

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 16, 1978, pp. 111–118

Uroporphyrinogen-Synthase in Erythrocyten bei akuter intermittierender Porphyrie:

Neue pathobiochemische Aspekte

Von M. Doss und R. v. Tiepermann

Fach Klinische Biochemie im Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität, Marburg an der Lahn

(Eingegangen am 21. April/16. Juli 1977)

Zusammenfassung: Die Uroporphyrinogen-Synthase (EC 4.3.1.8) wurde in den Erythrocyten von 380 Patienten bestimmt, unter denen sich 21 mit klinisch manifester akuter intermittierender Porphyrie befanden. Der Normalbereich einer Stichprobe lag bei $61 \pm 23 \mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$ ($\bar{x} \pm 2s$, $n = 302$) unter Einschluß der Aktivitäten der Uroporphyrinogen-Cosynthase und der Folgeenzyme bzw. bei $65 \pm 25 \mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$ ($\bar{x} \pm 2s$, $n = 274$) nach Zerstörung der Uroporphyrinogen-Cosynthase und der Folgeenzyme durch Erhitzen des Hämolyrates. Die Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie betrug 35 ± 12 bzw. $40 \pm 18 \mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$ und war damit signifikant ($p < 0,001$) gegenüber den Kontrollen erniedrigt. Bei den 21 Fällen von akuter intermittierender Porphyrie war die Diagnose bereits aufgrund der charakteristischen Konstellation der Porphyrinvorläufer- und Porphyrinausscheidung im Urin gestellt worden. Sowohl bei 7 der 21 Fälle von akuter intermittierender Porphyrie als auch bei 6 Verwandten der Kranken lag die Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase in der Überlappungszone (40 bis $50 \mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$). Bei 32 Verwandten von 9 Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie war die Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase in 22 Fällen signifikant erniedrigt, von denen 7 einen pathologischen Porphyrinvorläufer- und Porphyrinbefund im Urin aufweisen. Die relative Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie betrug 57%. Eine Erniedrigung der Uroporphyrinogen-Synthase-Aktivität über 30% gegenüber dem Mittelwert der Kontrollen ist ein sicheres Indiz für das Vorliegen des primären enzymatischen Defektes bei Genträgern für akute intermittierende Porphyrie.

Uroporphyrinogen synthase in erythrocytes in acute intermittent porphyria: new pathobiochemical aspects

Summary: Uroporphyrinogen synthase (EC 4.3.1.8) was determined in the erythrocytes of 380 patients, of which 21 showed clinical symptoms of acute intermittent porphyria. The normal range of a random sample was $61 \pm 23 \mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$ ($\bar{x} \pm 2s$, $n = 302$), including the activity of uroporphyrinogen cosynthase and the subsequent enzymes; when all the latter enzymes were destroyed by heating the haemolysate, the normal range for uroporphyrinogen synthase was $65 \pm 25 \mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$ ($\bar{x} \pm 2s$, $n = 274$). The respective activity of uroporphyrinogen synthase in patients with acute intermittent porphyria was 35 ± 12 , and $40 \pm 18 \mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$ which was significantly lower ($p < 0.001$) than the control values. In the 21 cases of acute intermittent porphyria, the diagnosis had already been made from the presence of porphyrin precursors and porphyrin in the urine. In 7 of the 21 cases of acute intermittent porphyria, and in 6 relatives of the patients, the activity of the uroporphyrinogen synthase was in the overlap zone (40– $50 \mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$). 32 relatives of 9 of the patients with acute intermittent porphyria were investigated: 22 showed a significant decrease of uroporphyrinogen synthase, and 7 of these showed pathological urinary porphyrin precursors and porphyrin. The relative activity of uroporphyrinogen synthase in patients with acute intermittent porphyria was 57%. A decrease of the uroporphyrinogen synthase activity of greater than 30% compared with the mean of the controls is a sure indicator for the presence of a primary enzymic defect in the gene carrier for acute intermittent porphyria.

Einleitung

Die Synthese (Abb. 1) von Uroporphyrinogen I ist ein kritischer Schritt in der Porphyrinbiosynthese, da er durch Substrate nicht unbegrenzt expandiert werden

kann (1, 2). Bei akuter intermittierender Porphyrie besteht ein genetischer Defekt im Stoffwechsel des Porphobilinogens, der eine verminderte Konversion des Porphobilinogens zu Uroporphyrin zur Folge hat (3). Der Uroporphyrinogen-Synthase-Defekt wurde in der

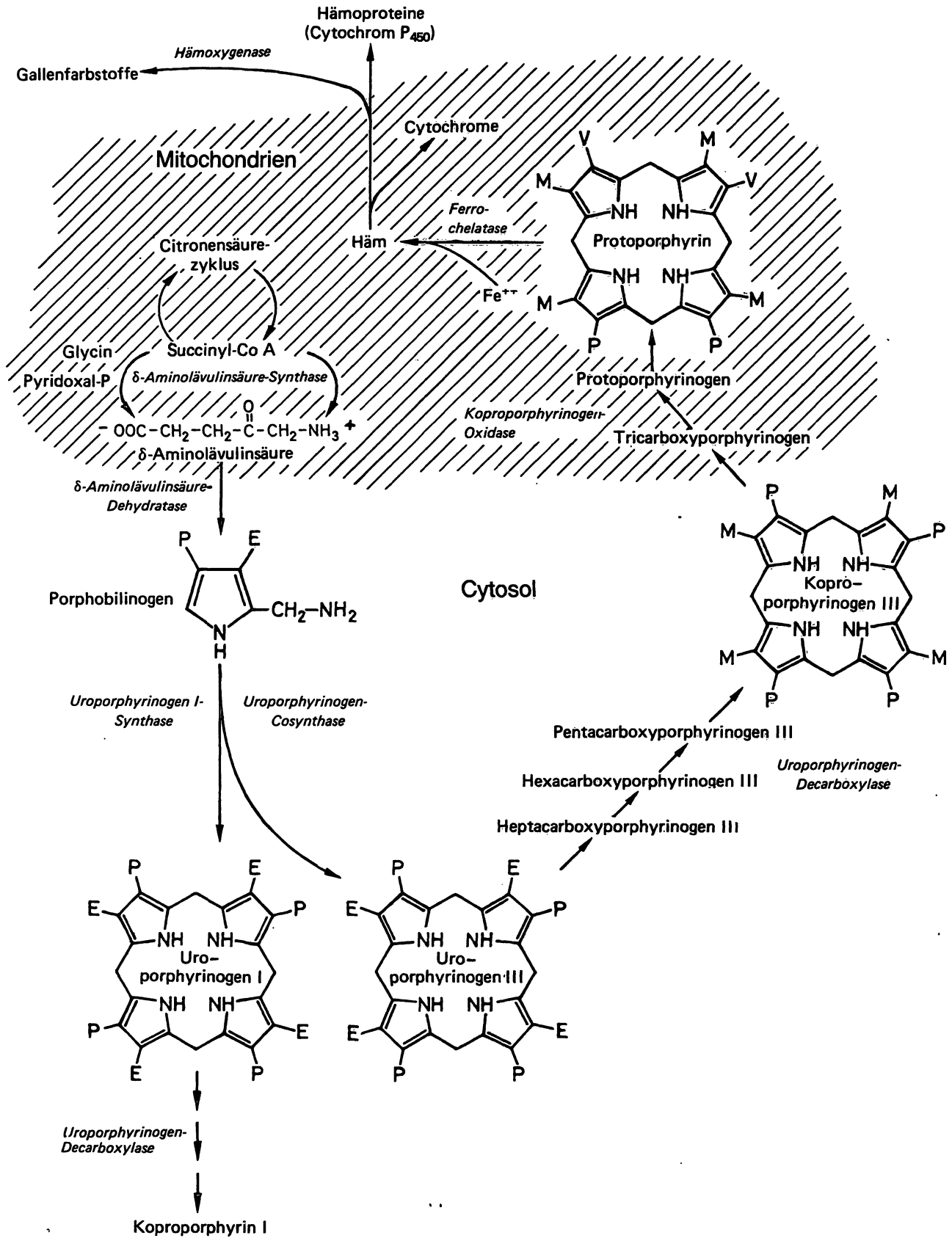


Abb. 1. Porphyrin- und Hämbiosynthese in der Leber. Substituenten: A = Essigsäure, P = Propionsäure, M = Methyl, V = Vinyl.

Leber (cf. l.c. (1) und (3), (4)) in Erythrocyten (1,3–7) und auch in anderen Zellen nachgewiesen (8). Die Bestimmung der Aktivität von Uroporphyrinogen-Synthase eignet sich insbesondere zur Erkennung von Genträgern bei Kindern und Jugendlichen, wenn sich noch keine Abnormitäten in der Porphyrinvorläufer- und Porphyrinausscheidung entwickelt haben. Bei 30 bis 40% der Patienten mit klinisch manifester und latenter akuter intermittierender Porphyrie liegt die Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase jedoch in der Überlappungszone zwischen Normal- und pathologischem Bereich, so daß die alleinige Bestimmung der Uroporphyrinogen-Synthase zur Diagnostik und Differentialdiagnostik der akuten hepatischen Porphyrien nicht ausreichend sein kann (9). Nur im Zusammenhang mit einer Differenzierung der Porphyrinvorläufer und Porphyrine im Urin gelingt eine bestmögliche Klärung der Diagnose.

Material und Methoden

Die Uroporphyrinogen-Synthase wurde in hämolysierten Erythrocyten bestimmt, die aus heparinisiertem Vollblut durch Zentrifugieren bei 3000 U/min in 15 Minuten gewonnen wurden. Die Synthese von Porphyrinen aus Porphobilinogen und auch aus δ -Aminolävulinsäure (1) wurde entweder spektrophotometrisch (1) oder spektrophotofluorometrisch (3) bestimmt. Bei der Methode A bleiben die Folgeenzyme der Porphyrinbiosynthesekette intakt, bei Methode B wird die Uroporphyrinogen-Synthase durch Erhitzen des Hämolytates auf 65°C in 15 Minuten inaktiviert.

Die Bestimmung der Porphyrinvorläufer und Porphyrine im Urin zur Diagnostik der akuten intermittierenden Porphyrie bei Patienten erfolgte durch Ionenaustausch- und Dünnschichtchromatographie in Verbindung mit Spektrophoto- und -fluorometrie (1,10 und 11).

Für jedes Biosyntheseexperiment wurden 0,1 ml sedimentierte Erythrocyten in einem Inkubationsansatz von 0,5 ml (1) verwendet. Die Inkubationszeit betrug eine Stunde. Bei intakten Erythrocyten und nicht-erhitztem Erythrocyten-Hämolyt betrug die δ -Aminolävulinsäure- und Porphobilinogen-Konzentration 2 und 1 mmol/l. Für die Experimente im Hämolyt wurde 50 mmol/l Tris-Puffer (pH 7,4), bei den Versuchen bei intakten Erythrocyten ein isotonischer Tris-NaCl-Puffer bzw. Phosphat-Puffer verwandt (5).

Beim erhitzten Erythrocyten-Hämolyt betrug das Endvolumen 1 ml. Die Erythrocyten (0,1 ml) wurden im Verhältnis 1 : 10 mit Tris-Puffer (50 mmol/l) verdünnt und erhitzt. Danach wurde δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen zu einer Endkonzentration von 0,1 bzw. 0,1 mmol/l zugesetzt. Nach der Inkubation wurden die Ansätze lyophilisiert, wenn eine chromatographische Aufarbeitung folgte (1), oder mit einem Ethylacetat-Essigsäure-Gemisch versetzt, wenn sich eine Extraktion mit Salzsäure zur fluorometrischen Analyse anschloß (3).

Die spektrophotometrische Messung wurde in einem Zweistrahlphotometer (Beckman DB-GT) durchgeführt. Zur spektrophotofluorometrischen Bestimmung der Gesamtporphyrine stand ein Hitachi-Fluoreszenzspektrophotometer Modell 203 (Perkin-Elmer) zur Verfügung.

Ergebnisse

Die Diagnose der akuten intermittierenden Porphyrie wurde anhand der charakteristischen Konstellation der Porphyrinvorläufer und Porphyrine im Urin gestellt (10, 11). Die Abgrenzung gegenüber einer chronischen hepa-

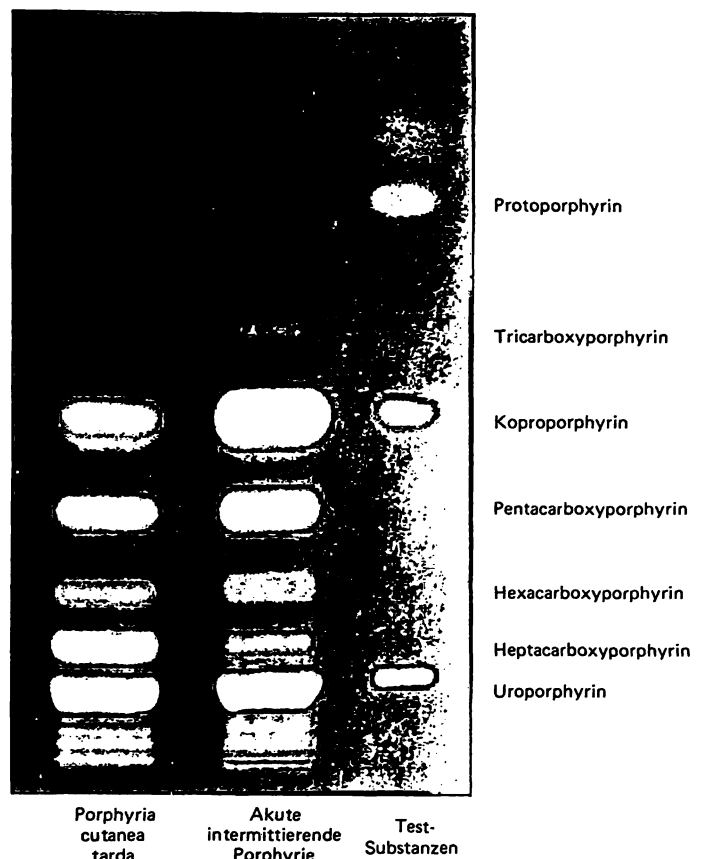


Abb. 2. Fluoreszenzaufnahme eines Dünnschichtchromatogramms mit Urinporphyrinen bei akuter intermittierender Porphyrie und Porphyria cutanea tarda.

tischen Porphyrie ist hierbei kein Problem (Abb. 2). Die Abgrenzung einer akuten intermittierenden Porphyrie gegenüber einer Porphyria variegata, die in Mittel- und Nordeuropa auch ohne Hautsymptome vorkommen kann, sowie gegenüber einer hereditären Koproporphyrinose erfolgt durch die Bestimmung der Uroporphyrinogen-Synthase in den Erythrocyten und durch eine Analyse der Faeces-Porphyrine. Die Differenzierung der hereditären hepatischen Porphyrien allein aus der Pathobiochemie des Metabolitprofils im Urin kann insofern schwierig werden, da sowohl bei akuter intermittierender Porphyrie, Porphyria variegata und hereditärer Koproporphyrinose eine erhöhte Porphyrinvorläuferausscheidung (Porphobilinogen > δ -Aminolävulinsäure) als auch eine ähnliche Porphyrinausscheidung vorkommen kann (10).

Die Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase wurde im Erythrocyten-Hämolyt sowohl mit intakten Folgeenzymen der Porphyrinbiosynthesekette (Methode A) als auch nach Inaktivierung dieser Folgeenzyme studiert (Methode B). Die Uroporphyrinogen-Synthase ist ein hitzestabiles Enzym. Die Ergebnisse der Stichproben eines Normalkollektivs sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie wird in etwa zwei Drittel aller Fälle sowohl in der manifesteren als auch in der Latenzphase der Porphyrie-Erkrankung eine signifikante Erniedrigung der

Tab. 1. Aktivität der Uroporphyrinogen-I-Synthase ($\mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$) in Erythrocyten von Kontrollen. Die Bestimmung erfolgte in zwei voneinander unabhängig durch verschiedene Untersucher durchgeführten Serien (I[HH] und II[VT]).

Methode A mit nicht erhitztem Hämolysat
Methode B mit erhitztem Hämolysat (15 min bei 65°C)

A	B
I $59,2 \pm 14,2$ $\bar{x} \pm s, n = 126$ Bereich 37–93	$64,4 \pm 12,3$ $\bar{x} \pm s, n = 117$ Bereich 36–93
II $61,3 \pm 11,4$ $\bar{x} \pm s, n = 176$ Bereich 38–88	$62,2 \pm 13,7$ $\bar{x} \pm s, n = 157$ Bereich 40–101
VK _{A(I/II)} : 2,4%	VK _{B(I/II)} : 0,9%
$\Sigma \text{ I + II } 61,0 \pm 11,6 (n = 302)$	$\Sigma \text{ I + II } 64,7 \pm 12,7 (n = 274)$

Tab. 2. Bestimmung der Uroporphyrinogen-I-Synthase ($\mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$) in Erythrocyten von Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie (AIP) und deren Familienangehörigen.

A	B
I AIP: Enzymdefekt $32,9 \pm 5,7$ $\bar{x} \pm s, n = 21$ Bereich 23–43	$37,7 \pm 7,8$ $\bar{x} \pm s, n = 21$ Bereich 24–48
II AIP: Latente Phase $37,3 \pm 6,6$ $\bar{x} \pm s, n = 19$ Bereich 27–50	$43,6 \pm 9,9$ $\bar{x} \pm s, n = 19$ Bereich 24–57
III AIP: Manifeste Phase $37,0 \pm 7,6$ $\bar{x} \pm s, n = 10$ Bereich 24–48	$40,8 \pm 10,9$ $\bar{x} \pm s, n = 10$ Bereich 21–57
$\Sigma \text{ I–III } 35,0 \pm 6,4 (\bar{x} \pm s)$ = 57,4% von \bar{x} der Kontrollen	$\Sigma \text{ I–III } 39,8 \pm 9,0 (\bar{x} \pm s)$ = 64,7% von \bar{x} der Kontrollen
Kontrollen $\bar{x} = 61$ (vgl. Tab. 1)	Kontrollen $\bar{x} = 65$ (vgl. Tab. 1)
$p < 0,001$	$p < 0,001$

Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase festgestellt (Tab. 2). Die Erniedrigung der Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase auf etwa 60% der Aktivität gegenüber den Kontrollen ermöglicht die Erkennung von Genträgern. Jedoch ist nicht bei allen Genträgern einer Anlage für akute intermittierende Porphyrie die Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase um etwa 40% erniedrigt. Aus den bisherigen Daten kann geschlossen werden, daß eine Erniedrigung der Uroporphyrinogen-Synthase-Aktivität über 30% gegenüber dem Mittelwert der Kontrollen ein sicherer Hinweis für das Vorliegen des primären enzymatischen Defektes der autosomal hereditär übertragenen akuten intermittierenden Porphyrie gewertet werden muß. Das Ausmaß der Erniedrigung der Uroporphyrinogen-Synthase-Aktivität ist nach

den hier vorliegenden Daten und den Untersuchungen in anderen Laboratorien (3,6–8) nicht von den verschiedenen Phasen der akuten intermittierenden Porphyrie abhängig. Sowohl in der Phase des genetischen Defektes als auch in der Latenzphase und in der Manifestationsphase werden gleichrangige enzymatische Veränderungen gefunden.

Die Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase liegt bei Porphyria variegata, chronischer hepatischer Porphyrie einschließlich der Porphyria cutanea tarda im oberen Normbereich (in Einzelfällen gering erhöht) und bei erythropoetischer Protoporphyrinurie sowie bei Bleiintoxikation im unteren Normbereich und ist in Einzelfällen gering erniedrigt (Tab. 3).

Die Präzision der Bestimmung der Uroporphyrinogen-Synthase befindet sich, wenn sie über einen längeren Zeitraum gemessen wird, mit einem VK von 6 bis 10% im Bereich der Spezialmethoden, die relativ aufwendig und stör anfällig sind (Tab. 4). Die Präzision in der Serie ($n = 10$) weist jedoch einen VK von 4 bis 5% auf.

Tab. 3. Aktivität der Uroporphyrinogen-I-Synthase ($\mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$) in Erythrocyten bei Porphyria variegata (PV), erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP), chronischer hepatischer Porphyrie (CHP) einschließlich Porphyria cutanea tarda (PCT) und akuter Bleiintoxikation (Pb-I).

A	B
PV $68,5 \pm 7,8$ $\bar{x} \pm s, n = 5$ Bereich 57–78	$73,8 \pm 10,2$ $\bar{x} \pm s, n = 5$ Bereich 59–87
EPP $51,9 \pm 8,5$ $\bar{x} \pm s, n = 4$ Bereich 42–62	$58,0 \pm 11,5$ $\bar{x} \pm s, n = 4$ Bereich 47–74
CHP/PCT $67,2 \pm 7,4$ $\bar{x} \pm s, n = 12$ Bereich 56–80	$71,4 \pm 5,8$ $\bar{x} \pm s, n = 6$ Bereich 64–80
Pb-I $55,0 \pm 6,6$ $\bar{x} \pm s, n = 3$ Bereich 49–62	$57,3 \pm 5,1$ $\bar{x} \pm s, n = 3$ Bereich 53–63
Kontrollen $61,0 \pm 11,6$ $\bar{x} \pm s, n = 302$	$64,7 \pm 12,7$ $\bar{x} \pm s, n = 274$

Tab. 4. Präzision der Bestimmung der Uroporphyrinogen-Synthase ($\mu\text{mol/l} \cdot \text{h}$) von Woche zu Woche [I] und in der Serie [II] ($n = 8$).

A	B
I $64,9 \pm 6,3$ $\bar{x} \pm s$ Bereich 55–74 VK% = 9,7	$66,1 \pm 4,2$ $\bar{x} \pm s$ Bereich 61–73 VK% = 6,4
II $53,7 \pm 2,3$ $\bar{x} \pm s$ VK% = 4,3	$59,2 \pm 1,8$ $\bar{x} \pm s$ VK% = 3,0

Diskussion

Als primäre enzymatische Störungen bei den hereditären hepatischen Porphyrinen des akuten Formenkreises werden gegenwärtig relative Enzymdefekte entlang der Porphyrinbiosynthese angesehen (Tab. 5), die über eine Störung der Hämsynthese zu einer Dysregulation des Kontrollsystems führen, dessen zentrale Achse die negative Rückkopplung des Häms auf das limitierende Enzym der Porphyrinbiosynthese, die δ -Aminolävulin-säure-Synthase, darstellt (Abb. 3). Gemeinsames Charakteristikum der hereditären hepatischen akuten Porphyrinen ist eine erhöhte Aktivität der δ -Aminolävulin-säure-Synthase in der Leber. Diese erhöhte Aktivität wird aufgrund einer Störung des Rückkopplungs-Mechanismus durch Häm erklärt, dessen Ursache bei akuter intermittierender Porphyrie die verminderte Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase ist und bei hereditärer Koproporphyrinogen-Oxidase eine verminderte Aktivität der Koproporphyrinogen-Oxidase und bei Porphyria variegata eine verminderte Aktivität der Protoporphyrinogen-Oxidase oder Ferrochelatase zu sein scheint (Tab. 5). Diese relativen enzymatischen Defekte führen zu einem Abfall des „regulativen Häms“ in der Leber, um somit letztlich eine erhöhte Induzierbarkeit der δ -Aminolävulin-säure-Synthase zu verursachen. Die permanente Störung des Kontrollkreises scheint außerdem die Ursache dafür zu sein, daß verschiedene Pharmaka, die auch in der gesunden Leber die Porphyrinsynthese zu induzieren vermögen, das akute Syndrom bei hereditären hepatischen Porphyrinen durch eine massive Induktion der δ -Aminolävulin-säure-Synthase auszulösen vermögen (12).

Die integrierende Analyse der klinisch-biochemischen Daten der Metabolite im Urin, in den Faeces und der Aktivität von Uroporphyrinogen-Synthase in den Erythrocyten führt aus genetischer, biochemischer und klinischer Sicht logischerweise zu einer Klassifizierung der akuten intermittierenden Porphyrie in vier Phasen (Tab. 6) (13): Zunächst besteht eine Phase des enzymatischen Defektes, die noch zu keiner hepatischen Störung der Porphyrin- und Hämsynthese führt. Aus dieser Phase kann sich die kompensierte Latenzphase entwickeln, die durch eine geringgradige Erhöhung der Ausscheidung von δ -Aminolävulin-säure, Porphobilinogen und der verschiedenen Porphyrine im Urin charakterisiert ist. Das pathobiochemische Befundprofil im Urin zeigt, daß die Porphyrinsynthese in der Leber maßgeblich gestört ist. Diese Phase kann sich spontan entwickeln, aber auch durch Medikamente, Hunger, Alkohol und Östrogene begünstigt werden. Der weitere Prozeß zur Manifestation der Erkrankung führt über die dekompensierte Latenzphase, die durch eine erhebliche Porphyrinvorläufer- und Porphyrinausscheidung gekennzeichnet ist und mit geringgradigen bis wechselhaften klinischen Symptomen assoziiert sein kann. Diese Phase kann sowohl über Jahre persistieren, ohne daß die Patienten erheblich subjektiv beeinträchtigt sind, aber auch durch inadäquate Maßnahmen zum akuten Syndrom mit schwerer abdominaler,

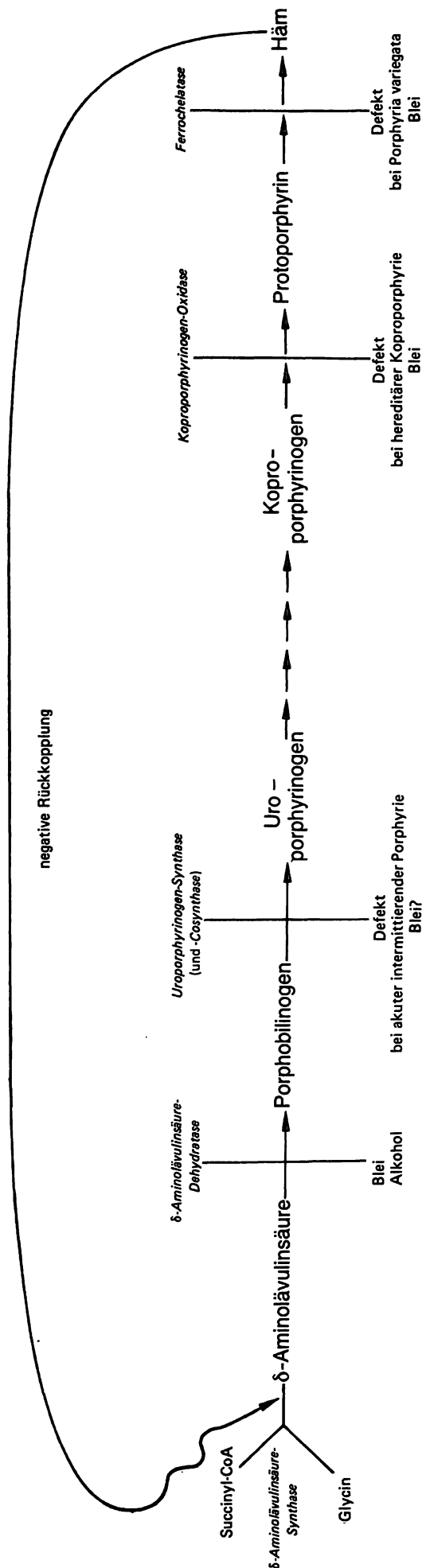


Abb. 3. Regulation der δ -Aminolävulin-säure-Synthase über eine negative Rückkopplung durch Häm. Induktion der δ -Aminolävulin-säure-Synthase bei einer Störung der Hämsynthese infolge partieller Enzymdefekte bei akuter intermittierender Porphyrie, Porphyria variegata, hereditärer Koproporphyrinogen-Oxidase und Bleiintoxikation.

Tab. 5. Beobachtete und postulierte enzymatische Defekte bei den hepatischen Porphyrinen und bei der Bleiintoxikation des Menschen (21).

akute intermittierende Porphyrurie	δ -Aminolävulinsäure-Synthase $\uparrow\uparrow$ Uroporphyrinogen-Cosynthase (\uparrow)* Δ^4 - 5α -Steroid-Reduktase \downarrow	Uroporphyrinogen-I-Synthase \downarrow	Autosomal dominant hereditär; Manifestation durch Arzneimittel, Sexualhormone und Hunger
hereditäre Koproporphyrurie	δ -Aminolävulinsäure-Synthase $\uparrow\uparrow$	Koproporphyrinogen-Oxidase \downarrow	Autosomal dominant hereditär
Porphyria variegata	δ -Aminolävulinsäure-Synthase $\uparrow\uparrow$	Protoporphyrinogen-Oxidase (\downarrow)*	Autosomal dominant hereditär
Porphyria cutanea tarda	δ -Aminolävulinsäure-Synthase (\uparrow)	Uroporphyrinogen-I-Synthase (\uparrow)*	Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Defekt angeboren oder erworben. Manifestation bei Lebererkrankungen, Alkohol, Östrogenen, bestimmten Fremdstoffen (Hexachlorbenzol und andere chlorhaltige aromatische Verbindungen)
chronische hepatische Porphyrinurie	Uroporphyrinogen-Cosynthase \downarrow	Uroporphyrinogen-Decarboxylase $\downarrow\downarrow$	
erythrohepatische (= erythro-poetische) Protoporphyrurie	δ -Aminolävulinsäure-Synthase (\uparrow)*	Ferrochelatase \downarrow	Autosomal dominant hereditär
Bleiintoxikation	δ -Aminolävulinsäure-Synthase $\uparrow\uparrow$ Koproporphyrinogen-Oxidase (\downarrow)*	δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase $\downarrow\downarrow$ Ferrochelatase $\downarrow\downarrow$	Blei hemmt die δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase und Ferrochelatase direkt

EC-Nummern: δ -Aminolävulinsäure-Synthase 2.3.1.37; δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase 4.2.1.24; Uroporphyrinogen-I-Synthase 4.3.1.8; Uroporphyrinogen-Decarboxylase 4.1.1.37; Koproporphyrinogen-Oxidase 1.3.3.3; Ferrochelatase 4.99.1.1.

(*) Postulierte Defekte

Tab. 6. Phaseinteilung der akuten intermittierenden Porphyrurie – Konzept einer Klassifikation nach dem Grad der pathobiochemischen und klinischen Manifestation.

Phase	Uroporphyrinogen-Synthase-Aktivität in Erythrocyten	δ -Aminolävulinsäure, Porphobilinogen (Uro-, Pentacarboxy-, Kopro-) Porphyrin im Urin	Porphyrine im Stuhl	Klinische Manifestation
A	\downarrow	–	–	–
Phase des enzymatischen Defektes				
B	\downarrow	\uparrow	–	–
Phase geringgradiger Störung der Porphyrinsynthese („Kompensierte Latenzphase“)				
C	\downarrow	$\uparrow\uparrow(\uparrow)$	(\uparrow)	geringgradige und wechselhafte abdominale, nervale und/oder psychische Symptome
Phase erheblicher Störung der Porphyrinsynthese („dekompenzierte Latenzphase“)				
D	\downarrow	$\uparrow\uparrow\uparrow$	\uparrow	akutes Syndrom
Phase der akuten Manifestation				

Höhe der Porphyrinvorläufer- und Porphyrinausscheidung korreliert nicht immer mit dem Grad der klinischen Symptomatik

nervaler, psychischer und cardiovascularer Symptomatik führen. Ohne biochemische Vorboten kann sich aus der Phase des enzymatischen Defektes ein akutes Syndrom entwickeln (Abb. 4), wenn die Porphyrurie-Anlage mit hochgradig porphyrinogenen Medikamenten provoziert wird.

Wird bei einem Patienten eine akute intermittierende Porphyrurie festgestellt, müssen Familienuntersuchungen veranlaßt werden. Das akute Syndrom, die sog. akute Attacke, führt auch gegenwärtig aufgrund des unvorher-

sehbaren und plötzlichen Manifestationsprozesses mit schwersten abdominalen Koliken und Tetraparese zu einem lebensgefährlichen Krankheitsbild, das bei entsprechender Lebensführung, Prophylaxe und adäquaten medizinischen Maßnahmen vermieden werden kann. Da bei erwachsenen Betroffenen in der Regel pathologische Parameter im Urin gefunden werden, auch wenn diese in einigen Fällen nur diskret ausgeprägt sind, wird die diagnostische Bedeutung der Bestimmung der Uroporphyrinogen-Synthase vorwiegend im Kindes- und Jugend-

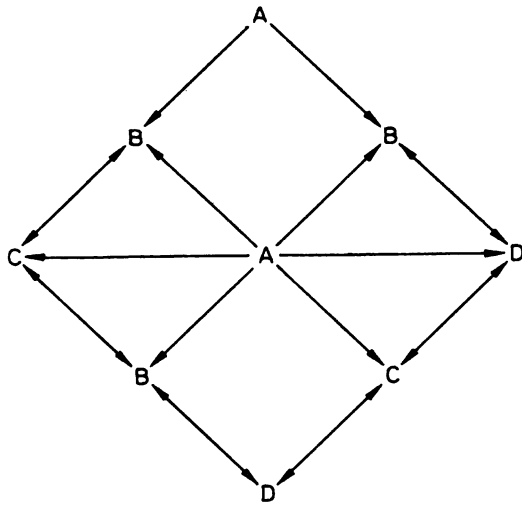


Abb. 4. Konzept zur pathobiochemischen Entwicklung und klinischen Manifestation mit Übergangs- und Rückbildungsstadien der akuten intermittierenden Porphyrie, basierend auf einer Einteilung in vier Phasen (s. Tab. 9).

- A „Enzymatischer Defekt“: Aktivität der Uroporphyrinogensynthase erniedrigt.
 B „Kompensierte Latenzphase“: Porphyrin- und Porphyrinvorläuferausscheidung geringgradig erhöht.
 C „Dekompensierte Latenzphase“: Erhebliche Porphyrinvorläufer- und Porphyrinausscheidung – diskrete bis wechselhafte klinische Symptomatik möglich.
 D „Manifeste Klinische Phase“: Akutes Syndrom.

alter liegen (14–16), also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Porphyrinvorläufer- und Porphyrinausscheidung im Urin häufig noch normal ist.

Das interessante pathobiochemische Problem bei der akuten intermittierenden Porphyrie erwächst aus dem Befund, daß trotz des Defektes erhöhte Mengen von Porphyrinen im Urin, und bei einigen Patienten auch im Stuhl, ausgeschieden werden. Eine erhöhte Porphyrinsynthese distal des Defektes ist eigentlich mit dem Defekt selbst nicht vereinbar. Detaillierte Studien in Leber (4) und Urin sowie auch nach oraler Belastung mit δ -Aminolävulinsäure bei gesunden Personen und Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie (2) lassen die folgenden Aussagen zu:

1. Die Uroporphyrinogen-Synthase scheint auch physiologischerweise ein kritischer Schritt in der Porphyrinbiosynthese zu sein, der nur eine begrenzte Menge von Substrat umsetzen kann. Dieser „physiologische Uroporphyrinogen-Synthase-Defekt“ (2) bedingt, daß sowohl beim Gesunden als auch beim Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie Porphobilinogen nicht in adäquaten molaren Mengen in Uroporphyrinogen I und III utillisiert werden kann. Demzufolge enthält der Urin von Gesunden nach oraler δ -Aminolävulinsäure-Belastung ein Verhältnis von Porphobilinogen zu Porphyrinen analog demjenigen bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie (2).
2. Auch bei hereditärer Koproporphyrrie und Porphyria variegata kann die Ausscheidung beider Porphyrinvorläufer im Verhältnis zu den Porphyrinen extrem ansteigen, ohne daß ein Uroporphyrinogen-Synthase-Defekt wie bei akuter intermittierender Porphyrie wirksam ist. Auch diese Beobachtung zeigt, daß die Uroporphyrinogen-Synthase im Falle eines erhöhten Substratangebotes zu einem limitierenden Enzym der Porphyrinbiosynthesekette werden kann. Aus dem Vergleich potentieller Utilisationsdaten von Porphobilinogen zu Porphyrinen (2) geht hervor, daß unter Bedingungen erhöhter Porphobilinogen-Konzentration (δ -Aminolävulinsäure-Belastung bei Gesunden und Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie) die Konversion von Porphobilinogen zu Porphyrinen abfällt. Eine analoge Situation muß für die hereditäre Koproporphyrrie und Porphyria variegata gefordert werden, ohne welche die ähnlichen Metabolitprofile im Urin nicht erklärt werden könnten.
3. Die erhöhte Porphyrinausscheidung bei akuter intermittierender Porphyrie sollte als Symptom einer Kompensation des Uroporphyrinogen-Synthase-Defektes verstanden werden, der eine erhöhte Synthese von Porphyrinogenen zugrundeliegt: Die endogen erhöhte Porphobilinogen-Konzentration überspielt die verminderte Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase und führt somit zu einer erhöhten Porphyrinogen- und Protoporphyrinsynthese, um letztlich die Konzentration des „regulativen Häms“ in der Leber zu steigern und die Rückkopplungskontrolle des Häms auf die δ -Aminolävulinsäure-Synthase zu rekonstituieren und zu stabilisieren. Insofern produziert die Induktion der Synthase gleichzeitig den Repair-Mechanismus für den gestörten Regulationskreis durch Kompensation des physiologischen Uroporphyrinogen-Synthase-Defektes mit einer über 100% erhöhten Synthese von Porphyrinogenen bei akuter intermittierender Porphyrie. Diese Überlegung fortführend, können die pathobiochemischen Charakteristika der Porphyrinexkretion bei akuter intermittierender Porphyrie wahrscheinlich nur partiell auf den Uroporphyrinogen-Synthase-Defekt zurückgeführt werden, sondern sind eher eine Gegenreaktion der Zelle, den Defekt zu kompensieren. Da bei akuter intermittierender Porphyrie eine Anämie praktisch nicht vorkommt, der Uroporphyrinogen-Synthase-Defekt jedoch auch in den Erythrocyten vorhanden ist, dürfte diese Störung für die Hämoglobinsynthese keine Rolle spielen.
4. Die Porphyrinvorläufer- und Porphyrinausscheidung im Urin bei akuter intermittierender Porphyrie, und somit auch die erhöhten Konzentrationen dieser Substanzen im Gewebe und im Plasma während des akuten Syndroms, sind hepatischen Ursprungs. Ihre gesteigerte Synthese erfolgt bei akuter intermittierender Porphyrie und auch bei hereditärer Koproporphyrrie und Porphyria variegata – unter der Voraussetzung einer sensibilisierten Induzierbarkeit der δ -Aminolävulinsäure-Synthase auf dem Boden einer primär gestörten Regulation der Hämsynthese durch

den angeborenen Defekt im Verlaufe der Porphyrinbiosynthesekette. Ausschließlich die Induktion der Porphyrinbiosynthese in den Hepatocyten wird zum akuten Syndrom führen. Der Uroporphyrinogen-Synthase-Defekt in den Erythrocyten ist wahrscheinlich ohne regulatorische Folgen und lediglich Ausdruck der ubiquitären zellulären Manifestation des genetisch determinierten Defektes im Organismus (8, 17, 18). Obwohl die akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata und hereditäre Koproporphyrinurie durch verschiedene primäre enzymatische Defekte gekennzeichnet sind (Tab. 5) (1, 3, 5, 19–21), gehen die pathobiochemischen Befundprofile im Urin und Stuhl innerhalb der drei akuten hepatischen Porphyrien fließend ineinander über (23). Diese Beobachtungen scheinen für eine allen drei hepatischen Porphyrien des akuten Formenkreises übergeordnete Regulationsstörung zu sprechen, bei der die erhöhte Aktivität der δ -Aminolävulinsäure-Synthase und die generell limitierende Funktion der Uroporphyrinogen-Synthase eine zentrale Rolle spielen. Auch die analoge klinische Symptomatik der drei akuten hepatischen Porphyrien (Porphyria variegata in Mittel- und Nord-

europa auch ohne Hautsymptome) sowie die Tatsache, daß bei akuter intermittierender Porphyrie die Aktivität der Uroporphyrinogen-Synthase normal sein kann bei gleichzeitig diagnostisch charakteristischem Befundprofil im Urin, weist auf eine den akuten hepatischen Porphyrien übergeordnete Regulationsstörung hin, die mit den unterschiedlichen K_m -Werten der verschiedenen Enzyme der Porphyrin- und Häm-biosynthesekette zum Teil erklärt werden kann. In diesem Zusammenhang ist die These von Schwartz (cf. l.c. (12)) von Interesse, welche postuliert, daß 50% Enzymhemmung keinen demonstrierbaren Effekt auslösen, wenn, bezogen auf die Porphyrinbiosynthesekette, jedes folgende Enzym im Überschuß gegenüber dem vorangehenden vorhanden ist.

Danksagung

Die pathobiochemischen Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt. (Do 134/7)

Frau R. Albert, Frau H. Heil und Fräulein U. Gilbert danken wir für medizinisch-technische Assistenz.

Literatur

- Doss, M. (1974), in: Regulation of Porphyrin and Heme Biosynthesis (Doss, M., ed.), pp. 343–353, Karger, Basel.
- Doss, M. & Schermuly, E. (1976), in: Porphyrins in Human Diseases (Doss, M., ed.), pp. 189–204, Karger, Basel.
- Meyer, U. A., Strand, L. J., Doss, M., Rees Clegg, A. & Marver, H. S. (1972), New. Engl. J. Med. 286, 1277–1282.
- Doss, M., Schermuly, E., Look, D., Henning, H., Hocecar, V., Dohmen, K. & Anlauf, M. (1976), in: Porphyrins in Human Diseases (Doss, M., ed.), pp. 205–216, Karger, Basel.
- Schermuly, E. & Doss, M. (1976), Ann. Clin. Res. 8, Suppl. 17, 92–102.
- Kreimer-Birnbaum, M. & Tomio, M. J. (1976), in: Porphyrins in Human Diseases (Doss, M., ed.) pp. 182–188, Karger, Basel.
- Mustajoki, P. (1976), Ann. Clin. Res. 8, Suppl. 17, 133–141.
- Kreimer-Birnbaum, M. (1976), in: Porphyrins in Human Diseases – Report of the Discussions, Suppl. Proc. 1st Int. Porphyrin Meeting (Doss, M. & Nawrocki, P., eds.), pp. 144–154, Dr. Falk, Freiburg.
- Doss, M. & v. Tiepermann, R. (1977), Referate Kongress für Laboratoriumsmedizin, Berlin.
- Doss, M. (1971), Klin. Wochenschr. 49, 939–940.
- Doss, M. & Meinhof, W. (1971), Dtsch. Med. Wochenschr. 23, 1006–1013.
- Doss, M. (1977), Inn. Med. 4, 5–11 & 43–50.
- Doss, M. (1977), Krankenhausarzt 50, 209–216.
- Mühler, E. & Doss, M. (1977), Med. Welt, im Druck.
- Leonhardt, K.-F., v. Tiepermann, R. & Doss, M. (1978), Abstr. Int. Symp. Diagnose und Therapie der Porphyrien und Bleiintoxikation, Marburg 1977, diese Z. 16, 42–43.
- Leonhardt, K.-F., v. Tiepermann, R. & Doss, M., J. Neurology, in press.
- Sassa, S., Solish, G., Levere, R. D. & Kappas, A. (1975), J. Exp. Med. 142, 722–731.
- Sassa, S., Zalar, G. L. & Kappas, A. (1978), Abstr. Int. Symp. Diagnose und Therapie der Porphyrien und Bleiintoxikation, Marburg 1977, diese Z. 16, 37–38.
- Elder, G. H., Evans, J. O., Thomas, H., Cox, R., Brodie, M. J., Moore, M. R., Goldberg, A. & Nicholson, D. C. (1976), Lancet II, 1217–1219.
- Nordmann, Y. & Grandchamp, B. (1978), Abstr. Int. Symp. Diagnose und Therapie der Porphyrien und Bleiintoxikation, Marburg 1977, diese Z. 16, 39–40.
- Doss, M. (1976), in: Porphyrins in Human Diseases – Report on General Open Discussions, Suppl. Proc. 1st Int. Porphyrin Meeting (Doss, M. & Nawrocki, P., eds.) pp. 117–180, Dr. Falk, Freiburg.
- Smith, S. G., Jackson, A. H. & Jackson, T. R. (1976), Ann. Clin. Res. 8, Suppl. 17, 53–55.
- Doss, M. & v. Tiepermann, R. (1978), Abstr. Int. Symp. Diagnose und Therapie der Porphyrien und Bleiintoxikation, Marburg 1977, diese Z. 16, 34–35.

Prof. Dr. Manfred Doss
 Fach Klinische Biochemie
 der Universität Marburg an der Lahn
 Pilgrimstein 2
 3550 Marburg an der Lahn