. Damit bestätigte sich die klinische Annahme einer akuten hepatischen Porphyrie. Bei massiv erhöhter Ausscheidung von Uroporphyrin lag der Verdacht auf eine akute intermittierende Porphyrie nahe. Diese konnte durch Bestimmung einer deutlich erniedrigten Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität von 30% gesichert werden (zur Diagnostik vgl. [1]). Damit konnten zwei weitere Formen der akuten hepatischen Porphyrie, die hereditäre Koproporphyrinurie und die Porphyria variegata, ausgeschlossen werden. Die vierte mögliche und sehr seltene Form, die δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz, war aufgrund des erhöhten Porphobilinogens ausgeschlossen (Abbildung 5). Eine Aus-

scheidung von Porphyrinen im Stuhl konnte nicht nachgewiesen werden, allerdings erfolgte diese Bestimmung erst nach Einleitung der Therapie, als auch die erhöhten Urinporphyrine stark rückläufig waren. Die Bleiwerte in Serum und Urin waren normal. Eine Mutationsanalyse ist bisher nicht erfolgt.

Therapie und Verlauf

Im Verlauf konnte der klinische Zustand der Patientin schrittweise stabilisiert werden. Zusätzlich zu Infusionen 40%iger Glucoselösung wurde bei der schweren Ausprägung des Krankheitsbildes noch vor Erhalt der Untersuchung auf Urinporphyrine eine Hämarginatherapie durchgeführt. Darunter zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Porphyrinausscheidung (Abbildung 6). Die ausgeprägten Schmerzen waren nur schwer beherrschbar, im Verlauf konnte aber die Morphinthherapie fast komplett ausgeschlichen werden. Bei Entlassung hatten sich die Laborparameter bis auf eine milde Anämie, ein leicht erniedrigtes Serumnatrium, leicht erhöhte Transaminasen und eine natürlich noch erhöhte Porphyrinausscheidung erholt.

Eine ausführliche Suche nach möglichen Auslösern des Schubs ergab als Ursache am ehesten eine unregelmäßige Ernährung im Rahmen einer intensiven beruflichen Belastung. Die Einnahme von verschiedenen Medikamenten, vor allem von Metoclopramid, aber auch von Tramadol und verschiedenen nichtsteroidalen Antirheumatika, dürfte den beginnenden Schub verstärkt haben. Auch der gelegentliche Cannabiskonsum könnte eine aggravierende Rolle gespielt haben [2].

DISKUSSION

Die akute intermittierende Porphyrie ist mit einer durchschnittlichen, allerdings je nach Region sehr schwankenden Prävalenz von 1–2/100 000 die häufigste der vererbten Porphyrien; besonders hoch ist die Prävalenz unter psychiatrischen Patienten mit 0,21% [3]. Ursächlich dafür ist ein Defekt der Porphobilinogen-Desaminase, für den über 300 Mutationen beschrieben worden sind [4]. Die meisten Mutationen sind spezifisch für einzelne Familien,

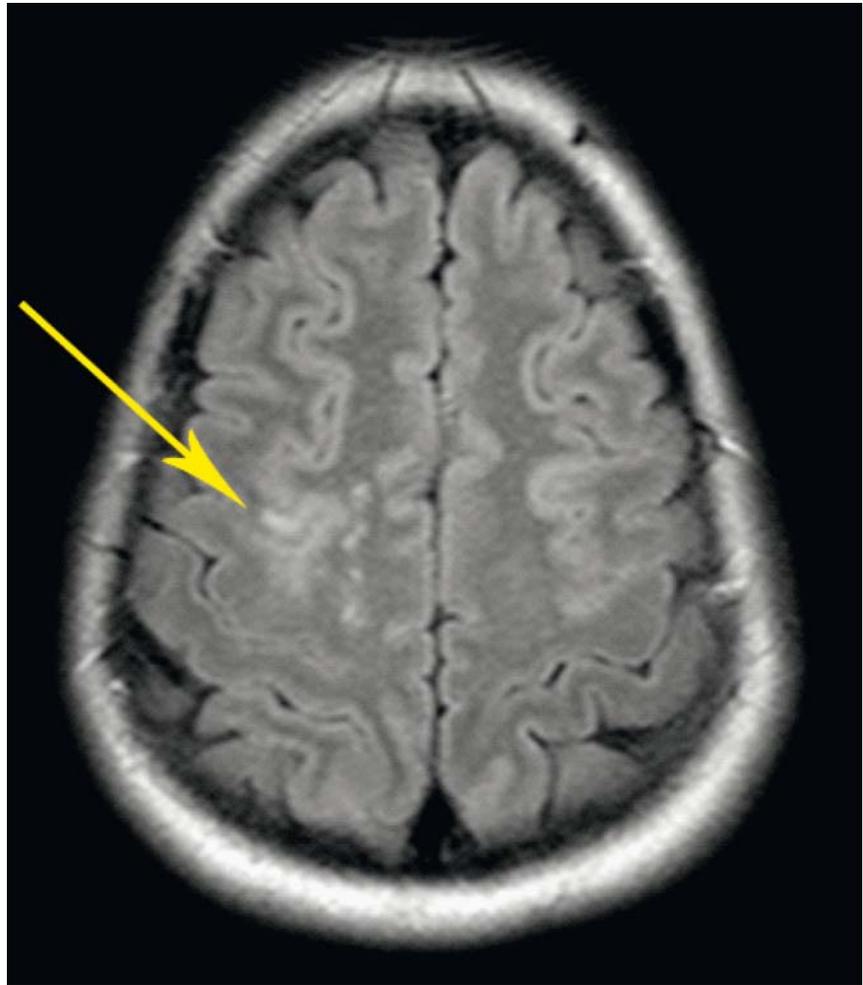


Abbildung 3. MRT des Schädels: kortikale und subkortikale Signalveränderungen frontal und parietal (Pfeil), vereinbar mit einem reversiblen Enzephalopathiesyndrom.

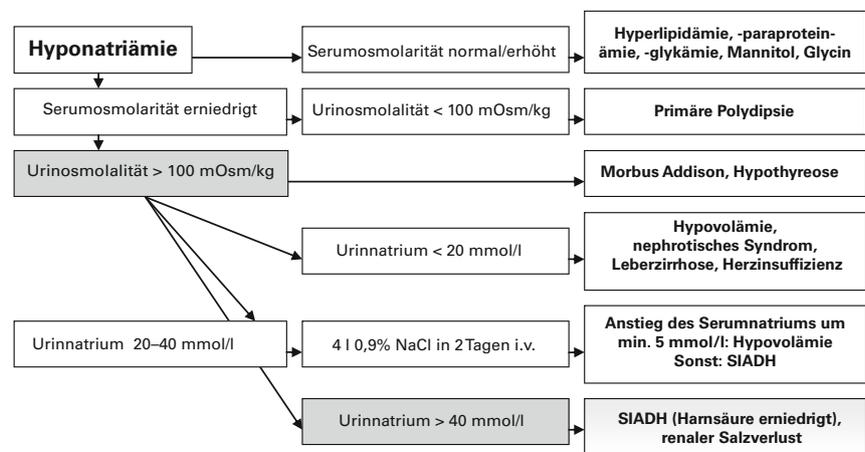


Abbildung 4. Differentialdiagnose der Hyponatriämie (adaptiert nach [24]; die Patientin erfüllte die unterlegten Kästchen).

KASUISTIK

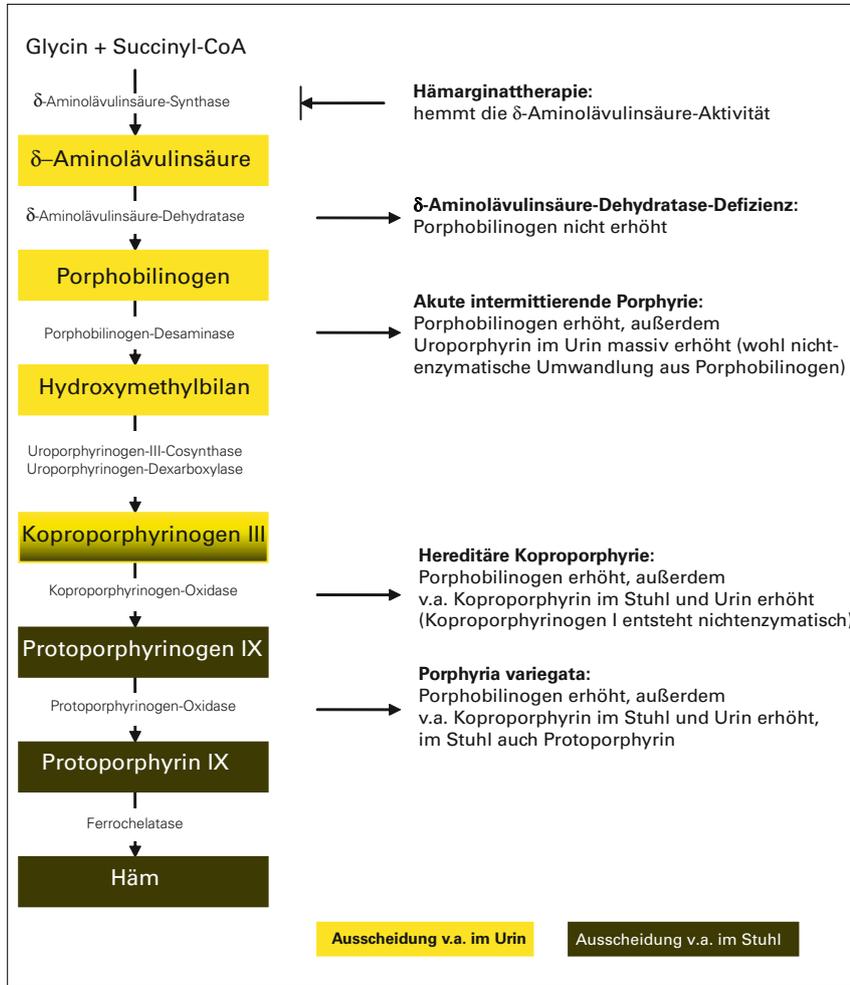


Abbildung 5. Pathophysiologie der akuten Porphyrien.

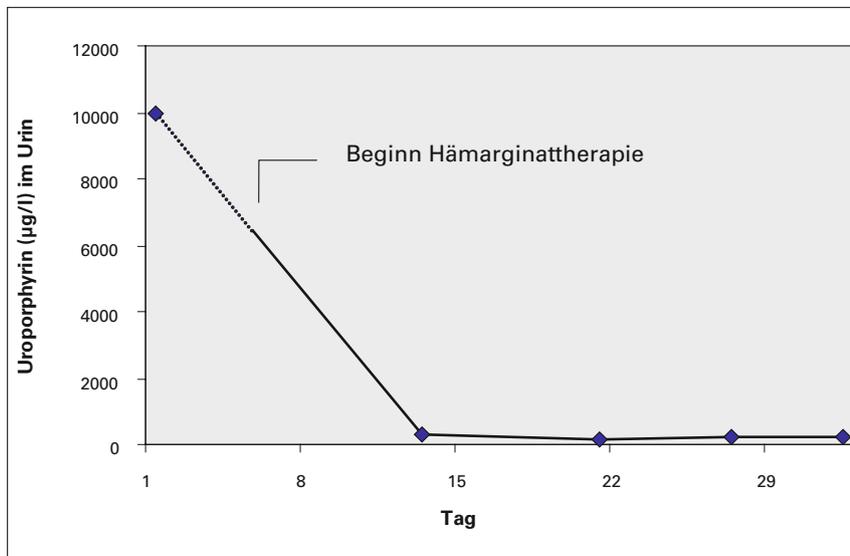


Abbildung 6. Verlauf der Porphyriausscheidung.

allerdings kann sich regional auch ein gehäuftes Vorkommen bestimmter Mutationen zeigen [5]. 90% der Gen-träger bleiben lebenslang asymptomatisch. Bei den restlichen 10% kommt es ein- oder mehrmals zu akuten Attacken, die typischerweise durch Fasten [6], Hormone [7] oder Medikamente ausgelöst werden. Die Symptomatik ist sehr variabel. Tachykardie und Hypertonie sowie gastrointestinale, neurologische und psychiatrische, aber auch urologische Symptome treten auf (u.a. zusammengefasst in [1], Tabelle 2).

Die Pathophysiologie der neurologischen (bei unserer Patientin Schmerzen, Polyneuropathie und Krampfanfall) und gastrointestinalen Symptome (Megakolon) ist noch unklar. Das Bild eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms, also einer akuten, prinzipiell reversiblen Funktionsstörung, ist bekannt [8]. Auch das Auftreten eines SIADH bzw. einer Hyponatriämie ist pathophysiologisch nicht geklärt. Gezeigt wurden einerseits morphologische Veränderungen im Hypothalamus [9], andererseits wurde postuliert, diese Veränderungen im Hypothalamus seien nicht ursächlich, sondern Kompensation eines verminderten Blutvolumens [10]. Auch der gastrointestinale Verlust durch das häufige Erbrechen sowie die Infusion von hypotonen Glucoselösungen, möglicherweise auch ein erhöhter renaler Salzverlust können eine Rolle spielen. Als Langzeitfolge scheint das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms [11, 12] erhöht zu sein. Auch ein erhöhtes Risiko für einen persistierenden Hypertonus und chronisches Nierenversagen [13] sowie die Entwicklung von Depressionen mit Suizid [14] sind in der Literatur beschrieben.

Diagnostisch ist die Urinanalyse wegweisend. Der oft genannte Watson-Schwartz-Test ist zwar einfach durchzuführen, hat aber eine sehr eingeschränkte Sensitivität von etwa 50% bei fünffach erhöhten Porphobilinogenwerten [15], so dass modernere Testkits zum Screening empfohlen werden [16]. Die genaue Testung ergibt dann wie bei dieser Patientin typischerweise δ-Aminolävulinsäure- und Porphobilinogenwerte, die ein Mehrfaches über dem Normwert liegen. Zusätzlich kann die Erythrozyten-Por-

Tabelle 2. Symptome der akuten intermittierenden Porphyrie (adaptiert nach [1, 25]).

Gastrointestinal		Symptome Neurologisch		Kardiovaskulär	
Abdominelle Schmerzen	85–95%	Andere Schmerzen	50–70%	Tachykardie	28–85%
Erbrechen	43–88%	Lähmungen	42–68%	Hochdruck	36–55%
Obstipation	48–84%	Atemlähmung	9–20%		
Durchfall	5–12%	Psychische Auffälligkeiten	40–58%		
		Krampfanfälle	10–20%		
		Sensibilitätsstörungen	26–38%		
		Hyponatriämie	32–39%		

phobilinogen-Desaminase-Aktivität bestimmt werden, die in den meisten Fällen stark erniedrigt ist. Damit kann auch laborchemisch die Differentialdiagnose zu den drei weiteren akuten Porphyriefformen (hereditäre Koproporphyrinurie, Porphyria variegata und δ -Aminolävulinat-Dehydratase-Porphyrie) mit neuroviszeralen Symptomen und erhöhten δ -Aminolävulinat-Spiegeln im Urin geklärt werden, die eben eine normale Erythrozyten-Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität aufweisen. Die hereditäre Koproporphyrinurie und die Porphyria variegata können zudem von kutanen Symptomen begleitet sein (zusammengefasst in [1]). Therapeutisch (Abbildung 7) sind die Beseitigung und Vermeidung von auslösenden Faktoren entscheidend (u.a. [17]). In diesem Sinne wirken wohl auch Glucoseinfusionen [18]. Eine spezifische Therapie stellt die Infusion von Hämarginat dar (u.a. [19]), das die Synthese von δ -Aminolävulinat bremst (s. Abbildung 5). Über eine Heilung durch Lebertransplantation wird in der Literatur berichtet [20]. Der Verlauf unserer Patientin bestätigt erste Berichte, nach denen die Anwendung von Levitiracetam bei akuter Porphyrie sicher zu sein scheint [21–23].

SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend handelte es sich also um eine Patientin mit der klassischen Trias aus neurologischen (starke Schmerzen, Zeichen einer Polyneuropathie und SIADH mit Krampfanfall), gastrointestinalen (Megakolon mit Stuhlverhalt) und kardiovaskulären

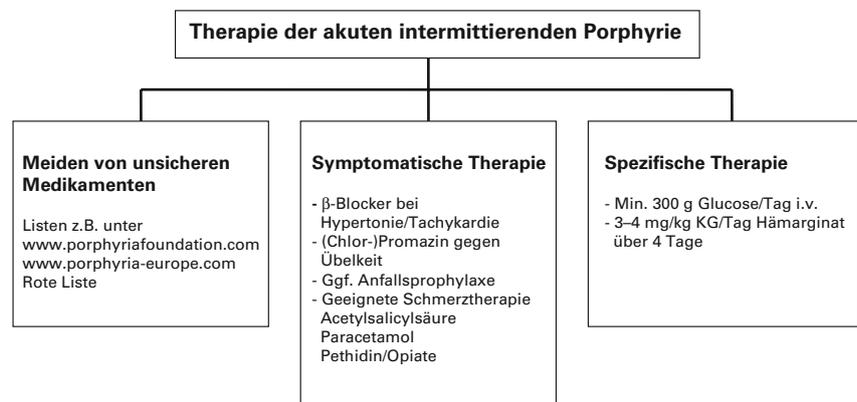


Abbildung 7. Therapie.

Symptomen (Hypertonie). Die Urin- und Serumanalytik bestätigten den klinischen Verdacht auf eine akute intermittierende Porphyrie. Unter einer intensiven symptomatischen Therapie und einer Behandlung mit Glucose- und Hämarginatinfusionen kam es zu einer deutlichen Besserung. Die Kasuistik soll zeigen, dass bei schweren Fällen eine probatorische Therapie mit Hämarginat noch vor Erhalt der Untersuchung auf Urinporphyrine angezeigt sein kann. Retrospektiv hätten auch wir noch früher mit der Therapie beginnen können. Daraus ergibt sich, dass ein schnell durchzuführender Screeningtest (z.B. Thermo Fisher Scientific Porphobilinogen [PBG] Kit) für solche Patienten nützlich ist.

Literatur

- Anderson KE, Bloomer JR, Bonkowsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyries. *Ann Intern Med* 2005; 142:439–50.
- Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:48–60.
- Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985;142:1430–6.
- Hrdinka M, Puy H, Martasek P. May 2006 update in porphobilinogen deaminase gene polymorphisms and mutations causing acute intermittent porphyria: comparison with the situation in Slavic population. *Physiol Res* 2006;55:Suppl 2:S119–36.
- Lee JS, Anvret M. Identification of the most common mutation within the porphobilinogen deaminase gene in Swedish patients with acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88: 10912–5.
- Felsher BF, Redeker AG. Acute intermittent porphyria: effect of diet and griseofulvin. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:217–23.
- McCull KE, Wallace AM, Moore MR, et al. Alterations in haem biosynthesis during the human menstrual cycle: studies in normal subjects and patients with latent and active acute intermittent porphyria. *Clin Sci (Lond)* 1982;62:183–91.
- Maramatom BV, Zaldivar RA, Glynn SM, et al. Acute intermittent porphyria presenting as a diffuse encephalopathy. *Ann Neurol* 2005;57:581–4.
- Perlroth MG, Tschudy DP, Marver HS, et al. Acute intermittent porphyria. New morphologic and biochemical findings. *Am J Med* 1966;41:149–62.
- Bloomer JR, Berk PD, Bonkowsky HL, et al. Blood volume and bilirubin production in acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 1971;284:17–20.

KASUISTIK

11. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1996;240:195–201.
12. Andant C, Puy H, Faivre J, Deybach JC. Acute hepatic porphyrias and primary liver cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1853–4.
13. Church SE, McColl KE, Moore MR, Youngs GR. Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:986–90.
14. Jeans JB, Savik K, Gross CR, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet* 1996;65:269–73.
15. Buttery JE, Chamberlain BR, Beng CG. A sensitive method of screening for urinary porphobilinogen. *Clin Chem* 1989;35:2311–2.
16. Deacon AC, Peters TJ. Identification of acute porphyria: evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem* 1998;35:726–32.
17. Stölzel U, Brosche C, Loszka C, et al. Safe and probably safe drugs in acute hepatic porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009;55:147–51.
18. Tschudy DP, Welland FH, Collins A, Hunter G Jr. The effect of carbohydrate feeding on the induction of delta-aminolevulinic acid synthetase. *Metabolism* 1964;13:396–406.
19. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993;153:2004–8.
20. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 2004;363:705–6.
21. Paul F, Meencke HJ. Levetiracetam in focal epilepsy and hepatic porphyria: a case report. *Epilepsia* 2004;45:559–60.
22. Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:243–4.
23. Bhatia R, Vibha D, Srivastava MV, et al. Use of propofol anesthesia and adjunctive treatment with levetiracetam and gabapentin in managing status epilepticus in a patient of acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 2008;49:934–6.
24. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166:1056–62.
25. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyries. *Lancet* 1997;349:1613–7.

Korrespondenzanschrift

*Dr. Philipp Lutz
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
Telefon (+49/228) 2871-6282
Fax -4316
E-Mail: philipp.lutz@ukb.uni-bonn.de*