

# HIV HOTAR ÄVEN SYNEN

Samarbete över klinikgränserna har förbättrat diagnostik och behandling

**Flera av de ögonsjukdomar som drabbar patienter med HIV-infektion är synhotande. Tio års arbete med att rädda synen hos svårt aidsjuka har utvecklats ett givande samarbete mellan hud-, ögon- och infektionsläkare. En ökning av tidigare relativt ovanliga ögonsjukdomar, bl a cytomegalovirusretinit, har noterats.**

År 1987 inrättades på ögonkliniken vid Södersjukhuset en mottagningsenhet för HIV-positiva patienter. I nära samarbete med Venhälsan och infektionskliniken vid Roslagstulls sjukhus/Huddinge sjukhus har ca 500 patienter undersökts och behandlats vid mottagningen. De senaste åren har vi haft ca 450 besök per år, varav majoriteten har varit patienter med HIV/aidsretinopati samt cytomegalovirus (CMV)-retinit. De flesta patienter har en eller flera aidsrelaterade diagnoser.

## HIV-orsakade förändringar i ögat

De förändringar som kan uppstå i ögonen är olika infektioner, inflammationer och maligniteter direkt kopplade eller sekundära till HIV-infektionen [1, 2].

Ett tidigt symptom är en *dysfunktion av olika sekretoriska körtlar*, t ex tårkörteln, beroende på en inflammatorisk reaktion i tårkörteln på mikrovaskulitbas. Många patienter får därför periodvisa besvär med torra ögon och gruskänsla. Behandlingen är symptomatisk och ges i form av olika tårsubstitut, t ex ögondroppar (Metylcellulosa 0,5 procent 1×3) dagtid och salva (Simplex) till natten. Lokalt administrerade ögonläkemedel skall ej innehålla konserveringsmedel; framför allt benzalkonklorid kan ha toxisk inverkan på ett redan känsligt hornhinneepitel hos HIV-infekterade patienter.

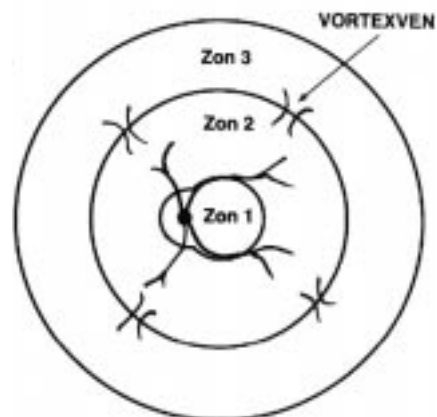
Den vanligaste retinala inflammatoriska förändringen är den s k *HIV-aidsretinopati* som i regel ses först vid nivåer av T-hjälparlymfocyter, s k CD4-positiva celler, under  $200 \times 10^6/l$ . Man

kan här särskilja tre typer av förändringar: dels s k mjuka exsudat, dels två olika former av blödningar i retina.

*De mjuka exsudaten* är belägna ytligt i retina och orsakas av små infarkter i nervfiberlagret. Ca 50–70 procent av alla patienter med aids har någon gång haft dessa förändringar. Kliniskt påminner bilden om de mjuka exsudat som finns vid t ex diabetes och fundus hypertonicus (Figur 1). Exsudaten uppträder periodvis, och har en varaktighet av några veckor upp till någon månad. Patienten upplever i regel inga symtom. Någon specifik behandling är ej indicerad.

*Retinala blödningar* är vanliga vid HIV-aidsretinopati och är av två typer. Den ena typen, små flamlödningar, finns framför allt i den centrala delen av retina. Den andra typen ligger långt ute i periferin i zon 3, och påminner om mikroaneurysm. De perifert belägna blödningarna är mer stationära och ses hos de flesta HIV-infekterade patienter med låga CD4-nivåer ( $<200 \times 10^6/l$ ). Orsaken är ej helt klarlagd, men anses bero på mikrovaskulopati [3].

*Diabetiker* med HIV-infektion löper större risk att utveckla retinala kompli-



**Retina med zonindelning.** Zon 1 omfattar centrala fundus inkluderande papill och macula fram till den temporala kärlarkaden och 1,5 mm nasalt om papillen. Zon 2 omfattar området utanför centrala fundus fram till ekvatorplanet. Zon 3 omfattar området utanför ekvatorplanet (vortexvenerna utgör anatomiskt riktmärke). I zon 3 kan man normalt ej fotografera retinala förändringar.

## Författare

BO G HEDQUIST

biträdande överläkare, ögonkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

MAGNUS GJÖTTERBERG

docent, chefsöverläkare, ögonkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

MILDRED EL AZAZI

med dr, överläkare, ögonkliniken, Danderyds sjukhus

ERIC SANDSTRÖM

docent, överläkare, Venhälsan/hudkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

GÖRAN BRATT

biträdande överläkare, Venhälsan/hudkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

BÖRJE ÅKERLUND

tf biträdande överläkare, infektionskliniken, Huddinge sjukhus

kationer än icke HIV-infekterade diabetiker [4]. Tidigarelagda *presbyopa besvär* är vanliga hos HIV-infekterade. I stort sett har alla patienter med HIV och låga CD 4-nivåer ( $<200 \times 10^6/l$ ) patologiskt förlångsammad direkt pupillreflex.

En särskild form av främre *uveit/irit* förekommer vid HIV-infektion. Detta är en direkt HIV-relaterad inflammation som har ett akut förlopp. Tendens till hypopyon förekommer i tidigt skede. Inflammationen behandlas på sedvanligt sätt, men förloppet är mer utdraget och ofta är det omöjligt att helt seponera lokal behandling. Patienter med *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI)-infektion som behandlas med rifabutin (Ansatispin) löper ökad risk för att utveckla irit/uveit [5].

## Sekundära infektionstillstånd

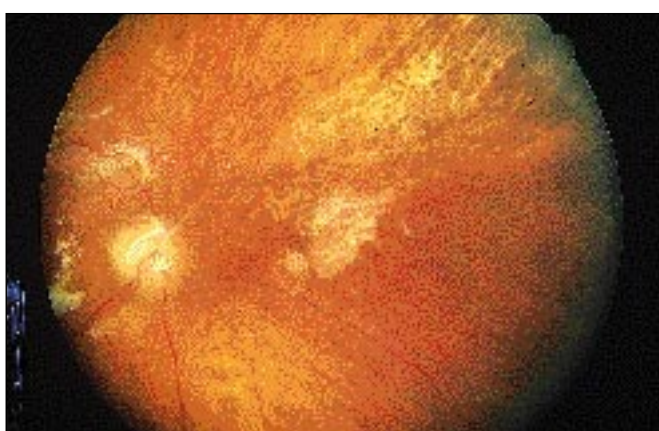
*Herpesvirus.* För närvarande känner vi till minst sju olika virus inom herpesfamiljen som är humanpatogena. Flera av dessa vållar medicinska problem hos HIV-patienter icke minst vad gäller diagnostik och behandling. Främst är det herpes simplex-virus typ 1 och 2



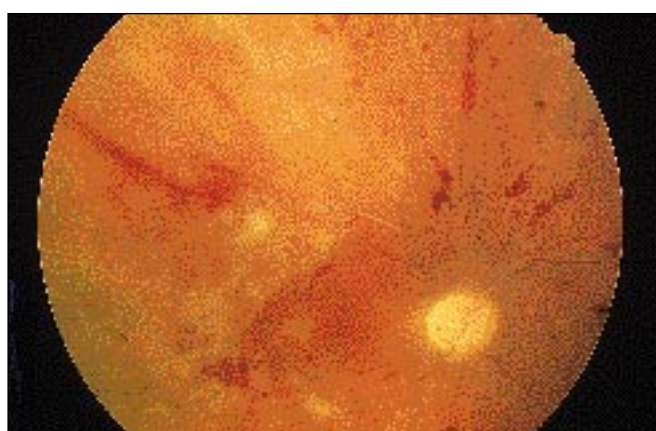
**Figur 1.** HIV-retinopati med mjuka exsudat i centrala fundus samt några små flamlödnningar.



**Figur 2.** HIV-positiv patient med nydiagnostiserad, perifert belägen CMV-retinit i höger öga. Lägg märke till den granulerade, inflammatoriska avgränsningen med små blödnningar i övergången till frisk näthinna. I de mer perifert angripna delarna syns helt inaktiva, atrofiska områden utan kvarstående synfunktion.



**Figur 3.** HIV-positiv patient med CMV-retinit, kliniskt helt inaktiv. Patienten har fått näthinneavlossning och genomgått glaskroppskirurgi med silikoninjektion. Det glittriga området kring papillen beror på reflexer från silikonoljan.



**Figur 4.** HIV-positiv patient med »progressive outer retinal necrosis syndrome» (PORN). Aτροφisk näthinna med occluderade kärl och små inflammatoriska restlesioner med inslag av blödnningar.

(HSV), varicella zoster-virus (VZV), Epstein-Barr-virus och CMV som aktiveras i ökad utsträckning hos HIV-infekterade.

**Herpes simplex-keratit.** Den recidiverande herpeskeratiten, s k dendritika-keratit, förekommer både hos HIV-infekterade och immunkompetenta patienter. Vanligtvis är det HSV typ 1 som orsakar ögonproblem. Hos HIV-infekterade patienter är infektionen mycket långdragen och ofta refraktär för enbart lokal behandling. Vi rekommenderar därför en kombinationsbehandling (Faktaruta 1).

Hittills har vi inte helt kunnat sätta ut den peroral behandlingen hos någon av våra patienter.

**Cytomegalovirus-retinit.** CMV är ett dubbelsträngat DNA-virus. Virus är endemiskt, och prevalensen varierar något mellan olika socioekonomiska grupper. I Sverige har ca 70 procent av den vuxna befolkningen genomgått CMV-infektion och är serologiskt CMV-positiv.

Bland sexuellt aktiva homosexuella män beräknas denna siffra vara närmare 100 procent. CMV-retinit förekommer hos ca 25–30 procent av patienter med aids.

CMV-retinit är en aidsgrundande diagnos, men sällan den första. Vid ögonmottagningen på Södersjukhuset har vi konstaterat CMV-retinit som den första aidsgrundande diagnosen endast hos tre av våra samtliga 130 patienter med CMV-retinit. Patienternas CD4-nivåer ligger i regel under  $50 \times 10^6/l$ . Medelöverlevnaden i vårt patientmaterial efter diagnos av CMV-retinit är för närvarande ca 10–14 månader, med en variation mellan en vecka och 30 månader.

Diagnosen ställs på den kliniska bilden. Fotodokumentation görs regelmässigt av alla nydiagnostiserade CMV-retinit samt vid alla nytillkomna retinala förändringar liggande i zon 1–2 i näthinna.

Vanligen debuterar CMV-retinit i näthinns periferi, i zon 3, och är ofta symtomlös i ett tidigt skede (Figur 2). Om symtom förekommer är dessa sub-

tila – tex små, rörliga grumlingar, ibland kombinerade med partiellt synfältsbortfall. Smärta förekommer ej vid CMV-retinit.

Efter det att diagnosen CMV-retinit ställts skall behandling inledas inom något dygn. Behandlingen sker idag med två antivirala medel, foscarnet (Foscavir) och ganciclovir (Cymevne), var för sig eller i olika kombinationer. Preparaten är likvärdiga vad det gäller effekt mot CMV. Förlängd överlevnad har observerats hos patienter som erhållit foscarnet [6-8]. Inledningsvis ges en s k induktionskur följt av underhållsterapi. Behandlingen är livslång.

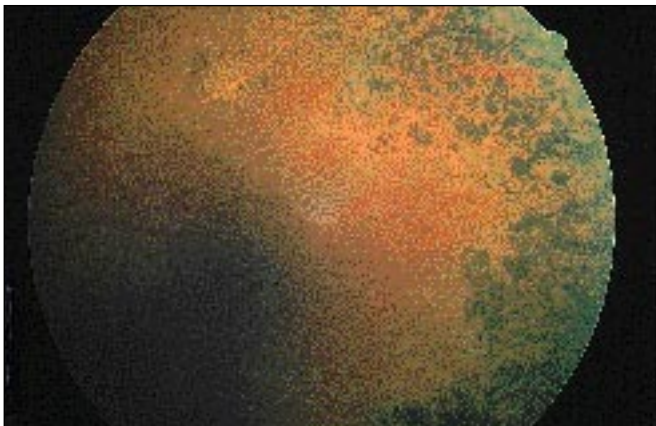
De flesta patienter får under induktionsbehandling en membranförsedd dosa för intravenösa injektioner, en s k Port-a-Cath, inopererad på bröstorgans framsida, och kan sedan ofta lära sig att själva sköta sin intravenösa terapi hemma. En peroral beredningsform av ganciclovir finns tillgänglig sedan en kortare tid tillbaka. Flera studier har visat att peroral behandling med ganci-



**Figur 5.** HIV-positiv patient med nydiagnostiserad toxoplasmos-retinokoroidit i vänster öga. Kraftig inflammatorisk aktivitet i omedelbar anslutning till macula.



**Figur 6.** HIV-positiv patient med pneumocystis carinii-koroidit i höger öga. Krämigula, djupt liggande infiltrat ses i näthinnsans övre och temporala del av zon 1.



**Figur 7.** HIV-positiv patient med syfilisretinokoroidit, s k »salt och peppar»-utseende, i vänster öga.



**Figur 8.** HIV-positiv patient med Kaposi's sarkom i bindehinnan i höger ögas nedre ögonlock.

clovir är något mindre effektiv än intravenös behandling.

Ca 50 procent av patienterna får klinisk progress av sjukdomen efter tre till fem månader, trots underhållsbehandling. Våra aktuella rekommendationer för behandling av CMV-retinit framgår av Faktaruta 2.

Vi har under några år regelbundet undersökt och informerat patienter som befinner sig i riskzon för att utveckla CMV-retinit. Avsikten med detta är dels att ge information om tidiga CMV-relaterade ögonsymtom, dels att undersöka näthinnan, då mer än 50 procent av våra patienter får sin diagnos utan att ha några subjektiva besvär.

Vi har tillsammans med Venhälsan utarbetat enkla riktlinjer för när en ögonundersökning bör äga rum. Dessa är bl a låga CD 4-tal (mindre än  $50 \times 10^6/l$ ), CMV-replikation i blod och andra kända CMV-manifestationer.

Det rapporteras att näthinneavlossning kan ske hos upp till 25 procent av patienter med CMV-retinit. I vårt patientmaterial på Södersjukhuset har vi

diagnostiserat 14 patienter med näthinneavlossning. Avlossningen börjar i regel i CMV-angripet område. Om avlossningen är begränsad – ej mer än en kvadrant – kan man försöka avregla den med argonlaser i ej CMV-angripet retina [9]. Om det sker en progress av avlossningen till frisk näthinna kan operation ske om maculafunktionen hotas. Vanligen utförs glaskroppskirurgi (ut-sugning av glaskropp) och tamponerande insprutning av silikonolja [10] (Figur 3). Efter instillation av silikonolja får ögat ett annat brytningsindex och blir ca +6 dioptrier mer översynt än före operationen.

#### Övriga infektiösa tillstånd

Utöver CMV-retinit är andra infektioner relativt ovanliga. Övriga opportunistiska tillstånd som diagnostiserats är »progressive outer retinal necrosis syndrome» (PORNs) med fortskridande näthinneförtvining, HSV/VZV-retinokoroidit, toxoplasmos-retinokoroidit, pneumocystis carinii-koroidit, lues-

retinit, molluscum contagiosum och Kaposi's sarkom.

*PORNs*, en variant av HSV/VZV-retinit, har uppmärksammats i allt större utsträckning de senaste åren. Sjukdomen har ett mycket akut förlopp och är i princip terapieresistent. Trots att *PORNs* har iakttagits framför allt hos HIV-infekterade patienter anses den ej som en obligat sjukdom vid HIV-infektion [11].

Sjukdomen är hittills ovanlig i Sverige, men anses i USA vara näst efter CMV-retinit den vanligaste retinala infektionen hos patienter med aids. För närvarande känner vi till tre säkra fall i Stockholmsområdet (Figur 4).

Det finns troligen en koppling till VZV, då det vanligen finns uppgifter i anamnesen om kutana utslag strax innan eller i samband med att ögonsymtomen debuterar [12]. Kliniskt påminner *PORNs*-bilden om VZV-utlöst akut retinal nekros (ARN) hos immunkompetenta, men avsaknaden av vitrit och kärlengagemang, det ofta binokulära

## FAKTARUTA 1

### Kombinationsbehandling vid herpeskeratit

#### Lokal behandling:

- acyklovir (Zovirax) 3-procentig ögonsalva 5 gånger/dag
- mydriatika, t ex atropin, 1-procentig, 2 gånger/dag
- vid kraftig sklerit kan steroider adderas 2–3 gånger/dag, samt

#### Peroral behandling:

- acyklovir (T Zovirax) 800 mg 5 gånger/dag i 2–3 veckor, därefter försöksvis minskning till 400 mg×3.

engagemanget, synpåverkan vid diagnos samt terapiresistens talar för en annan neurovirulens.

Resultatlösa behandlingsförsök har gjorts med olika antivirala medel: acyklovir (Zovirax) både intravenöst och peroralt, foscarnet (Foscavir) intravenöst, ganciclovir (Cymevene) intravenöst eller olika kombinationer av dessa.

**Toxoplasmos-retinokoroidit.** Toxoplasma gondii är en 3–7 µm lång, halv-måneformad protozo med kärna. Smittämnet är spritt över nästan hela världen, och man beräknar att ca 30 procent av den vuxna befolkningen i Sverige har antikroppar. De flesta har haft en subklinisk infektion.

De kliniska manifestationerna är vanligen meningoencefalit. Ibland förekommer retinokoroidit. Toxoplasmos-retinokoroidit är vanligen en reaktivering av en kongenitalt överförd smitta. Toxoplasmos blir hos HIV-infekterade mer aggressiv och svårbehandlad.

Vid vår mottagning har vi diagnostiserat och följt tre patienter med retinal toxoplasmos. Den kliniska bilden är avgörande för diagnos, då serologi vid retinal toxoplasmos vanligen är inkonklusiv (Figur 5). Diagnosen är ibland svår, då symtom och kliniska fynd i ett tidigt skede kan likna en begränsad CMV-retinit. Vitriten är kraftigare vid toxoplasmos än vid CMV-retinit. Den retinala toxoplasmosen progredierar snabbare än CMV-retinit, och det är vanligt med synstörningar. Smärta kan förekomma. Behandlingen, som är livslång, måste sättas in tidigt.

Den behandling som i första hand rekommenderas är pyrimetamin (Dara-prim) 75 mg dag 1, följt av 25–50 mg/dag i underhållsdos, samt sulfadiazin 1 g×4 i sex veckor, därefter underhållsdos 0,5 g×4; folinsyra (Leucovorin) 15 mg tre gånger per vecka.

**Pneumocystis carinii-koroidit.** Pneumocystis carinii (PC) är en allmänt spridd mikroorganism som tidigare

klassificerades som protozo, men som nu på morfologiska och molekylära grunder anses tillhöra svampsläktet. Smittämnet sprids troligen via luft. Tidig asymtomatisk infektion är vanlig, då ca 80 procent av 4-åringar i USA uppvisar positiv serologi [13]. Klinisk sjukdom senare i livet beror på en reaktivering i anslutning till en immunsuppression.

Nya data antyder också att reinfektion kan ske via smitta från omgivningen. Vanligen får man symtom från lungorna, men även disseminerad infektion kan förekomma i t ex lymfkörtlar, mjälte, lever, benmärg, mag-tarmkanal, hud och ögon [14]. Vid misstanke om disseminerad spridning av PC drabbas ögat i ca 20 procent av fallen [14]. En retinal undersökning kan därför bidra till tidig diagnos.

Den kliniska bilden vid ögonangrepp utmärks av enstaka eller flera djupt liggande, krämigula infiltrat i centrala fundus (Figur 6). Förändringarna är belägna i choroidea [15]. Vitrit saknas och synskärpan är som regel ej påverkad. Vi har kliniskt diagnostiserat PC-koroidit på en patient. PC kunde ej påvisas i sputum hos denna patient och lungröntgen var inkonklusiv inledningsvis. Vid analys av tårvätska med PCR fick vi positivt svar på PC-DNA, som tecken på allmän spridning av PC.

Den behandling som idag ges till patienter med PC-pneumoni används även vid ögonengagemang. I första hand ges trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim) i infusion eller i tablettform 15 mg/kg/dag uppdelat på tre doser under två till tre veckor. Profylaxbehandling – t ex trimetoprim-sulfametoxazol en tablett tre dagar/vecka – pågår livet ut.

Patienter som får profylax mot PC i form av pentamidinhalation löper en något större risk att få generaliserad infektion med PC, då inhalationsprofylax endast förebygger den pulmonella formen. Dessa patienter bör därför kontrolleras speciellt noga avseende eventuella ögonförändringar.

**Luesretinit.** Syfilis är orsakad av en spiroket, Treponema pallidum (TP). Syfilis är sedan gammalt känd för att vara den stora imitatören av olika sjukdomar i ögonen, och vid oklara inflammatoriska tillstånd i ögonen skall man alltid ha syfilis i åtanke som alternativ diagnos [16]. Vid samtidig HIV-infektion blir förloppet annorlunda, och neurologiska symtom kan vara de första tecknen på lues.

Vi har på ögonmottagningen följt två HIV-positiva patienter med syfilis. Den ena patienten hade neurologiska symtom i form av inkomplett oculomotoriuspares och ett diskret papillödem se-

## FAKTARUTA 2

### Behandling vid CMV-retinit

**Induktion:** Foscarnet (Foscavir) 90 mg/kg intravenöst 1×2 under 14 dagar.

**Underhållsbehandling:** Ganciclovir (Cymevene) 6 mg/kg intravenöst 1×1 under fem dagar/vecka.

I den rutin som utarbetats på Venhälsan ersätts denna behandling var femte-sjätte vecka med foscarnet (Foscavir) i induktionsdos under tio dagar. Vid stabil CMV-retinit kan den intravenösa behandlingen med ganciclovir (Cymevene) ersättas med peroral behandling med ganciclovir (Cymevene) kapslar 3 g/dag under sju dagar/vecka.

**Vid progress:** Vanligen reinduktion med foscarnet (Foscavir) 90 mg/kg intravenöst 1×2 under 14 dagar.

kundärt till hjärnödem. Den andra patienten hade tidigare behandlats för syfilis och hade i efterförloppet utvecklat kronisk uveit med långsamt progredierande retinokoroidit och sekundär katarakt bilateralt (Figur 7). Den kliniska diagnosen kompletterades med positivt liquorprov avseende TP. Båda patienterna behandlades med penicillin.

**Molluscum contagiosum.** Mollusker orsakas av ett poxvirus som vid försämrat immunförsvar kan åstadkomma en utsädd av större och mindre hudförändringar. Den vanliga behandlingen är att sleva ut innehållet ur förändringens navel. Behandlat område lämnas öppet för sekundärläkning. Cryobehandling lokalt har även visats vara en bra alternativ metod.

**Kaposi sarkom** förekommer hos ca 20 procent av alla patienter med aids, och är den vanligaste tumören hos dessa patienter. Prevalensen varierar mellan olika grupper, och Kaposi sarkom är betydligt vanligare hos homosexuella män än hos injektionsmissbrukare och heterosexuellt smittade. Orsaken kan vara att ett hittills okänt herpesvirus, preliminärt benämnt herpesvirus nummer 8, som förekommer i högre frekvens hos homosexuella män. Delar av detta virus har påvisats hos HIV-infekterade patienter med Kaposi sarkom i USA.

I ögonregionen kan man finna tumörinfiltrat i hud och conjunctiva (Figur 8). Kaposiförändringar i huden kan leda till omfattande ögonlocksödem och funktionell synnedläggning.

Tumören är mycket strålkänslig, och små lesioner på ögonlockshuden behandlas framgångsrikt med fraktionerad röntgenstrålning under två veckor med skydd för själva ögat. Utbredda förändringar i conjunctiva behandlas

lokalt med strontiumapplikator i lokalbedövning under ca 1 minut. Om förändringarna i conjunctiva är enstaka och små (t ex 5–10 mm) kan dessa enkelt exstirperas polikliniskt. Vid snabb spridning och visceral angrepp måste man överväga att behandla med cytostatika.

#### Givande samarbete

Under de drygt tio år som vi har följt patienter med HIV-infektion har vi kunnat notera en ökning av tidigare relativt ovanliga ögonsjukdomar, framför allt CMV-retinit. Flera av dessa sjukdomar är synhotande. I ett terminalt skede av livet är det naturligtvis mycket värdefullt att ha en fungerande synfunktion. Insatser för att rädda synen hos svårt aidsjuka patienter måste därför ha hög prioritet.

Ett givande samarbete mellan ögon-, hud- och infektionsläkare har genom åren etablerats och utvecklats för att tidigt kunna diagnostisera olika sjukdomar samt finna fungerande behandlingsmodeller. Syncentraler och Synskadades riksförbund har bidragit med olika synhjälpmedel till de patienter som trots allt fått försämrad syn.

#### Litteratur

- Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD, Schanker HM, Pettit TH. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 393-402.
- Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, Gottlieb MS, Yee RD, Foos RY. Acquired immune deficiency syndrome – ocular manifestations. *Ophthalmology* 1983; 90: 859-73.
- Glasgow BJ, Weisberger AK. A quantitative and cartographic study of retinal microvasculopathy in aids. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 46-56.
- Adán A, Goday A, Ferrer J, Cabot J. Diabetic retinopathy associated with AIDS. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 744-5.
- Jacobs DS, Piliero PJ, Kuperwaser MG, Smith JA, Harris SD, Flanagan TP et al. Acute uveitis associated with rifabutin use in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 716-22.
- Studies of ocular complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 213-20.
- Jacobson MA, O'Donnell J J, Mills J. Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 736-41.
- Henderly E, Freeman WR, Causey DM, Rao NA. Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with Ganciclovir. *Ophthalmology* 1987; 94: 425-34.
- McCluskey P, Grigg J, Playfair T J. Retinal detachments in patients with AIDS and CMV retinopathy: a role for laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 153-6.
- Orellana J, Teich SA, Lieberman RM, Restrepo S, Peairs R. Treatment of retinal de-

tachments in patients with AIDS. *Ophthalmology* 1991; 98: 939-43.

- Engstrom RE, Holland GN, Margolis TP, Muccioli C, Lindley J I, Belfort R et al. The progressive outer retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology* 1994; 101: 1488-1502.
- Kupperman BD, Quiceno JI, Wiley C, Hesselink J, Hamilton R, Keefe K et al. Clinical and histopathologic study of varicella zoster virus retinitis in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 589-600.
- Pifer LL, Huges WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics*. 1978; 61: 35-41.
- Raviglione MC. Extrapulmonary pneumocystosis: the first 50 cases. *Reviews of Infectious Diseases* 1990; 12: 1127-38.
- Rao NA, Zimmerman PL, Boyer D, Biswas J, Causey D, Beniz J et al. A clinical, histopathologic, and electron microscopic study of *Pneumocystis carinii* choroiditis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 218-28.
- Becerra I, Ksiazek SM, Savino P J, Marcus DK, Buckley RM, Sergott C et al. Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Ophthalmology* 1989; 96: 1727-30.

## TILLVÄXT



## FAKTORER

### Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11–50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet  
»Tillväxtfaktorer»

Telefax: 08-20 76 19