

chenodeoxycholic acid in the non-human primate. *Surgery* 77 (1975), 851.

(19) Palmer, R. H.: Bile acid sulfates. II. Formation, metabolism, and excretion of lithocholic acid sulfates in the rat. *J. Lipid Res.* 12 (1971), 680.

(20) Palmer, A. K., R. Heywood: Pathological changes in the rhesus fetus associated with the oral administration of chenodeoxycholic acid. *Toxicology* 2 (1974), 239.

(21) Russell, R. J., J. G. Allan, V. P. Gerskowitch, K. M. Cockran: The effect of conjugated and unconjugated bile acids on water and electrolyte absorption in the human jejunum. *Clin. Sci.* 45 (1973), 301.

(22) Schaffner, F., N. B. Javitt: Morphologic changes in hamster liver during intrahepatic cholestasis induced

by tauroolithocholate. *Lab. Invest.* 15 (1966), 1783.

(23) Stiehl, A., P. Czygan, R. Raedsch in Matern, S., J. Hackenschmidt, P. Back, W. Gerok (Ed.): *Advances in Bile Acid Research* (Schattauer: Stuttgart-New York 1975), 347.

(24) Stiehl, A., M. Regula, B. Kommerell: Transaminasenerhöhung nach Chenodesoxycholsäurebehandlung. Abhängigkeit von Chenodesoxycholsäuredosis und Chenodesoxycholsäurekonzentration im Serum. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 81 (1975).

(25) Thistle, J. L., L. J. Schoenfield: Induced alteration of bile composition in humans with cholelithiasis. *J. Lab. clin. Med.* 74 (1969), 1020.

(26) Thistle, J. L., A. F. Hofmann: Efficacy and specificity of chenodeoxy-

cholic acid therapy for dissolving gallstones. *New Engl. J. Med.* 289 (1973), 655.

(27) Thistle, J. L., A. F. Hofmann, B. J. Ott, P. Y. S. Yu: Gallstone dissolution with chenodeoxycholic acid 1969-1976. *Gastroenterology*, im Druck.

(28) Thistle, J. L., A. F. Hofmann: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *Current status*

of the Mayo Clinic therapeutic trial. *Biol. gastroent. (Paris)* 6 (1973), 161.

(29) Weis, H. J.: Medikamentöse Auflösung von Gallensteinen. *Dtsch. Ärztebl.* 72 (1975), 2464.

(30) Wolpers, C.: Medikamentöse Gallensteinauflösung: Auswahl der Patienten nach Steinmaterial. *Z. Gastroent.*, im Druck.

Privatdozent Dr. U. Leuschner, Dr. E. Reber  
Zentrum der Inneren Medizin der Universität  
6000 Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7

Prof. Dr. W. Erb  
Kurklinik  
8733 Bad Bocklet

Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 160-162  
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

## Porphyria cutanea praematura durch hormonelle Kontrazeptiva

G. Leonhardi, Christa Schneider und Johanna Gürenci

Zentrum der Dermatologie und Venerologie der Universität Frankfurt/Main, Abteilung für Dermatologie IV

Vier junge Frauen im Alter von 23 bis 26 Jahren erkrankten an einer kutanen hepatischen Porphyrie. Sie alle hatten 3 bis 8 Jahre vor Ausbruch der Erkrankung hormonelle Kontrazeptiva genommen, davon in jedem Fall Präparate, die Östrogen enthielten. In einem Fall bestand ein zeitlicher Zusammenhang mit einem Gestagenpräparat. Die klinische und klinisch-chemische Symptomatik entsprach der einer Porphyria cutanea tarda (PCT). Im Gegensatz zur PCT war jedoch bei der dünn-schichtchromatographischen Auftrennung der Porphyrine (nach Doss) das Verhältnis von Uroporphyrin zu Heptacarboxyporphyrin zugunsten von Heptacarboxyporphyrin verschoben. Dieser Unterschied und der Beginn im jugendlichen Alter könnten eine besondere Typisierung dieser Erkrankung als hormoninduzierte Porphyria cutanea praematura rechtfertigen.

Im Jahre 1911 faßte Günther (5) unter der Diagnose Hämatoporphyrie eine Gruppe von Fällen zusammen, bei denen im höheren Alter Blasen an lichtexponierten Stellen der Haut auftraten und Porphyrin im Harn ausgeschieden wurde. Waldenström (11) belegte diese Erkrankung im Jahre 1937 mit der heute gebräuchlichen Bezeichnung Porphyria cutanea tarda (PCT). Zeligman und Baum (14) schlugen im Jahre 1948 für die PCT die Bezeichnung bullöse Porphyriendermatose vor, die von Tappeiner und Tirschek (10) durch den Zusatz »aktinisch-traumatische« erweitert wurde. Watson (12) ordnete 1951 die PCT den hepatischen Porphyrien als kutane Form zu.

Während früher Alkohol der häufigste auslösende Faktor war (7), werden jetzt in zunehmendem Maße auch andere Noxen genannt, zum Beispiel Östrogene,

Griseofulvin oder Hepatotoxine. Es handelt sich jedoch stets um eine kutane Porphyrie vom Spättyp. Gegenüber diesem Spättyp wird jetzt auch unter der gleichen Symptomatik ein Frühtyp beobachtet. Diese Frühform tritt bei jungen Frauen nach Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva auf. Die erste Beobachtung stammt von Watson (13) aus dem Jahre 1960. Danach folgten weitere Mitteilungen (1, 2, 6, 8, 9).

Wir berichten über vier junge Frauen, bei denen nach Einnahme hormoneller Kontrazeptiva die kutane Form einer hepatischen Porphyrie auftrat.

### Kasuistik

Fall 1: Die Vorgeschichte der 32jährigen Patientin D. K., von Beruf Hausfrau, ist unauffällig. Nach ihren Angaben konsumiert sie Alkohol nur in kleinen Mengen. Seit dem 22. Lebensjahr benutzt sie

### Premature cutaneous porphyria caused by oral contraceptives

Four women, aged 23 to 26 years, fell ill with cutaneous hepatic porphyria. All of them had taken oestrogen-containing oral contraceptives three to eight years before the illness. In one instance there was a time relationship with a progestogen preparation. The clinical and biochemical signs were those of porphyria cutanea tarda, but contrary to this disease there was a shift towards heptacarboxyporphyrin in the uroporphyrin/heptacarboxyporphyrin ratio (thin-layer chromatography, classified according to Doss). This difference and the onset at an early age suggest that the described disease may be called a hormone-induced premature cutaneous porphyria.

hormonelle Kontrazeptiva, in den ersten 4 Jahren (1967 bis 1970) nahm sie Lyndiol® (Lynestrenol und Äthinylöstradiol), das zuletzt wegen Migräne abgesetzt werden mußte. Danach bekam sie im April 1970 eine Injektion Depot-Clinovir® (Medroxyprogesteronacetat). Zehn Wochen danach traten am Handrücken bullöse Hauterscheinungen auf. Im Juli 1970 bekam sie eine zweite Injektion Depot-Clinovir. Die Hauterscheinungen verstärkten sich, und sie beobachtete eine rötliche Verfärbung des Harns. 1970 und 1971 wurde sie in der Universitäts-Hautklinik Mainz stationär mit Infusionen Desferal® (Deferoxamin) und Uralyt-U® (Hexakaliumhexanatriumpentacitrat-Hydrat-Komplex) behandelt und jeweils gebessert entlassen. Anschließend nahm sie für 2 Jahre Ortho-Novum® (Norethisteron und Mestranol). In dieser Zeit bestanden die Hauterscheinungen weiter. Seit 1974 steht die Patientin in unserer Behandlung. An beiden Handrücken und Unterarmen fanden sich vesikulöse und erosive Hauterscheinungen. Im Gesicht bestanden Rötung und Hypertrichose, die Skleren waren gerötet. Die Haut war stark lichtempfindlich. Die Behandlung, zunächst mit Infusionen und später mit Aderlässen (insgesamt 3 Liter), blieb ohne Erfolg. Die Ovulationshemmer-Medikation wurde abgesetzt, zusätzliche Behandlung fand nicht statt. Alkohol wurde weiter in kleinen Mengen konsumiert. Danach fiel innerhalb von 6 Monaten die Gesamtporphyrinausscheidung von sehr hohen auf mittlere Werte ab und ging nach weiteren 4 Monaten auf niedrige Werte zurück, die nunmehr seit 14 Monaten unverändert geblieben sind. Nach einem Jahr besserte sich der Hautbefund allmählich, und nach 2 Jahren war die Patientin erscheinungsfrei.

**Fall 2:** Die 24jährige Patientin D. B., Pädagogiestudentin, leidet seit Kindheit häufig an Erkältungen und Anginen. Die Frage nach Alkoholkonsum verneint sie. Seit dem 21. Lebensjahr nimmt sie als hormonelles Kontrazeptivum Stediril®-d (Norgestrel und Äthinylöstradiol). 1974 traten erstmals Hauterscheinungen am Handrücken auf. Die Haut war leicht verletzlich, und es entstanden Erosionen sowie Bläschen und Blasen mit schlechter Heilungstendenz. Die Patientin klagte über häufige starke Kopfschmerzen sowie unklare Magen- und Darmbeschwerden. Der Harn war rötlich gefärbt. Es bestanden eine Hypertrichose im Gesicht und eine Lichtempfindlichkeit der Haut. Seit 1975 ist die Patientin in unserer Behandlung. Das Kontrazeptivum wurde abgesetzt und die Behandlung stationär mit Bettruhe und Lebertherapie begonnen. Danach fielen innerhalb von 3 Monaten die Gesamtporphyrine im Harn von hohen auf mittlere Werte und innerhalb von weiteren 9 Monaten auf niedrige Werte ab. Nach 3 Monaten besserte sich der Hautbefund und nach 9 Monaten war die Patientin erscheinungsfrei.

**Fall 3:** Bei der 26jährigen Patientin M. L., von Beruf Sozialpädagogin, war die Menarche erst mit 17 Jahren eingetreten. Sie trank täglich 2 Flaschen Bier und rauchte bis zu 60 Zigaretten. Die Befragung ergab für 1970 starken Haschischkonsum, aber keine »harten« Drogen. Seit dem 19. Lebensjahr nimmt sie hormonelle Kontrazeptiva, die wegen Unverträglichkeit häufig gewechselt werden mußten; zwischen 1969 und 1975 waren es Stediril®-d, Ortho-Novum®, Ovanon® (Lynestrol und Äthinylöstradiol), Neogynon® (Norgestrel und Äthinylöstradiol), Microgynon® (Norgestrel und Äthinylöstradiol) und Exlutona® (Lynestrenol). 1974 beobachtete sie erosive Hauterscheinungen und rötlichen Urin. Seit 1975 steht sie in unserer Behandlung. Auf dem Handrücken zeigten sich vesikulöse und erosive Hauterscheinungen, die besonders nach Mikrotraumen auftraten. Ferner bestanden Hypertrichose im Gesicht und Lichtempfindlichkeit der Haut. Die Ovulationshemmer-Medikation wurde abgesetzt und die Behandlung zunächst stationär mit Bettruhe und Lebertherapie eingeleitet. Die Patientin hielt nun Alkoholabstinenz ein. Vier Monate nach Absetzen der Kontrazeptiva fiel die Gesamtporphyrinausscheidung von mittleren auf minimale Werte ab. Seit 4 Monaten liegt die Ausscheidung im Normalbereich. Eine Besserung der Haut trat nach 3 Monaten ein, und nach 12 Monaten war die Haut erscheinungsfrei.

**Fall 4:** Die Vorgeschichte der 25jährigen Patientin K. R., von Beruf Krankengymnastin, ist unauffällig. Sie gibt an, wenig Alkohol zu trinken. Seit dem 17. Lebensjahr nimmt sie hormonelle Kontrazeptiva, von 1968 bis 1971 Eugynon® (Norgestrel und Äthinylöstradiol) und von 1971 bis 1976 Stediril®-d. Ende 1975 beobachtete sie eine leichte Verletzlichkeit der Haut nach Mikrotraumen an den Händen. Im Gesicht bestand eine Hypertrichose. Die Behandlung erfolgte

ambulant mit Lebertherapeutika und Alkoholabstinenz ohne Erfolg. Erst nach Absetzen des Kontrazeptivums im März 1976 ging die Gesamtporphyrinausscheidung von sehr hohen auf niedrige Werte innerhalb von 2 Monaten zurück. Die leichten Hauterscheinungen verschwanden vollständig.

### Klinisch-chemische Untersuchungen

Zur Verlaufskontrolle der Erkrankung wurden die Gesamtporphyrine in kurzen Abständen mittels Ionenaustauschchromatographie nach Doss und Schmidt (4) quantitativ bestimmt. Die Normalwerte dieser Methode liegen bei  $55 \pm 33 \mu\text{g/l}$ . Mit *sehr hoch* wurden Ausscheidungswerte über  $6000 \mu\text{g/d}$  bezeichnet, mit *hoch* Werte von  $6000$  bis  $3000 \mu\text{g/d}$ , mit *mittel* Werte von  $3000$  bis  $1500 \mu\text{g/d}$ , mit *niedrig* Ausscheidungswerte von  $1500$  bis  $300 \mu\text{g/d}$  und mit *minimal* Werte von  $300$  bis  $100 \mu\text{g/d}$ .

In größeren Abständen wurde der Sammelurin nach der Methode von Doss (3) dünnstichtchromatographisch aufgetrennt, und die einzelnen Porphyrinfractionen wurden dann quantitativ bestimmt. Porphobilinogen wurde bei jeder Harnuntersuchung mit dem Schwartz-Watson-Test kontrolliert, die  $\delta$ -Aminolävulinsäure wurde nur einmal quantitativ bestimmt.

### Ergebnisse und Diskussion

Aus den klinischen und klinisch-chemischen Befunden geht hervor, daß bei allen vier jungen Frauen die kutane Form der hepatischen Porphyrie vorliegt. Die Werte der Gesamtporphyrinausscheidung im Harn bei Beginn und nach der Behandlung sowie die Eisenkonzentration und die Aktivität der Transaminasen im Serum sind in Tabelle 1 aufgeführt.  $\delta$ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen waren in den untersuchten Harnproben normal. Die Aktivität der Serumtransaminasen war anfangs leicht erhöht. Die Serumeisenwerte waren in einem Fall erhöht. Bei einer Leberpunktion wurde Rotfluoreszenz nachgewiesen. Nach Absetzen des jeweiligen Kontrazeptivums und Einhaltung körperlicher Schonung ging die Ausscheidung der Gesamtporphyrine im Harn deutlich zurück. Alkoholabstinenz wurde nicht in allen Fällen eingehalten. Die Aderlaßbehandlung hatte keinen Erfolg.

Tab. 1. Gesamtporphyrinausscheidung im Harn, Serum-Eisenspiegel sowie GOT- und GPT-Aktivität im Serum vor und nach Behandlung

| Fall | Gesamtporphyrin im Harn [ $\mu\text{g/d}$ ] |                 | Serum-Eisen [ $\mu\text{g/l}$ ] |                 | GOT [U/l] |                 | GPT [U/l] |                 |
|------|---|-----------------|---------------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
|      | vor   | nach Behandlung | vor                             | nach Behandlung | vor       | nach Behandlung | vor       | nach Behandlung |
| 1    | 10500                                       | 736             | 2700                            | 2180            | 10        | —               | 7         | —               |
| 2    | 2173  | 364             | 820                             | 760             | 20        | 10              | 22        | 11              |
| 3    | 1816  | 78              | 690                             | 1170            | 11        | 10              | 11        | 10              |
| 4    | 6450  | 556             | 1140                            | —               | 20        | —               | 23        | —               |

Aufgrund der Befunde in Tabelle 3 lassen sich die Erkrankungen gegen die Porphyria variegata und die Porphyria acuta intermittens abgrenzen (3). Zum Unterschied von der Spätform tritt hier die Erkrankung in jungen Jahren auf. Es handelt sich in den vorliegenden Fällen also um einen Früh- bzw. Praematura-Typ. Es erkrankten ausschließlich junge Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva genommen hatten. Die angewandten Präparate sind in Tabelle 2 zusammengestellt; sie enthalten mit zwei Ausnahmen Östrogen. Sämtliche Präpa-

Tab. 2. Von den vier Patientinnen eingenommene Präparate

| Fall | Erkrankungsbeginn nach Kontrazeptiva-Einnahme | Präparate        | Gestagenanteil* | Östrogenanteil* |
|------|---|------------------|-----------------|-----------------|
| 1    | 3 Jahre                                       | Lyndiol          | ++              | ++              |
|      |   | Depot-Clinovir   | ++++            |                 |
|      |   | Ortho-Novum      | +               | +               |
| 2    | 2 Jahre                                       | Stediril-d       | +               | +               |
| 3    | 5 Jahre                                       | Stediril-d       | +               | +               |
|      |   | Ortho-Novum 1:50 | +               | +               |
|      |   | Ovanon           | ++              | ++              |
|      |   | Eugynon          | +++             | ++              |
|      |   | Neogynon         | +++             | ++              |
|      |   | Microgynon       | +               | +               |
| 4    | 8 Jahre                                       | Eugynon          | +++             | ++              |
|      |   | Stediril-d       | +               | +               |

\* +++ stark  
 ++ mittel  
 + schwach

rate sind gestagenbetont. Schon früher wurde bei Männern, die wegen eines Prostatakarzinoms Östrogen erhalten hatten, dessen PCT-auslösende Wirkung festgestellt. Alle Patientinnen haben zu irgendeiner Zeit ein östrogenhaltiges Kontrazeptivum eingenommen. Ob ne-

Tab. 3. Ausscheidung der einzelnen Porphyrinstufen bei den vier Patientinnen

| Fall | Porphyristufen*   |
|------|-------------------|
| 1    | 7 > U > C > 5 > 6 |
| 2    | 7 > U > C > 5 > 6 |
| 3    | U = 7 > C > 5 > 6 |
| 4    | U = 7 > 5 > C > 6 |

\* Porphyrinstufen in der Reihenfolge ihrer Quantität

U = Uroporphyrin  
 7 = Heptacarboxyporphyrin  
 6 = Hexacarboxyporphyrin  
 5 = Pentacarboxyporphyrin  
 C = Coproporphyrin

ben den Östrogenen auch die Gestagene auslösend wirken, ist deshalb nicht zu klären. Bei einer Patientin (Fall 1) traten die klinischen Erscheinungen in zeitlich engem Zusammenhang mit dem Gestagenpräparat Depot-Clinovir auf. Bei fünf Präparaten (Neogynon, Eugynon, Ortho-Novum, Stediril-d und Microgynon) sind die eingesetzten Gestagene Androgenderivate.

Bei der Dünnschichtchromatographie entspricht das Verteilungsmuster der einzelnen Porphyrinstufen dem einer PCT, das heißt, Uroporphyrin und Heptacarboxyporphyrin sind in jedem Falle die stärksten Fraktionen. Nach Doss (3) liegt eine PCT dann vor, wenn »45–80% der Gesamtporphyrine Uroporphyrine und 15–35% Heptacarboxyporphyrine« sind. Im Gegensatz dazu ist bei unseren Patientinnen das Verhältnis von Uroporphyrin zu Heptacarboxyporphyrin zugunsten der Heptacarboxyporphyrinausscheidung verschoben. Bei zwei Patientinnen ist der Anteil gleich; bei den anderen beiden Patientinnen ist die Ausscheidung der Heptacarboxyporphyrine sogar höher als die der Uroporphyrine (Tabelle 3). Möglicherweise rechtfertigt dieser Befund eine besondere Typisierung dieser hepatischen Porphyrie.

#### Literatur

- (1) Behm, A. R., W. P. Unger: Oral contraceptives and porphyria cutanea tarda. *Canad. med. Ass. J.* 110 (1974), 1053.
- (2) Degos, R., R. Touraine, B. Kalis, J. Delort, Mme D. Bonvalet: Porphyrie cutanée tardive après prise prolongée de contraceptifs oraux. *Ann. Derm. Syph. (Paris)* 96 (1969), 5.
- (3) Doss, M.: Porphyrins and porphyrin precursors. In Curtius, H. Ch., M. Rothe (Ed.): *Clinical Biochemistry* (de Gruyter: Berlin-New York 1974). 1323.
- (4) Doss, M., A. Schmidt: Rapid determination of urinary total porphyrins by ion exchange chromatography. *Z. klin. Chem.* 9 (1971), 415.
- (5) Günther, H.: Hämatorporphyrie. *Niederheinische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn, Sitzung am 13. März 1911. Dtsch. med. Wschr.* 37 (1911), 1771.
- (6) Horkay, Irene, P. Tamási, A. Prékopa, L. Dalmy: Photodermatoses induced by oral contraceptives. *Arch. Derm. Res.* 253 (1975), 53.
- (7) Leonhardi, G., K. H. Klähn, Johanna Güreñci: Behandlung der Porphyria cutanea tarda mit und ohne Aderlässe. *Münch. med. Wschr.* 119 (1977), 43.
- (8) Roenigk, H. H., M. E. Gottlob: Estrogen-induced porphyria cutanea tarda. *Arch. Derm.* 102 (1970), 260.
- (9) Stein, K. M., C. J. Raque, J. H. Zeigerman, F. Shrager, J. D. Shrager: Porphyria cutanea tarda induced by natural estrogens. *Obstet. and Gynec.* 38 (1971), 755.
- (10) Tappeiner, S., H. Tirscheck: Das Syndrom der aktinisch-traumatischen bullösen Porphyriendermatose. *Arch. Derm.* 196 (1963), 65.
- (11) Waldenström, J.: Studien über Porphyrie. *Acta med. scand., Suppl.* 82 (1937).
- (12) Watson, C. J.: Porphyrin metabolism and porphyria. *Lancet* 1951/1, 539.
- (13) Watson, C. J.: The problem of porphyria – some facts and questions. *New Engl. J. Med.* 263 (1960), 1205.
- (14) Zeligman, I., M. Baum: Porphyric bullous dermatosis. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* 58 (1948), 357.

Prof. Dr. G. Leonhardi, Dr. Christa Schneider, Johanna Güreñci  
 Abteilung für Dermatologie IV  
 Zentrum der Dermatologie und Venerologie  
 der Universität  
 6000 Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7