

Bäst förebygga vid akut intermittent porfyri

Tidig diagnos och rådgivning till anlagsbäraren viktigast

Akut intermittent porfyri förekommer i alla delar av landet. Mer än 18 olika genmutationer ligger bakom arvsanlaget. Omgivningsfaktorer spelar en kritisk roll för att utlösa det ofta svåra neuropsykiatriska syndrom som kännetecknar den akuta porfyriattacken. Det viktigaste är att så tidigt som möjligt säkra diagnosen och informera anlagsbäraren om vad man bör undvika för att undgå sjukdomsuttrinningarna, men det finns idag medel att sätta in som vänder de metaboliska förlopp som utlöser de akuta symtomen. De allvarliga associerade sjukdomarna i lever och njurar har god prognos om de upptäcks i tid och behandlas.

År 1922 fick en nyutexaminerad läkare från södra delarna av landet tjänsten som provinsialläkare i Arjeplog, samhället vid sjön Hornavans sydöstra spets. Hans namn var Einar Wallquist. Så småningom blev han känd för sina

Författare

YLVA FLODERUS
med dr, 1:e sjukhuskemist

PAULINE HARPER
med dr, överläkare

ANN HENRICHSON
sjukhuskemist

STIG THUNELL
docent, överläkare, samtliga vid Porfyricentrum Sverige. Enheten flyttade vid årsskiftet från S:t Görans sjukhus till den laboratoriemedicinska divisionen vid Hudinge sjukhus och bildar där tillsammans med metaboliska laboratoriet Centrum för medfödda metaboliska sjukdomar.

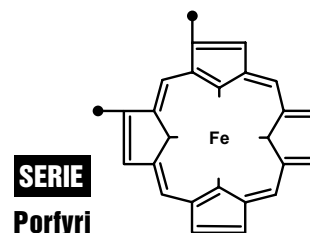
DAN ANDERSSON
med dr, överläkare, medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm.

skönlitterära böcker där han berättade om livet som lappmarksdoktor. Några av hans mest fascinerande fallbeskrivningar rör en sjukdom som han tidigt kom i kontakt med och som under flera år var en gåta för honom [1]. Den var känd i bygderna sedan länge, och eftersom den företrädesvis gick i vissa släkter kallades den »släktsjukan». Den hade också namnet »rödsjukan» beroende på att urinen blev röd när sjukdomen bröt ut. Typiska symtom var den hårdnackade förstoppningen, de långdragna kräkningarna och de mycket svåra buksmärtorna. Dessa föranledde emellanåt transport till sjukhus och operation på misstanke om tarmvred eller annan akut bukåkomma. Några operationsfynd gjordes i allmänhet inte, men åtskilliga av patienterna dog i efterförloppet, i allmänhet i andningsförlamning. Påfallande ofta var psyket påverkat. En del av patienterna var deprimerade och suicidala, andra psykotiska eller agiterade, oförmögna att sova. Till bilden hörde också förlamningar, och det fanns gårdar där en familjemedlem varit sängliggande i årtal.

Tillsammans med Arthur Engel gjorde Wallquist den första systematiska släktstudien och kunde visa att personer med sjukdomen i nio olika familjer i Arjeplogsområdet hade en gemensam anfader sju generationer bakåt i tiden, så tidigt som 1701. Det stod klart att det rörde sig om en ärftlig sjukdom [2].

Hög prevalens i Norrland

I sin avhandling 1937 [3] beskrev Jan Waldenström kliniskt och laboratoriemässigt 103 fall och lade härigenom fram den första epidemiologiska studien i världen av den form av porfyri som han döpte till akut intermittent porfyri (AIP) och som internationellt kom att kallas Swedish porphyria. I dag upptar Porfyricentrum patient- och släkteregister drygt 900 anlagsbärare. De är fördelade på ett hundratal släkter varav åtskilliga sannolikt är inbördes relaterade. Eftersom så många fall initialt upptäcktes i trakterna runt Arjeplog, utefter älvdalarna och kusten ner mot Sundsvall kallades sjukdomen länge »Norrlandssjukan». När kartläggningen nu



Serien inleddes i Läkartidningen 25/98 och fortsätter med tre artiklar i detta nummer.

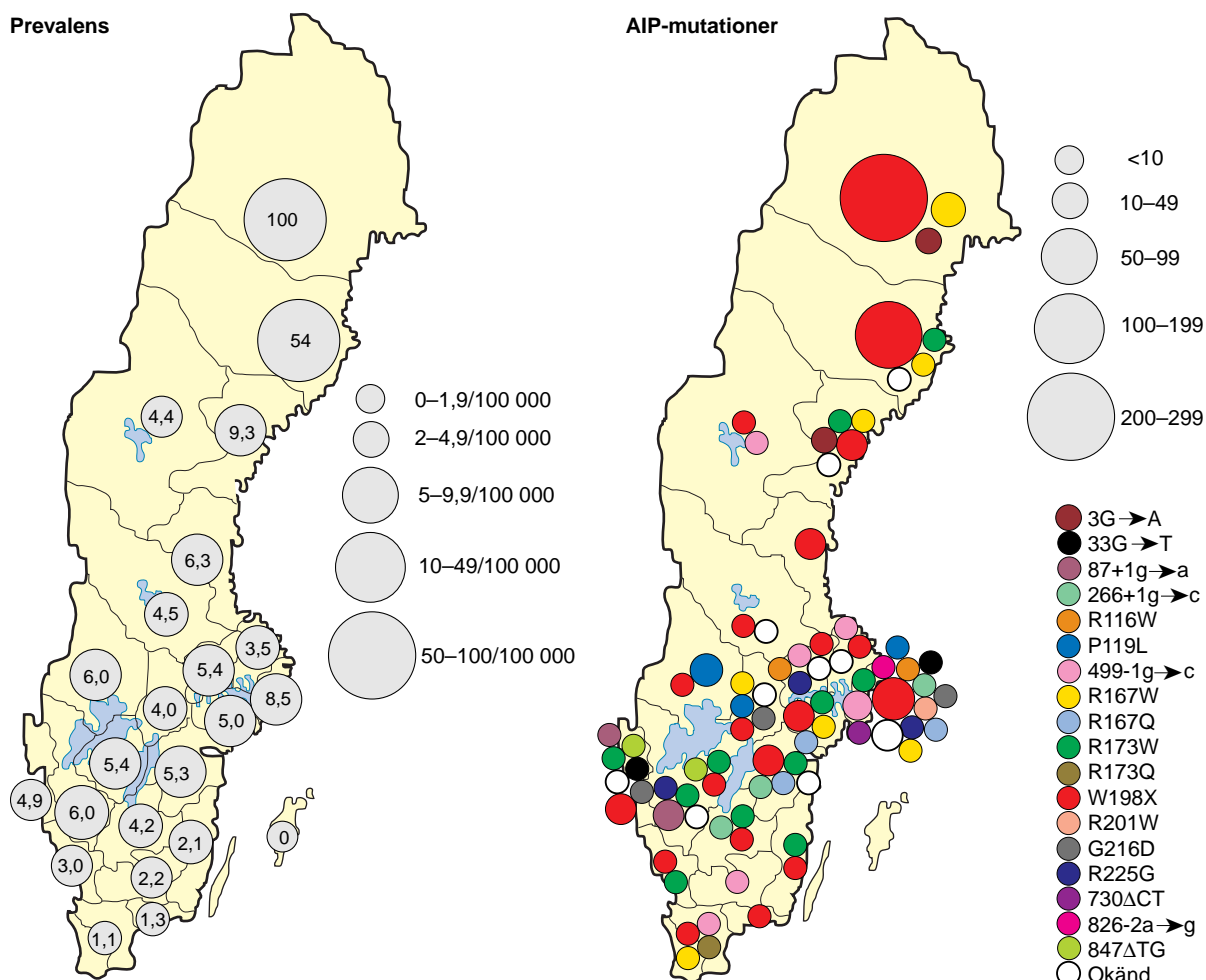
hunnit ner till övriga delar av landet, ser man att prevalensen av AIP är ojämförligt hög i Norrlandslänen, och speciellt i Arjeplogsområdet, men att mer än hälften av anlagsbärarna är bosatta i mellersta och södra Sverige (Faktaruta 1). »Först kommer läkaren, sedan sjukdomen» [4].

Den framgång som kartläggningen av AIP har haft beror på att vi kunnat arbeta vidare på den utvidgning av Waldenströms inventering som Lennart Wetterberg gjorde på 1960-talet [5] och som har systematiserats vidare av apotekare Anna-Lisa Mouchard vid Riksföreningen mot porfyrisjukdomar (RMP), de porfyrisjukas patientförening. För närvarande genomför vi tillsammans med Folke Lithner och Christer Andersson i Umeå ett försök till en total inventering av sjukdomsanlaget i Norrlandsregionen. Undersökningen ger ett ojämförligt underlag för epidemiologiska studier, och materialet har delvis redan utnyttjats i en nyligen framlagd klinisk avhandling, som också innehåller en översikt av dagens kunskap om AIP [6].

Enzymdefekt ger röd urin

Akut intermittent porfyri beror på att det tredje enzymet i den kedja av reaktioner som leder fram till bildning av hem, porfobilinogendeaminas (PBGD), uppträder med endast hälften av normal aktivitet i kroppens celler. Under ordinarie betingelser är restaktiviteten vid AIP oftast tillräcklig för att tillgodose cellens behov av olika hemproteiner. Den räcker också för att de metaboliter som byggts upp i de föregående stegen

FAKTARUTA 1



Akut intermittent porfyri: prevalens och mutationsfördelning

Trakterna kring Arjeplog och Skellefteå har världens i särklass högsta prevalens av akut intermittent porfyri (AIP). I de flesta länder rapporteras siffror i storleksordningen 2–5 per 100 000. Även om andra mutationer förekommer är majoriteten av de nära 500 anlagsbärarna i Lapland och Norrbotten bärare av den s k Norrlandsmutationen i genen för porfobilinogendeaminas (PBGD): W198X. Det framgår av mutationskartan att denna gen via älvdalarna och Norrlandskusten har spritts ned över hela landet. Anhopningen i Arjeplogsområdet är uttryck för en s k källeffekt, betingad av flera faktorer. Heterozygot nedärvning av en gen som inte orsakar tidig död, ett nytt samhälle byggt på ett fåtal individer, stora barnskaror, låg barnadödlighet och avsaknad av epidemiska sjukdomar har gynnat en koncentration av sjukdomsanlaget, som genom att utflyttningen varit långsam har ökat med åren. En viktig bidragande orsak har varit dålig tillgång på läkare och därmed en gynnsamt liten exponering för läkemedel.

En annan förtätning i AIP-prevalensen finner man i Stockholmsområdet. Inflyttning från norr förklarar den höga frekvensen av W198X-mutationen, men här, liksom i resten av Sverige söder om Dalälven, är mutationsspektrum mycket spritt. De 18 kända svenska mutationerna är fördelade på ett hundratal släkter i Porfyricentrums register, varav således många torde vara besläktade med varandra.

Den lägre prevalensen av AIP i de södra delarna av landet kan möjligtvis förklaras historiskt genom huvudsaklig bosättning från Danmark, och i så fall från en population med lägre frekvens av AIP-gener. Den kan också bero på att kartläggningen ännu inte hunnit så långt där.

skall kunna länkas vidare i syntesförloppet. Om däremot trafiken genom syntesvägen ökar över en viss gräns räcker inte defektstegets kapacitet. Dess substrat, pyrrolen porfobilinogen (PBG), ansamlas och blir markör för det aktuella metaboliska läget när den utsöndras och, efter att ha oxiderats i luftsytret, färgar urinen röd (Fakta-ruta 2).

Skador på nervsystemet

I den överbelastning av det defekta enzymsteget, som acceleration av hem-syntesen kan medföra vid AIP, ansamlas också den metabolit som föregår PBG i syntesförloppet: δ -aminolevulin-syra (ALA). De tillstånd som leder till överproduktion av ALA – dvs blyförförgifning, tyrosinemi och de »akuta porfyrierna», ALAD-bristporfyri, AIP, porphyria variegata och hereditär ko-proporfyri – ger alla upphov till symtom från nervsystemet. Mekanismen bakom neurotoxiciteten medierad av ALA är inte klarlagd. Man har bl a pekat på att föreningen är struktuanalog till gammaaminosmörnsyra (GABA) och att den kan tänkas störa den GABA-erga transmissionen i nervsystemet [7]. Det är också klarlagt att ALA under vissa betingelser genererar fria radikaler. Det har föreslagits att skillnader när det gäller antioxidanti skydd förklarar det faktum att vissa anlagsbärare för AIP aldrig utvecklar några symtom på sjukdomen trots att de utsätter sig för utlösande agens, medan andra får svåra porfyriattacker trots att de iakttar alla försiktighetsåtgärder [8]. Svaret på frågan om vad skillnaderna i anlagsbärarnas vulnerabilitet beror på skulle troligen ge en förklaring till den sista länken i det sammansatta patogenetiska förloppet, dvs till den direkta orsaken till nervengagemanget vid AIP, och frågan röner för närvarande stort forskningsintresse.

Farmakogenetisk sjukdom

Efter det att sulfonalet övergivits i slutet på förra seklet, övertog barbiturater och sulfapreparat rollen som notoriska utlösare av porfyriattacker. Innan förhållandet uppmärksammades av Jan Waldenström i en artikel på 1930-talet var det i allmänhet dessa preparat som låg bakom de många dödsfallen i akut porfyri på sjukhusen. Sedan dess har över två hundra läkemedel visat sig kunna aktivera sjukdomsanlaget.

En väl utformad strategi, som porfyrikernas patientförening i samarbete med Porfyricentrum utnyttjar för att minska riskerna för felbehandling av porfyripatienterna, är att förse dem med varningskort, som anger att de är bärare av arvsanlaget för akut porfyri, samt med en lista att visa upp över preparat

som inte bör ordinerars: »Läkemedel farliga vid akut porfyri» [9]. Broschyren ges ut i samarbete med Apoteksbo-laget och rekvideras från apoteken eller RMP. Listan upptar läkemedel som vid upprepade tillfällen har rapporterats ge upphov till symtom vid de akuta porfyrierna. Att ett preparat inte står upptaget i listan är ingen garanti för att det inte är porfyriogent eftersom detta kan bero på bristfällig rapportering.

Fass otillräcklig vid val av läkemedel

En frågeställning som ofta aktualise-ras är valet av preparat vid den symto-matiska behandlingen eller vid behand-lingen av sjukdomar som är orelaterade till porfyritillståndet. En epidemiolo-gisk studie från Finland visade att de flesta finska patienter med AIP någon gång har utsatts för läkemedel som rap-porterats kunna utlösa porfyriattack. I de flesta fall tålades preparatet väl [10]. Med tanke på att det i förväg inte går att veta vilken patient som klarar sig och vilken som går in i en akut porfyriattack av medicineringen är denna intressanta iakttagelse av begränsat praktiskt vär-de. Den första regeln måste vara att av två likvärda preparat aldrig ge det som står upptaget på listan över läkemedel som har visat sig farliga vid akuta por-fyrier. Om det är ovillkorlig indikation för ett preparat som rapporteras som osäkert, eller där erfarenhet saknas, bör en specialist konsulteras för hjälp med bedömning av risken. Internationella erfarenheter av substansen kan då vägas in, eventuella simultana riskfaktorer värderas, patientens föregående sjuk-historia och det aktuella porfyrimeta-boliska läget diskuteras. Uppgifterna i Fass räcker inte som underlag till ställ-ningstagandet! De flesta av de kända porfyriogena preparaten står där ännu utan varningstext.

Samverkande riskfaktorer

När en akut porfyriattack plötsligt uppträder har i allmänhet flera riskfak-torer samverkat. Direkt utlösande kan ha varit t ex felaktig medicinering eller anestesi timmarna eller dygnet innan, men i de flesta fall är effekten lagrad ovanpå en porfyrimetabolisk störning genererad på annat sätt. Endokrina fak-torer spelar stor roll. Det visas av att porfyriattacker så gott som aldrig upp-träder före puberteten och att de är all-varligare och förekommer oftare hos kvinnor. P-piller är vanliga utlösande agens. Samtidigt kan symtomen hos en del patienter bringas i regress med hjälp av kastration via gonadotropinfrisättan-de hormonanaloger. Den porfyriska kri-sen utlöses ofta premenstruellt eller under delar av graviditeten eller puerperiet då stora hormonsvängningar äger

rum. Efter menopausen blir sjukdoms-uttryckningar mer och mer ovanliga.

Andra faktorer än läkemedel med-verkar till att den latent rubbningen övergår i kliniskt manifest fas, t ex alko-holintag även i små kvantiteter, expone-ring för lösningsmedel, utdragen fysisk ansträngning, fasta, stress och infektio-ner. Det gör att en anlagsbärare för AIP bör undvika yrkesval som t ex billacke-rare eller målare, militärtjänst som medför oregelbundna måltider och idrottsgrenar som förutsätter långvarig kroppsansträngning.

Förebygga är överlägsen strategi

Hippokrates' råd att det är bättre att förebygga än att behandla har en sär-skild giltighet när det gäller porfyri. Som ovan diskuterats samverkar gener och omgivning när det gäller morbidite-ten. Den självklart överlägsna strategin är därför att så tidigt som möjligt infor-mera anlagsbäraren om sjukdomens mekanismer och om vilka faktorer som bör undvikas för att den skall förbli asymtomatisk. Riksföreningen mot porfyrisjukdomar gör i detta hänseende en mycket värdefull insats i sjukvården. De har en daglig telefontid för medlem-marna kan vända sig för information och råd. Förutom läkemedelslistan och varningskortet tillhandahåller förening-en också broschyrer med kostråd och allmänna råd rörande levnadssätt m m.

Förutsättningen för en verkningfull förebyggande rådgivning är att patien-tens diagnos blir känd innan något por-fyriogent agens hinner utlösa sjukdo-men, dvs helst före puberteten. Släktut-redning är ett av de effektivaste verkty-gen när det gäller att bemästra porfyri-sjukdomarna.

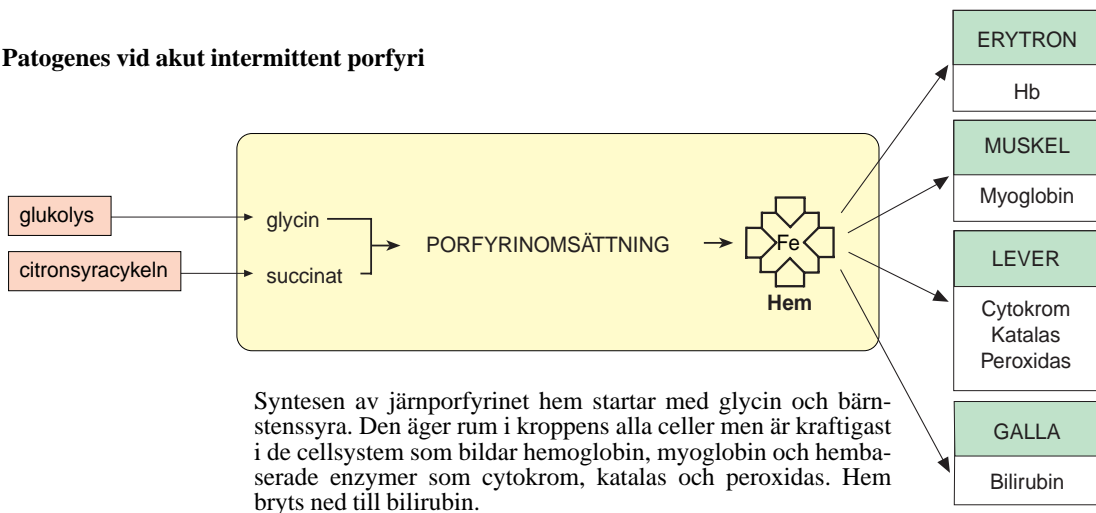
Det är konstfel att underlåta att i tid anlagstesta barn och syskon till en dia-gnostiserad bärare av porfyrianlag!

Gendiagnostik huvudalternativet

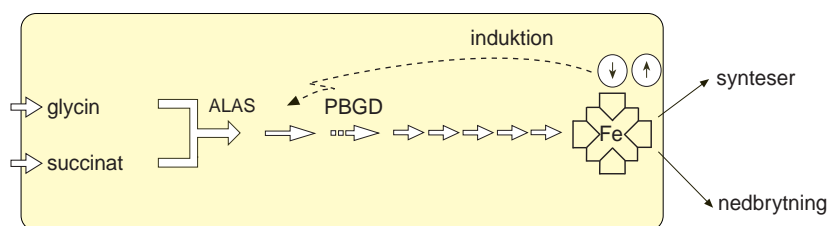
Waldenström och Wetterberg var i sin biokemiska diagnostik hänvisade till det röda kromogenet i patientens urin, som Waldenström döpte till porfo-bilinogen. Under en porfyriattack är urinprovet ofta rött och kvalitativt test på U-PBG positivt. I asymtomatisk fas kan dock bara var tredje anlagsbärare upptäckas på detta sätt, och den dia-gnostiska sensitiviteten hos testet är så-ledes alldeles för dålig för den nödvän-diga uppgiften att utesluta anlaget hos en individ i en porfyrifamilj. Däremot har de flesta av anlagsbärarna sänkt akti-vitet i de röda blodkropparna av det enzym som är engagerat vid akut inter-mittent porfyri, dvs PBGD. Tyvärr finns det undertyper av AIP som går med nor-malt Ery-PBGD. Vidare bidrar en grå-

FAKTARUTA 2

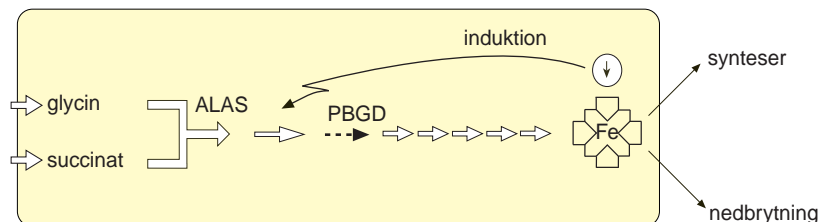
Patogenes vid akut intermitterent porfyri



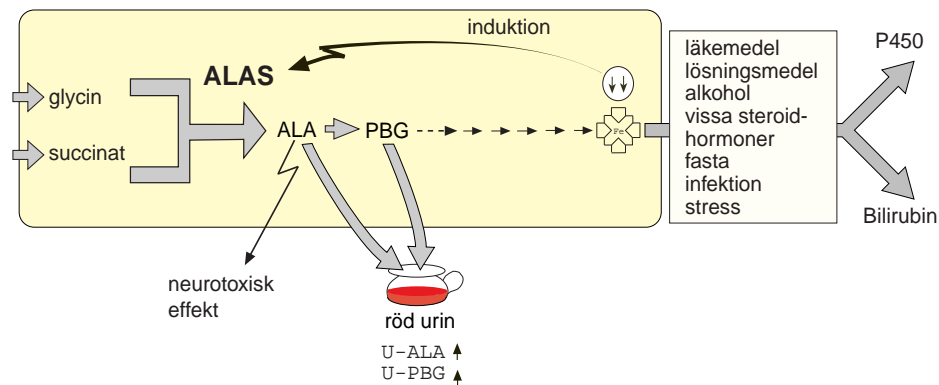
Syntesen av järnporfyrintet hem startar med glycine och bärnstenssyra. Den äger rum i kroppens alla celler men är kraftigast i de cellsystem som bildar hemoglobin, myoglobin och hembaserade enzymer som cytokrom, katalas och peroxidas. Hem bryts ned till bilirubin.



Hemsyntesen drivs i åtta enzymatiska steg och regleras via en återkopplingsmekanism. När den fria hempoolen i cellen minskar sker en induktion av det enzym, δ-aminolevulinatsyntas (ALAS), som inleder syntesen. Det tredje enzymsteget, katalyserat av porfobilinogendeaminas (PBGD), har låg kapacitet redan fysiologiskt.



Vid akut intermitterent porfyri (AIP) är PBGD-aktiviteten ytterligare komprometterad, men genomflödet av metaboliter klaras så länge trafiken genom syntesvägen är måttlig.



Om, vid AIP, mängden substrat som presenteras PBGD ökar över en viss gräns, överbelastas enzymsteget. Detta kan inträffa när cellens fria hempool minskar som en följd av kraftigt ökad nedbrytning eller ökat utnyttjande för bildning av cytokrom P450 i samband med exponering för porfyriogent agens. Metaboliterna i de två föregående stegen, ALA och PBG, ansamlas och utsöndras i urinen. Aminolevulinasyra har direkt eller indirekt neurotoxisk effekt.

zon av enzymvärden, som delas av anlagsbärare och icke anlagsbärare, till det faktum att utredningarna i 10–20 procent av fallen blir inkonklusiva. Med tanke på att både en falskt positiv och en falskt negativ diagnos kan ha mycket negativa följder för individen är i praktiken också enzymdiagnostikens prestanda otillfredsställande.

Bakom den halverade PBGD-aktiviteten vid AIP ligger en mutation i genen som kontrollerar syntesen av enzymet. Hittills har ca 125 olika AIP-producerande mutationer rapporterats.

Tre avhandlingsarbeten under 1990-talet [11–13] har lagt grunden till att också genanalys i dag finns att tillgå i den diagnostiska arsenalen, när det gäller de svenska AIP-familjerna.

För närvarande omfattar kartläggningen 18 olika mutationer, och gendiagnostiken kan användas inom de flesta av släkterna i landet (Faktaruta 1).

Teknikens förmåga att med fullständig säkerhet avgöra om en person är bärare av AIP-gen eller ej [6] har gjort den till huvudalternativet vid valet av diagnostisk metod, men om den för släkten typiska mutationen inte är känd är det rationellt att inleda utredningen med hjälp av de klassiska biokemiska teknikerna.

Nyckeln till behandling

Den utlösande metaboliska händelsen vid den akuta porfyriattacken är att hemsyntesen accelererar på ett sätt som akut överbelastar det skadade enzymsteget. Det hastighetsreglerande enzym som inleder synteskedjan, δ -aminolevulinatsyntas (ALAS), är effektor i processen. Det står under kontroll av mängden fritt hem i cellen genom att bildningen av enzymet ökar när hempoolen av olika skäl krymper. Gemensam nämnare för riskfaktorerna är att de medverkar till att cellens innehåll av metaboliskt tillgängligt hem minskar. Bakom detta ligger en induktion av medlemmar i den hembaserade enzymfamiljen cytokrom P450, som gör att hem förbrukas för syntesen. Denna grupp av högspecialiserade proteiner, som fått sitt namn från egenskapen att absorbera ljus av våglängden 450 nm när de behandlas med kolmonoxid, har uppgifter i kroppen både när det gäller avgiftning av främmande substanser och i fråga om omsättning av steroider. I det förra fallet induceras de bl a av lipofila läkemedel och lösningsmedel, inklusive etanol. I steroidmetabolismen utlöses en hemförbrukande P450-induktion av hormonerna follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniseringshormon (LH) och kortikotropin (ACTH). Detta förklarar den roll som kvinnliga könshormoner spelar vid porfyri, framför allt progesteron som är en kvantitativt mycket framträdande metabolit, och också

den porfyrinogena effekt som hypoglykemi, stress och inflammation har via ACTH-påslag.

Denna patogenetiska modell är nyckeln till en behandling som ingriper direkt i sjukdomsmekanismen och som effektivt förkortar och lindrar attacken. I tillräcklig mängd parenteralt tillfört hematin, ca 3 mg per kg och dygn, uppfattas som celleget och ger till resultat att induktionen av ALAS slås av. Effekten blir att trafiken genom syntesvägen avtar, så att den sänkta enzymkapaciteten i steg 3 inte längre blir hastighetsbegränsande. På grund av att hematin snabbt bryts ner till toxiska metaboliter ges det i en stabil form bundet till aminosyran arginin (Normosang). I Sverige är hemarginat licenspreparat. Samma effekt, fast mindre potent, har peroralt eller parenteralt tillförd glukos, 400–500 g per dygn, och sådan tillförelse får oftast inleda behandlingen, speciellt vid lindrigare attacker.

Från femtio procents mortalitet till nära noll

När Waldenström skrev sin avhandling i mitten på 1930-talet var dödligheten i akut porfyri nära 50 procent. Efter sex årtionden av fördjupad kunskap om sjukdomsmekanismerna, förbättrad diagnostik, ökad information till sjukvården och patienterna och utveckling av läkemedel som påverkar de rubbade metaboliska förloppen är dödsfall i porfyriattacker ovanliga. Däremot är morbiditeten, om än mycket mindre än tidigare, fortfarande betydande. Det gäller inte minst de associerade sjukdomar som är sena manifestationer av porfyritillståndet.

Som framgår av Anderssons, Bjersings och Lithners artikel i detta nummer av Läkartidningen är hepatocellulär cancer ett vanligt följdillstånd vid AIP. Tidig diagnos och intervention förbättrar prognosen på ett avgörande sätt. Patienter över medelåldern bör därför stå under regelbunden kontroll, så att de maligna leverförändringarna upptäcks på så tidigt stadium som möjligt och patienten kan komma under behandling.

Paraneoplastiska signaler

Hos fem patienter vars porfyrinmetaboliska status vi kunde följa under lång tid visade sig utvecklingen av hepatocellulär cancer åtföljas av uppblående porfyrisymtom, som varit borta under många år. Utsöndringen av ALA och PBG ökade, och hos två av patienterna steg också de röda blodkropparnas aktivitet av PBGD. Detta medförde att den sänkta enzymaktiviteten, som hade markerat AIP-tillståndet, maskerades. Efter det att tumörerna avlägsnats i fyra av fallen normaliserades också urinutsöndringen av ALA och PBG från ena dagen

till den andra. Den ökade produktionen av porfyrinförstadier och de sannolikt därav betingade porfyrisymtomen måste därför tolkas som paraneoplastiska signaler från de maligna levertumörerna. Om denna bild plötsligt uppträder hos en medelålders eller äldre AIP-patient som varit symtomfri i många år bör diagnosen levercancer aktualiseras.

Hypertoni och njurengagemang

Ur Waldenströms kasuistik i avhandlingen 1937 kan man utläsa att i 25 av de 103 fallen av AIP förelåg förhöjt blodtryck. Många hade också stegrad restkväve i blodet. Ett samband mellan AIP, hypertoni och njurskada har sedan dess noterats i flera epidemiologiska studier, senast i en välkontrollerad undersökning av svenska patienter [14]. Diastoliskt blodtryck över 100 mm Hg förekommer oftare hos patienter som tidigare haft porfyrisymtom än hos asymtomatiska anlagsbärare och kontroller, och i en mortalitetsstudie visar sig uremi vara dödsorsak i 9 procent av fallen av AIP jämfört med 1 procent hos kontrollererna. Njurengagemanget kan vara sekundärt till hypertoni. Det kan också ha sin grund i en konstriktiv reaktion i den glomerulära mikrocirkulationen, utlöst av fria radikaler som genererats av den stora mängd ALA som passerar njurarna vid biokemiskt manifest porfyri.

Tacksam och lönsam att förebygga

När rubningen går från asymtomatiskt anlag till explicit sjukdom och när de sena manifestationerna får fäste blir akut intermitterent porfyri ett plågsamt och farligt tillstånd. Den drar i ett sådant läge stora sjukvårdsresurser i kvalificerat akut omhändertagande, konvalescens och rehabilitering. Samtidigt är det fråga om en sjukdom som är tacksam att förebygga i alla dess manifestationer. Det finns alltså både medicinska och sjukvårdsekonomiska skäl att göra detta.

Akut intermitterent porfyri finns i alla delar av landet, och anlagsbärarna konfronterar sjukvården inom så gott som alla specialiteter med sina speciella krav på omhändertagandet. Jan Waldenström kallade sjukdomen »Den lilla imitatören» (de stora var hysteri och syfilis), och det gäller att känna igen den i dess varierande och oregelmässiga manifestationer från nervsystemet.

Kontrollrutiner

Den som har huvudansvaret för patienter med AIP bör svara för regelbunden medicinsk kontroll även av den asymtomatiska anlagsbäraren efter medelåldern. Några kontrollpunkter:

Familjeutredning, om den tidigare inte är komplett. Identifiera anlagsbärarna om möjligt före puberteten och

följ upp med information och rådgivning. Rekommendera medlemskap i RMP!

Leverstatus. Incidensen av levercirros är större än normalt. Risken för hepatocellulär cancer är kraftigt ökad. Ultraljudsundersökning har, i motsats till S- α -fetoprotein, hög diagnostisk sensitivitet.

Porfyrinmetaboliskt läge. Stigande utsöndring av PBG och ALA är signaler på att tillståndet har aktiverats och skall föranleda ökad uppmärksamhet på eventuella utlösande faktorer. Kan också förekomma vid AIP under utvecklingen av levercancer!

Blodtryck. I akut fas är förhöjt blodtryck regel. Många av patienterna är hypertensiva även i latent skede. Behandling minskar risken för njurskada.

Njurfunktion. AIP-patienter med tidigare symtom på porfyri har översjuklighet i njurinsufficiens.

Bakteriuri hos riskgrupper. Infektion ökar känsligheten för andra porfyrinogena agens och skall behandlas med tillåtna läkemedel.

Aktuell medicinering. Ett stort antal farmaka ökar risken för akuta manifestationer. Rensa i medicineringen vid behov! Använd läkemedelslistan eller konsultera specialist.

Psykosocial problematik. Sjukdomen kan ge psykiska besvär som påverkar patientens sociala situation. Detta kan leda till stress, sömnlöshet, oregelbundna måltider, anorexi, alkoholintag och hög cigarettkonsumtion, dvs faktorer som var och en ökar risken för att den metaboliska rubbningen aktiveras.

*

Du tror att du aldrig kommer att möta en patient med akut intermittent porfyri? Det kan inträffa. Var beredd!

Referenser

1. Wallquist E. Få mans land. Stockholm: Bonniers förlag, 1954.
2. Engel A, Wallquist E. Till frågan om here-ditär porfyrinuriskjukdom. Nordisk Medicinsk Tidsskrift 1935; 10: 1521.
3. Waldenström J. Studien über Porphyrie [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1937.
4. Waldenström J. Erfarenheter av svensk invärtesmedicin under 1900-talet. Personliga synpunkter på svenska invärtesmedicinens fortid och framtid. Sydsvenska Medicin-historiska Sällskapets Årsskrift 1986: 209-23.
5. Wetterberg L. A neuropsychiatric and genetical investigation of acute intermittent porphyria [dissertation]. Uppsala: Uppsala universitet, 1967.
6. Andersson C. Acute intermittent porphyria in northern Sweden. A population-based study [dissertation]. Umeå: Umeå universitet, 1997.
7. Moore MR, Mc Coll KEL, Remington C, Goldberg A. Pathogenesis of the neuropathy of acute porphyria. In: Wintrobe MM,

ed. Disorders of porphyrin metabolism. New York, London: Plenum Publishing Corporation, 1987: 119-37.

8. Thunell S, Andersson C, Carlmark B, Floderus Y, Grönkvist SO, Harper P et al. Markers for vulnerability in acute porphyria. A hypothesis paper. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995; 33: 179-94.
9. Läkemedel farliga vid akut porfyri. Stockholm: Riksföreningen mot porfyriskjukdomar och Apoteksbolaget, 1996/97.
10. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors and associated diseases. Medicine 1992; 71: 1-13.
11. Lannfelt L. Acute intermittent porphyria. Diagnostic investigations by immunological and genetical methods [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1990.
12. Lee JS. Molecular genetic investigation of the human porphobilinogen deaminase gene in acute intermittent porphyria [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1991.
13. Lundin G. Genetic investigation and regulation of the porphobilinogen deaminase [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1996.
14. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. J Intern Med 1994; 236: 169-75.

Summary

Prevention better than cure in acute intermittent porphyria; early diagnosis and counselling of trait carriers essential

Ylva Floderus, Pauline Harper, Ann Henrichson, Stig Thunell, Dan Andersson

Läkartidningen 1998; 95: 3045-9.

Recent mapping of acute intermittent porphyria (AIP) in Sweden has confirmed its very high prevalence in northern districts, though about fifty per cent of the gene carriers are to be found in the central and southern parts of the country. More than eighteen different AIP mutations are currently recognised in the Swedish kindreds. One mutation, evidently originating in northern Sweden, is predominant. As AIP is a pharmacogenetic disease, more than 200 substances being currently known to precipitate the neuropsychiatric symptoms, the greatest care is required in prescribing drugs to carriers of genetic predisposition to the disease. Guidelines are provided in the booklet, Drugs contraindicated in acute porphyria (Läkemedel farliga vid akut porfyri), jointly issued by the Swedish Porphyria Association and the Corporation of Swedish Pharmacists (Apoteksbolaget). Where doubt exists, specialists should be consulted since there are a number of factors that may contribute to an adverse reaction. Early diagnosis, preferably before puberty, and counselling are the cornerstones of management, and genetic analysis the diagnostic tool of choice, applicable in most families. In the symptomatic phase, glucose or haem arginate is effective in reversing the metabolic processes responsible for the exacerbation. Recently, the hepatic and late renal manifestations of the disease have been recognised, and early detection of the associated conditions is recommended. This includes monitoring for paraneoplastic prodromes of hepatocellular cancer.

Correspondence: Associate Professor Stig Thunell, Porphyria Centre, Huddinge sjukhus, S-141 86 Huddinge, Sweden.

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