

Risk för leversvikt vid erytropoetisk protoporfyri

Var uppmärksam på kolestatisk utveckling!

Vid erytropoetisk protoporfyri (EPP) utlöser solljus en mycket smärtsam hudreaktion. Ofta förbises den besvärliga psykosociala problematik som är förknippad med tillståndet. Det är inte heller allmänt känt att överproduktionen av porfyriener hos vissa patienter leder till accelererande skador på lever–gallsystemet, något som på kort tid ger upphov till akut leversvikt. Ett aktuellt fall beskrivs, som visar vikten av att det porfyrimetaboliska läget hos patienten hålls under uppsikt. Vid Porfyricentrum Sverige har man utformat ett kontrollschema som indikerar vilken åtgärd som är lämplig i olika situationer.

Erytropoetisk protoporfyri (EPP) är en ärftlig rubbning i porfyrimetabolismen, där aktiviteten av det åttonde och sista enzymsteget i hemsyntesen är nedsatt (Faktaruta 1). Det enzym som är drabbat, ferrokeltas, bygger in järn i protoporfyrin, som bildats via de tidigare enzymstegen. Om hastigheten i porfyrimetabolismen överskrider den begränsade kapaciteten att associera järn, ansamlas outnyttjat protoporfyrin framför allt i erytron och leverceller, där hemsyntesen är intensivast. Koncentrationen av porfyriener i de röda blodkropparna ökar i takt med överbelastningen av ferrokeltassteget. Kontroll av erytrocyternas porfyrininnehåll ger därför en uppfattning om den aktuella graden av överproduktion i benmärgen.

Tempot i benmärgens hemsyntes ökar vid erytropoetinpåslag, t ex i samband med järnbrist eller efter blodförlust, efter alkoholintag eller i samband med fasta. Sådana faktorer skall därför undvikas av anlagsbäraren.

Vid erytrocyternas passage genom hudkapillärerna frigörs porfyriener som diffunderar över till kärlendotelet och inlagras där. När porfyrienerna utsätts för UV-A-ljus genom sol eller via andra källor, bildas fria radikaler som aktiverar cytokiner och ger upphov till en

inflammatorisk reaktion. Samma process startar i slemhinnorna om de exponeras för de skadliga våglängderna mellan blått och ultraviolett, t ex i operationsljus eller i ljus som används vid tandbehandling för att härda plastfyllningar. Vid stigande porfyrinhalt hos erytrocyterna ökar inlagringen i huden och slemhinnorna och därmed förutsättningarna för en fototoxisk reaktion.

Mutation i ferrokeltasgenen

Arvsgången är oklar. Mycket tyder på att det är fråga om en autosomalt dominant rubbning med klinisk penetrans som beror på någon genetisk faktor också hos den friska föräldern [1].

Studier från ett antal europeiska länder pekar på en prevalens av kliniskt manifesterad EPP som ligger på 1: 75 000–1: 130 000, vilket innebär omkring 100–150 symtomatiska patienter i Sverige. Antalet anlagsbärare i landet utan symtom är sannolikt större [2].

Bakom rubbningen ligger en mutation i genen för ferrokeltasprotein

Författare

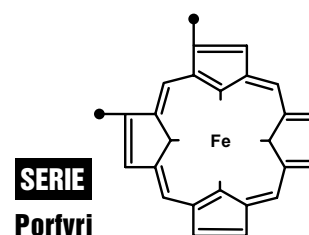
PAULINE HARPER
överläkare, med dr

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

BO-GÖRAN ERICZON
med dr, överläkare vid transplantationskirurgiska kliniken, Huddinge sjukhus

ROLF HULTCRANTZ
docent, överläkare vid kliniken för gastroenterologi och hepatologi

ANNE-MARIE ROS
docent, överläkare vid hudkliniken, båda vid Karolinska sjukhuset, Stockholm.



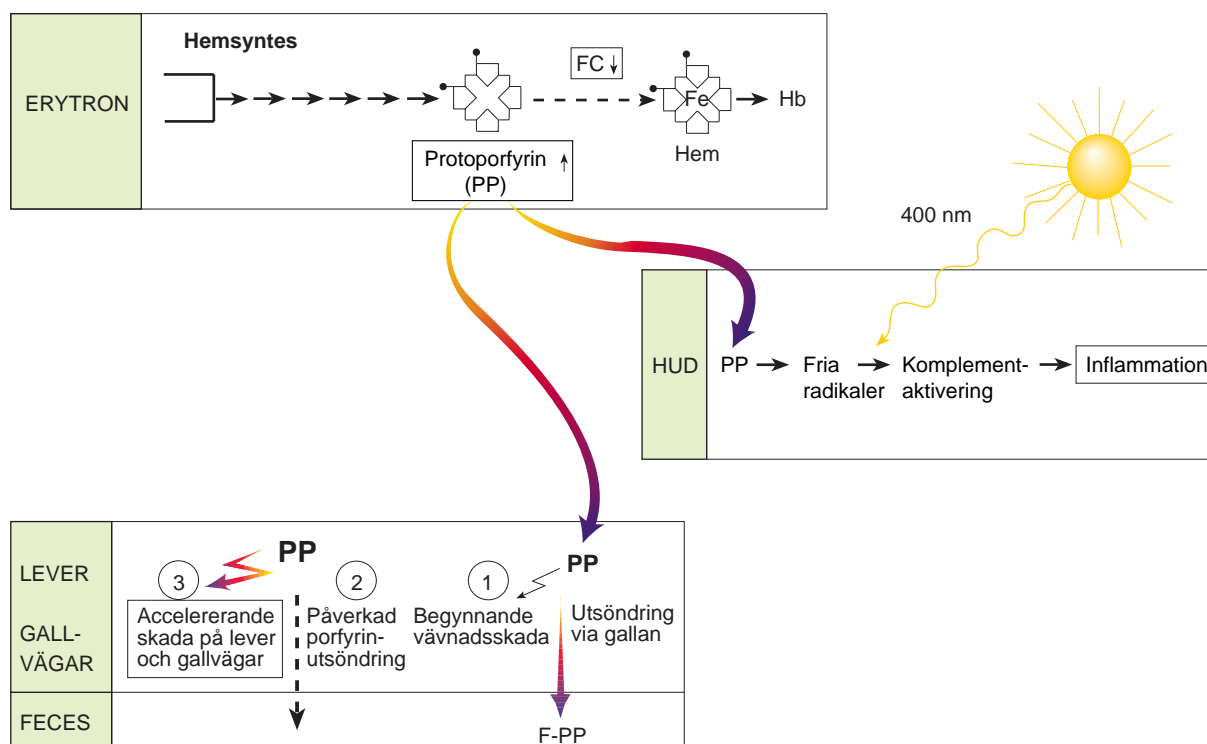
Serien inleddes i Läkartidningen 25/98 och fortsätter med tre artiklar i detta nummer.

som är belägen på den långa armen av kromosom 18. Liksom vid de andra formerna av porfyri är det vid EPP fråga om molekylärt heterogena tillstånd, där ett flertal olika mutationer i genen får liknande kliniskt uttryck.

Ljusöverkänslighet redan under första levnadsåret

Sjukdomen debuterar ofta redan under första levnadsåret och blir då naturligtvis främst en pediatrik angelägenhet. Ljusbehandling vid neonatal ikterus kan innebära ett svårt trauma för ett barn som fötts med anlag för EPP. Senare kan någon minuts sol i ansiktet utlösa intensiva och långdragna gråtattackar hos barnet. Smärtan, som är en del av hudreaktionen, har beskrivits som känslan av en tändsticka mot skinnet. Det syns ofta inga tecken till hudirritation, och skälet till att barnet skriker när det kommer utomhus blir en gåta tills solöverkänsligheten uppmärksammas. Om diagnosen förblir okänd får barnet svårigheter i skolan genom sin uttryckliga övilja, som tolkas som simulering, att gå ut på rasterna eller delta i idrottsdagar och andra utomhusaktiviteter. När diagnosen är ställd bör läraren och skolsköterskan informeras om barnets rubbning och vad den kräver när det gäller ljusregim. Hos många patienter utlöses attackerna också av blåst, drag och temperaturväxlingar. Tillsammans med solöverkänsligheten ger detta upphov till psykosociala problem, som kan få invalidiserande följder privat och i yrket. En del patienter får med åren kroniska hudförändringar i ansiktet i form av hudförtjock-

FAKTARUTA 1



Patogenetiska mekanismer vid erythropoetisk protoporfyri

Erytronet är storproducent av hem för bildning av hemoglobin. Syntesen går i åtta enzymatiska steg. Vid erythropoetisk protoporfyri (EPP) är aktiviteten av det sista enzymet i kedjan, ferrokelatas (FC), sänkt. Det leder till att protoporfyrin (PP) ansamlas i de röda blodkropparna. I hudkapillärerna diffunderar porfyrinet från erythrocyterna till kärlendotelet. När de porfyrinladdade cellerna utsätts för UV-A-ljus genereras fria radikaler, som aktiverar komplement och ger upphov till en inflammatorisk hudreaktion. Den intensiva genomfartstrafiken av porfyrier genom levern skadar organet. När dess förmåga till gallutsöndring försämras, ökar levercellernas innehåll av protoporfyrin. Hos några patienter accelererar tillståndet mycket snabbt, och en akut leversvikt inträder. Tilltagande kolestas är varningstecknet!

ning över näsan och runt munnen (»karpmun»). Denna utveckling bromsas om patientens porfyrinmetaboliska balans hålls under kontroll och om han eller hon förmår skydda sig mot ljus som innehåller de skadliga våglängderna.

Tidig diagnos viktig

Tidig diagnostik, information till patienten om sjukdomen och dess mekanismer samt varning för solexponering och faktorer som ökar hastigheten i porfyrinomsättningen; detta är tillsammans med ljusabsorberande behandling och biokemisk övervakning hörnstenarna i omhändertagandet av EPP-anlagssbäraren.

Om en av föräldrarna har EPP är risken 50 procent för barnet att ärva sjukdomsanlaget. Barnen till personer med EPP bör därför anlagstestas oberoende av om de har hudsymtom eller ej. Normalt halt porfyrier i de röda blodkropparna och avsaknad av fotosensitivitet frikänner inte från diagnosen, eftersom

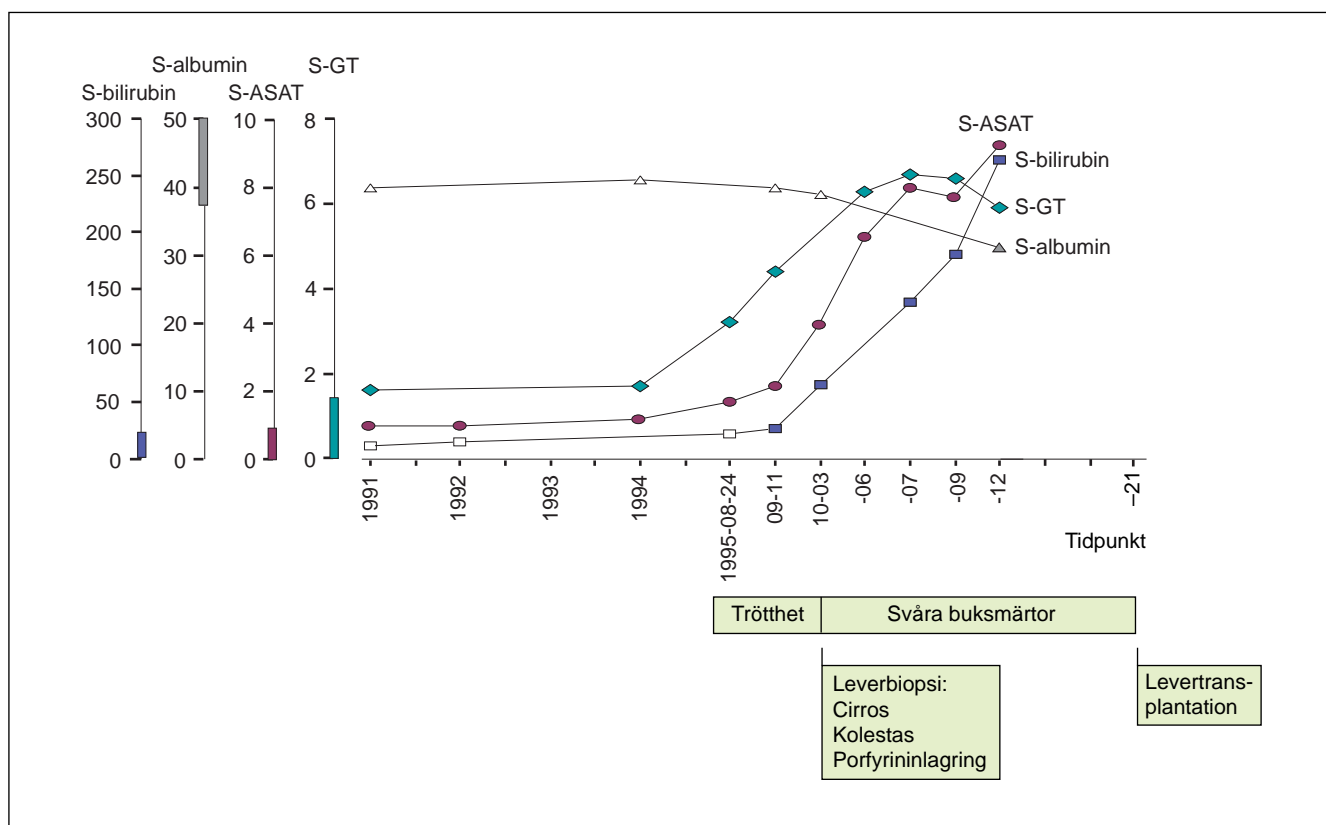
barnet ännu kan befinna sig i bioke-miskt och kliniskt latent skede av rubbningen.

I avvaktan på att gendiagnostik blir tillgänglig för släkten i fråga diagnostiseras EPP i dag med hjälp av bestämning av aktiviteten av ferrokelatas i lymfocyter. Hos en anlagssbärare är enzymaktiviteten 5–30 procent av den normala. Eftersom homozygoter för EPP sannolikt löper betydligt större risk för att utveckla svåra leverskador [3, 4] bör enzymaktiviteten av prognostiska skäl om möjligt mätas också hos båda föräldrarna. Av det tjugotal EPP-familjer vi känner till har mutationen bestämts hos en, och i denna släkt kan anlagssbärarna således identifieras med molekylärbiologisk teknik. Det är bara en tidsfråga innan samtliga kända EPP-släkter i landet har karakteriserats när det gäller genförändringen och kan anlagstredas på detta sätt.

Det är etiskt diskutabelt och en synnerligen tvivelaktig besparing för sjukvården att av kostnadsskäl underlåta

anlagstestning [5]. Om anlagssbäraren känner till sin disposition kan han eller hon avstå från aktiviteter som innebär kraftig solexponering och som påskyndar utvecklingen av manifest sjukdom, t ex segling, vintersporter, vissa former av militärtjänst, vistelse i sol- och UV-intensiva klimatområden etc. Han eller hon kan också undvika de utlösande moment som alkohol, fasta, bantning och blodgivning utgör.

I och med att EPP-anlaget har påvisats hos en person bör denne (eller i förekommande fall föräldrarna) informeras om rubbningen och om vilka åtgärder som står till buds för att hålla symtomen borta. Medlemskap i patientföreningen, Riksföreningen mot porfyri-sjukdomar, är en god rekommendation eftersom patienten här får tillgång till en kanal att fråga till råds när sjukdomen ger problem. Behandling med β -karoten i relativt hög dos ger huden en gul färg som absorberar en del av den strålning som aktiverar tillståndet. Liksom andra karotenoider, som förekommer i



Figur 1. Den kolestatiska och leverfunktionsmässiga utvecklingen hos en 51-årig EPP-patient som utvecklar leversvikt. Ifyllda symboler indikerar värden utanför referensområdena.

frukt och grönsaker, har också β -karoten egenskapen att neutralisera de fria radikaler som uppstår när porfyrinerna i huden fotoaktiveras. Även andra antioxidanter, t ex cystein, har rapporterats bidra till att minska ljuskänsligheten [6].

Patienten bör också infogas i ett program för löpande kontroll av den porfyrinmetaboliska balansen och av leverns kondition; två funktioner som är avhängiga av varandra.

Utveckling av leversvikt

Levern är slutstationen för det över-skott av porfyriner som bildas vid EPP. Levercellerna extraherar dessa hydrofoba porfyriner från blodet och utsöndrar dem i gallan. Så länge leverfunktionen upprätthålls återspeglas graden av överproduktion i kroppen i mängden av porfyriner i feces (Faktaruta 1).

När flödet av protoporfyrin genom levern överskrider gallans kapacitet att hålla det i lösning, utfälls porfyrinet i gallsystemet. Gallsten är en relativt vanlig och ofta tidig komplikation. När trafiken av celltoxiskt porfyrin genom lever-gallsystemet når en viss intensitet skadas organet. Går funktionsnedsättningen så långt att hepatocyternas förmåga att utsöndra porfyrinerna försämras, blir situationen kritisk eftersom en toxisk porfyrinmängd i allt snabbare

takt byggs upp i levern. Leverns bristande kapacitet att utsöndra porfyriner återspeglas då i sjunkande halt porfyriner i feces. Också bilirubinutsöndringen påverkas och den överhängande faran för leversvikt signaleras av snabbt stigande serumbilirubin. Njurarna övertar en del av utsöndringen, vilket visar sig i stigande porfyrinhalter i urinen med atypiskt högt inslag av den I-isomera form av koproporfyrin som normalt går ut via gallan. I detta läge finns omedelbar risk för akut leversvikt. Nedan beskrivs ett fall av sådan snabbt progredierande leverskada hos en medelålders man med EPP.

Akut leversvikt – fallbeskrivning

Patienten var en man född 1944 med extrem ljuskänslighet sedan barndomen. Diagnosen erytropoetisk protoporfyrin ställdes när patienten var 25 år gammal, och han kontrollerades därefter på hudklinik. Sedan tidig ålder hade han undvikit all direkt exponering för solljus men hade i övrigt inte iakttagit några inskränkningar i livsföringen. För att lindra hudbesvären fick han behandling med β -karotentabletter under de soliga månaderna. Vid sista kontrollen i juni 1995 var halten av erythrocytoporfyriner 64,0 $\mu\text{mol/l}$ (referensvärde <1,5 $\mu\text{mol/l}$).

I oktober 1995 insjuknade patienten akut i svåra buksmärtor och lades in på medicinkliniken vid Karolinska sjukhuset. I anamnesen framkom att han

hade känt sig trött sedan någon månad tillbaka och att han hade haft samma trötthet under några månader året före. Som framgår av Figur 1 kunde en snabb kolestatisk utveckling iakttagas. Leverbiopsi gjordes strax efter ankomsten till sjukhuset. De histologiska förändringarna var förenliga med levercirros, dock med obetydligt inflammatoriskt inslag.

Patientens kliniska tillstånd dominerades helt av de kraftiga, tilltagande buksmärtorna och han blev snart morfinkrävande. Samtidigt utvecklades en snabbt progredierande leversvikt med S-bilirubin 80 $\mu\text{mol/l}$, sju dagar efter ankomsten och 260 $\mu\text{mol/l}$ tre dagar senare, stegring av leverenzymerna samt sjunkande serumalbumin och plasmaprotrombinkomplex.

Patientens allmänna tillstånd och leverfunktion försämrades snabbt, och han överfördes därför till transplantationsenheten vid Huddinge sjukhus för ställningstagande till leverbyte. Han var då mycket orkeslös och närmast uppgiven. Flera episoder av svåra gastrointestinala blödningar tillstötte, som upphörde endast tillfälligtvis. Han var hela tiden extremt smärtpåverkad och krävde höga doser morfin. Tio dagar efter ankomsten till Huddinge sjukhus, 19 dagar efter ankomsten till medicinkliniken, genomgick han levertransplantation. Det kirurgiska ingreppet utfördes under mycket svagt ljus på grund av patientens porfyrinsjukdom som gör också de inre slemhinnorna

känsliga för ljusexponering. Levertransplantation gav initialt ett gott resultat med god leverfunktion. Han förblev dock intensivvårdskrävande och fick ånyo upprepade transfusionskrävande gastrointestinala blödningar. Blödningskällan lokaliserades till distala duodenum, men trots stora mängder plasma och trombocyt koncentrat kunde blödningen inte stoppas. Patienten utvecklade också gramnegativ sepsis samt generell herpes simplex-infektion med kutana förändringar. Patienten gick ad mortem en månad efter levertransplantation i bilden av en multipel organsvikt med tilltagande försämring av leverfunktionen.

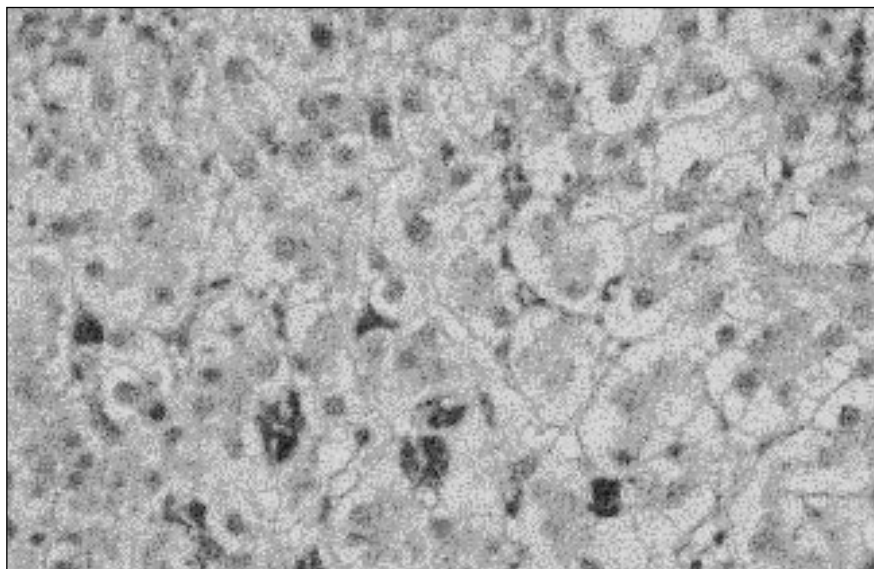
Obduktionen visade ett sår nedom papilla Vateri som orsak till blödningarna och dessutom flera erosioner i nedre duodenum och jejunum. I övrigt fanns tecken till infektion i lunga samt vätska i pleura och buk. PAD från den egna levern visade mikronodulär cirros samt rikligt med granulärt material i gallcanaliculi, i Kupfferceller och även i portabindväven. Sparsam stordroppig förfetning sågs. Den histologiska bilden var förenlig med protoporfyri (Figur 2).

Fånga upp tidiga signaler på ökat leverengagemang

I likhet med vad som har beskrivits tidigare vid EPP [7] utvecklades leversvikten hos vår patient smygande och så småningom i ett snabbt accelererande slutförlopp. Fallet visar vikten av att man följer patienten med hjälp av ett program som så tidigt som möjligt signalerar leverkomplikationer och som för de olika variablerna har definierade beslutsnivåer som avgör vilka åtgärder som skall vidtas.

Det finns inga samlade riktlinjer i litteraturen för hur kontrollen av EPP-patienten bör genomföras. När det gäller det porfyrinmetaboliska läget och leverns tillstånd har undersökningsintervall mellan 6 månader [8] och 2 år [9] rekommenderats så länge tillståndet är stationärt. Vid tecken till accelererande porfyrinproduktion eller begynnande leverengagemang görs tätare kontroller inkluderande leverbiopsi [9]. Det schema för ett övervakningsprogram som vi arbetar efter bygger på dessa rekommendationer (Faktaruta 2). Det följs i ettårsintervall så länge de biokemiska variablerna är stationära och den kliniska utvecklingen inte ger anledning till oro.

Så länge porfyrinhalten i röda blodkroppar och i feces håller sig på lätt till måttligt förhöjda nivåer är patienten i ett metaboliskt jämviktsstillstånd. Om det kliniska tillståndet inte försämras och om lever- och blodstatus är normala behöver patienten inte bli föremål för



Figur 2. Histologiskt snitt av levervävnad från patienten i fallbeskrivningen. Leverparenkymceller innehållande porfyrinkristaller. Bakom den snabbt accelererande leverskada som patienten drabbades av ligger porfyrinernas vävnadstoxiska effekt.

annan åtgärd än fortsatta årliga rutinkontroller. Dessa skall inkludera analys av serummarkörer för levercellsskada och kolestas. Eftersom järnbrist och anemi påskyndar hemsyntesen i erytronet, och på så sätt ökar porfyrinproduktionen, ingår också undersökning av B-Hb och järnstatus i programmet. Med tanke på den kritiska roll som alkohol kan spela, kan det eventuellt vara befogat att skapa sig en uppfattning om behov av riktad rådgivning genom undersökning av lämplig serummarkör.

När det gäller koproporfyrin, som kontinuerligt bildas i två isomera molekyllag, utsöndrar den friska levern huvudparten av den hydrofoba I-isomera formen via gallan. Den mer vattenlösliga III-isomera formen går ut i urinen, som därför normalt uppvisar en isomer III/I-kvot över 1,0 procent. Mätning av urinens innehåll av koproporfyrin och relationen mellan de två isomera formerna är därför en kontroll på kolestasutveckling.

Akut risk för leversvikt

Om sjukdomsprocessen i levern når en sådan grad att gallutsöndringen påverkas, accelererar porfyrinlagringen snabbt och patienten går in i en klinisk fas med akut risk för leversvikt. Omkring 5 procent av EPP-patienterna anges utveckla livshotande leverskador [10]. Tjugonio fall av EPP med letala leverkomplikationer har rapporterats [11]. De flesta av de beskrivna patienterna var över 30 år, men två var i tonåren och en av dem endast 11 år gammal. I åtskilliga av fallen hade alkohol utlöst leversvikt och hos några hade ett hemolytiskt inslag i sjukdomsbilden bidragit till en accelererande porfyrinproduktion och till en kritisk ökning av belastningen på gallapparaten. När det gäller vår patient kunde något utlösande agens inte identifieras.

Det första kliniska tecknet på ett allvarligt leverengagemang är ikterus. Många av patienterna har också smärtor upp till höger i buken strålände ut i ryggen. Serummarkörer som transaminaser och alkaliskt fosfatase ger i allmänhet förhållandevis små utslag. Den porfyrinmetaboliska bilden förändras däremot på ett karakteristiskt sätt vid kolestatisk progress med sjunkande halter av protoporfyri i feces och ökad utsöndring av I-isomeren av koproporfyrin i urin.

Kraftig stegring av S-bilirubin, som inte beror på gallsten eller hemolys, kan hos en EPP-patient indikera en så allvarlig leverskada att döden följer inom 1–3 månader om tillståndet inte behandlas [12, 13]. Den vid sidan av S-bilirubin och S-GT känsligaste indikatorn på hotande leverengagemang är halt och isomersammansättning av koproporfyriner i urinen [14, 15]. Stigande urinutsöndring av koproporfyrin I och sjunkande halt av protoporfyri i feces är fynd som bör föranleda leverbiopsi, tätare kontrollintervall och, vid biopsifynd, förberedelser för transplantation. Produktionen av porfyriner i benmärgen kan dämpas temporärt genom hypertransfusion, som inhiberar erytropoetinpåslaget och därmed minskar hastigheten i hemsyntesen. Medel som ökar lösligheten av porfyriner i gallsystemet och preparat som minskar deras enterohepatiska cirkulation kan ges för avlastning av levern.

Transplantation

Levertransplantation har en kurativ effekt vid hotande eller explicit lever-

FAKTARUTA 2

Kontrollprogram

Vid erythropoetisk protoporfyri följs detta kontrollprogram i ettårsintervall så länge den kliniska och porfyrinmetaboliska utvecklingen inte visar progress. Det syftar till att så tidigt som möjligt fånga upp signaler som pekar på behov av åtgärder.

	Undersökning/åtgärd	Konsultation
<i>Kliniskt status</i>		
Ökad ljuskänslighet •	Porfyrinmetabolisk progress? Kontroll! • Anemi? Sideropeni? Kontroll! Korrigera vid behov. • Behov av alkoholrådgivning?	
Buksmärtor	• Lever-gallutredning, eventuellt inklusive leverbiopsi. • Överväg sänkt kontrollintervall.	Konsultera gastroenterolog
<i>Porfyrinmetaboliskt status</i>		
Åtgärdskrävande progress	• Undersök Ery-porfyrin, F-porfyrin, U-porfyrinisomerer. Tecken till aktivering? Tecken till leverengagemang? • Definierade beslutsnivåer för de porfyrinmetaboliska variablerna avgör den fortsatta behandlingen: sänkt kontrollintervall, remiss till gastroenterolog etc.	Konsultera porfyrispecialist
<i>Blod- och järnstatus</i>		
Lågt eller sjunkande B-Hb och/eller lågt S-järn och jämnmätnad, sänkt S-ferritin	• Kontroll av B-Hb, fS-järn, -transferrin, -ferritin. • Utred orsaken. Återställ minst normalt B-Hb och fyllda järndepåer.	
<i>Leverstatus</i>		
Tecken till progress av leverengagemang	• Kontroll av S-ASAT, -ALAT, -GT -bilirubin, -albumin, P-PK. • Höga eller stigande värden för lever-enzym: leverbiopsi, kontrollintervall sänks till 2–6 månader. • Sjunkande S-albumin och P-PK, högt eller stigande S-bilirubin: utred orsaken, leverbiopsi, sänk kontrollintervall till 1–4 veckor.	Konsultera gastroenterolog

svikt. Vid intraabdominala ingrepp är det viktigt att tänka på att slemhinnorna hos en EPP-patient är känsliga för operationsljus. Ett perioperativt schema för att förhindra fototoxisk reaktion har beskrivits [16]. Det bygger på blodbyte som minskar mängden porfyrinbelastade blodkroppar i blodbanan och som under ett par veckor dämpar produktionen av nya. Tretton fall av levertransplantation har rapporterats [11]. Leverbyte har emellertid ingen effekt på den, större, delen av porfyrinproduktionen som benmärgen står för, och den nya levern tvingas hantera i stort sett samma porfyringenomflöde som skadade den gamla. Det har därför påpekats [17] att leverbytet bör kombineras med benmärgstransplantation, som angriper huvudkällan för protoporfyri. Inte desto mindre är levertransplantation indicerad även om benmärgstransplantation inte är möjlig, t ex på grund av hög ålder hos patienten eller att ingen lämplig benmärgsdonator är tillgänglig. Den nya levern kan ju fungera i många år trots att den bakomlig-

gande metabola defekten inte är korrigerad.

Som vårt fall visar är det under alla förhållanden viktigt att vid kolestatiska signaler på ett mycket tidigt stadium ta kontakt med transplantationsenheten, eftersom allmäntillståndet förändras oerhört snabbt när leversvikten startat.

Referenser

1. Nordmann Y, Deybach JC. Human hereditary porphyrias. In: Dailey HA, ed. Biosynthesis of heme and chlorophylls. New York: McGraw-Hill, 1990: 491-542.
2. Wennersten G. Porfyri – biokemisk bakgrund, klinik och diagnostik. Läkartidningen 1979; 76: 4792-7.
3. Sarkany RPE, Alexander GJMA, Cox TM. Recessive inheritance of erythropoietic protoporphyria with liver failure. Lancet 1994; 343: 1394-5.
4. Goerz G, Bolsen K, Bunselmeyer S, Schürer NY. Recessive inheritance of erythropoietic protoporphyria with liver failure. Lancet 1994; 344: 337.
5. Mathews-Roth MM. The consequences of not diagnosing erythropoietic protoporphyria. Arch Dermatol 1980; 116: 407.
6. Mathews-Roth MM, Bosner B, Benfell K,

Roberts JE. A double blind study of cysteine photoprotection in erythropoietic protoporphyria. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1994; 10: 244-8.

7. Romslo I, Gadeholt H, Høvdning G. Erythropoietic protoporphyria terminating in liver failure. Arch Dermatol 1982; 118: 668-71.
8. Sarkany RPE, Norris PG. Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. Br J Dermatol 1994; 130: 258-9.
9. Bloomer JR, Bonkovsky HL. The porphyrias. Dis Mon 1989; 35: 1-54.
10. Sarkany RPE. The molecular genetics of erythropoietic protoporphyria. In: Dahl MV, Lynch PJ, eds. Current opinion in dermatology. Philadelphia: Current Science, 1995: 219-24.
11. Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. Br J Dermatol 1994; 131: 751-66.
12. Bloomer JR, Hill HD, Kools AM, Straka JG. Heme synthesis in protoporphyria. Curr Probl Dermatol 1991; 20: 135-47.
13. Mooyaart BR, de Jong GMT, van der Veen S, Driessen LH, Beukeveld GJ, Grond J et al. Hepatic disease in erythropoietic protoporphyria. Dermatologica 1986; 173: 120-30.
14. Doss MO, Frank M. Hepatobiliary implications and complications in protoporphyria. A 20-year study. Clin Biochem 1989; 22: 223-9.
15. Frank M, Doss MO. Severe liver disease in

- protoporphyrin. *Curr Probl Dermatol* 1991; 20: 160-7.
16. Polson RJ, Lim CK, Rolles K, Calne RY, Williams R. The effect of liver transplantation in a 13-year-old boy with erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* 1988; 46: 386-9.
17. Meerman L, Verwer R, van Hattum J, Kleibeuker J, Slooff M, Haagsma E. Orthotopic liver transplantation in erythropoietic protoporphyria [abstract]. *Gastroenterology* 1993; 104: A952.

Summary

Risk of liver failure in erythropoietic protoporphyria; alertness for signs of developing cholestasis essential

Pauline Harper, Stig Thunell, Bo-Göran Ericzon, Rolf Hulterantz, Anne-Marie Ros

Läkartidningen 1998; 95: 3051-6.

Erythropoietic protoporphyria (EPP) presents clinically as a painful skin reaction to sunlight exposure. The profoundly disabling psychosocial consequences of the disease often go unnoticed by the physician, and the need to monitor the patient for hepatic complications is not generally recognised. The article describes the clinical and biochemical course in a 51-year-old man with EPP, who within a few days developed signs of acute hepatic failure. The case emphasises the importance of a well designed monitoring programme that allows close evaluation of the patient's current porphyrin metabolism, and indicates what measures should be considered.

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

SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

■ TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. 90 kr.

■ MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. 80 sidor. 75 kr.

■ VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. 95 kr.

■ ÖVERVIKT

Lönar det sig att behandla övervikt? Vilka metoder fungerar? Hur verkar nya läkemedel? Bl a dessa frågor belyses. 50 sidor. 65 kr.

■ ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. 55 kr.

■ EPILEPSI

Omkring 60 000 personer i Sverige har aktiv epilepsi. De senaste årens utveckling har inneburit väsentliga förändringar i diagnostik och behandling. Detta och andra faktorer kring ämnet belyses i 9 artiklar. 44 sidor. 45 kr.

■ LUNGCANCER

Kunskaperna om lungcancers biologiska har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter. Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. 36 sidor. 60 kr.

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer
..... ex Våld och aggressivitet
..... ex Enligt min erfarenhet
..... ex Lungcancer (under publ)

..... ex Missöden, misstag, missbruk
..... ex Övervikt
..... ex Epilepsi

Namn

Adress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19