

Akutt intermitterende porfyri

Bakgrunn. Akutt intermitterende porfyri er en autosomt dominant arvelig sykdom med mutasjon i genet som koder for enzymet porfobilinogendeaminase i hemesyntesen. Insidensen av sykdommen varierer sterkt geografisk.

Materiale og metode. Denne artikkelen er basert på litteraturstudier av akutt intermitterende porfyri, med vekt på epidemiologi og diagnostiske og terapeutiske strategier.

Resultater. Reduksjonen på 50% i porfobilinogendeaminase hos heterozygote personer er tilstrekkelig under basale forhold. Under akutte anfall produseres overskudd av toksiske metabolitter som skilles ut i urinen og gir den karakteristiske røde fargen. Mange vanlige medikamenter, alkohol, sult, stress og hormonsvingninger kan lede til anfall med sterke magesmerter, nevrologiske utfall, elektrolyttforstyrrelser, mentale symptomer eller kramper. Hepatocellulært karsinom kan utvikles hos eldre pasienter. Behandlingen av akutte anfall er glukose eller hemearginat intravenøst.

Foreløpige resultater tyder på en prevalens tilsvarende 600/100 000 i Saltdal kommune i Nordland, mens den i Europa for øvrig er 1–2/100 000. En W198X-mutasjon er funnet i genet som koder for porfobilinogendeaminase i en slekt i Nordland. Denne mutasjonen er også funnet i familier i Nord-Sverige.

Fortolkning. Den høye prevalensen av akutt intermitterende porfyri man finner i enkelte geografiske områder, understreker betydningen av diagnostikk av sykdommen, fordi dette er det viktigste tiltak for å forebygge akutte anfall og ledsagende sykdommer.

Akutt intermitterende porfyri er den vanligste av de arvelige akutte hepatiske porfyrier (1). Den er hyppig i Skandinavia, spesielt i Nord-Sverige, og kalles derfor også Swedish porphyria. Det er en autosomt dominant lidelse som medfører ca. 50% reduksjon i kapasiteten for enzymet porfobilinogendeaminase (PBGD), det tredje leddet i hemesyntesen. I de fleste tilfellene (ca. 90%) vil det ikke oppstå kliniske symptomer, og tilstanden kalles da latent akutt in-

Geir Tollåli

geir.tollali@nss.nl.no

Medisinsk avdeling
Nordland Sentralsykehus
8092 Bodø

og
Nasjonalt kompetansesenter
for porfyri sykdommer
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Erik Waage Nielsen

Anestesiavdelingen

Ole-Lars Brekke

Klinisk kjemisk laboratorium

Nordland Sentralsykehus
8092 Bodø

Tollåli G, Nielsen EW, Brekke O-L.

Acute intermittent porphyria.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1102–5.

Background. Acute intermittent porphyria is an autosomal dominant disease caused by a mutation in the gene coding for the porphobilinogen deaminase enzyme in the haem biosynthesis. The prevalence varies geographically.

Material and methods. This article presents a literature-based review of acute intermittent porphyria with emphasis on epidemiology and diagnostic and therapeutic strategies.

Results. The 50% reduced activity of porphobilinogen deaminase enzyme found in heterozygote persons is sufficient for basal conditions, but during attacks, stimulation of haem synthesis upstream produces toxic spillover products that give a purple colour to the urine. Many causes: common drugs, alcohol, starvation, pregnancy or menstruation, can lead to attacks of abdominal pain, motor and/or sensory polyneuropathy, autonomic dysfunction, hyponatraemia, mental changes and seizures. Hepatic carcinoma may develop in older patients with acute intermittent porphyria. Acute attacks are treated with glucose or haem arginate intravenously.

Preliminary results indicate a prevalence of 600/100,000 for acute intermittent porphyria in the municipality of Saltdal in Norway compared to 1–2/100,000 in Europe generally. A W198X mutation is found in the porphobilinogen deaminase enzyme gene in members of a family in Saltdal, shared by some families in northern Sweden.

Interpretation. The high prevalence of acute intermittent porphyria in specific geographic areas emphasizes the importance of correct diagnosis, the first crucial step in avoiding attacks and associated diseases.

termittierende porfyri (2). Under påvirkning av medikamenter, sult, infeksjoner eller andre faktorer kan lidelsen komme til uttrykk med magesmerter, rød urin og nevrologiske symptomer. Dette benevnes

manifest akutt intermitterende porfyri. Kliniske symptomer er vanligere hos kvinner enn hos menn, fordi kvinnelige kjønnshormoner er blant de faktorer som utløser anfall. Anfall med akutt intermitterende porfyri er sjeldent før puberteten (2).

Sykdommen ble først beskrevet av Stokvis fra Nederland i 1889 (3). Den er kjent i den britiske kongefamilie, og det er sannsynlig at akutt intermitterende porfyri påvirket karakteren til kong Georg III av England. Vincent van Gogh hadde sannsynligvis også akutt intermitterende porfyri, utløst av sult og absintmisbruk (4, 5). I Sverige beskrev den kjente legen Einar Wallquist i Arjeplog familier med anfall av buksmerter, forstoppelse, oppkast og ulike psykiske symptomer (6). Jan Waldenström beskrev i sin avhandling i 1937 til sammen 103 tilfeller. Det var i den første epidemiologiske studien av denne formen for porfyri, som han kalte akutt intermitterende porfyri (7).

Epidemiologi

Akutt intermitterende porfyri finnes over hele verden. Prevalensen er beregnet ut fra kliniske data og økt porfyriinnivå i urin. Det er antatt at prevalensen i Europa er 1–2 per 100 000 (8). I Sverige er prevalensen totalt beregnet til 10 per 100 000, mens i Nord-Sverige er den ca. 100 per 100 000. Den høyeste forekomst i verden finnes i de nordsvenske kommunene Arjeplog og Arvidsjaur, med prevalens på henholdsvis 2 000 og 500 per 100 000 (9, 10). En screeningundersøkelse blant finske blodgivere viste nedsatt PBGD-aktivitet hos én av 500 (11). I en tilsvarende fransk undersøkelse ble prevalensen beregnet til én av 1 675 (12). Eldøen & Sandvik beskrev 17 sikre og åtte mulige tilfeller av akutt intermitterende porfyri i en befolkning på 5 000 i Saltdal i Nordland (13). Svensker fra Arjeplog-distriktet utvandret og bosatte seg i Saltdal. Etter tre års utredning av slekter i Nordland er 59 personer med akutt intermitterende porfyri identifisert. Dette gir en foreløpig prevalens på 25 per 100 000 i Nordland. Prevalensen i Saltdal kommune er nå 600 per 100 000.

Patogenese

PBGD-enzymet er det tredje enzymet i rekken av reaksjoner som leder til syntesen av heme (fig 1). Ved akutt intermitterende porfyri er enzymaktiviteten nedsatt med ca. 50%. Under normale betingelser er restaktiviteten likevel tilstrekkelig. Dersom behovet for heme øker, blir PBGD-enzymet imidlertid det hastighetsbegrensende enzymet, og det oppstår en opphopning av forstadiene

δ -aminolevolinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG). Disse metabolittene er vannløselige og skilles derfor ut i urin. Porfobilinogen oksideres til porfobilin og porfyriner, som gir urinen den karakteristiske røde portvinsfargen ved lyspåvirkning (14).

Porfyrianfall varer vanligvis fra noen dager og opptil to uker, men noen personer kan ha mer diffuse symptomer i flere måneder. De fleste symptomer ved akutt intermitterende porfyri kan tilskrives nevrologisk dysfunksjon (15). Mekanismen er ikke helt klarlagt, men overskudd av δ -aminolevolinsyre spiller trolig en nøkkelrolle. δ -aminolevolinsyre kan virke direkte nevrotoksisk ved å generere frie oksygenradikaler, som gir skade på membranstrukturer. Flere rapporter beskriver morfologiske forandringer i det perifere og det autonome nervesystem, med aksonal degenerasjon og sekundært tap av myelin (16). Dette kan gi perifer muskelatrofi og også respirasjonssvikt dersom n. phrenicus er involvert. δ -aminolevolinsyre passerer blod-hjernebarrieren. Opptaket i hypothalamus er større enn i resten av hjernen. Skade på hypothalamus-hypofyse-aksen kan forklare den økte utskillingen av antidiuretisk hormon, som kan lede til alvorlig hyponatremi under anfall (1).

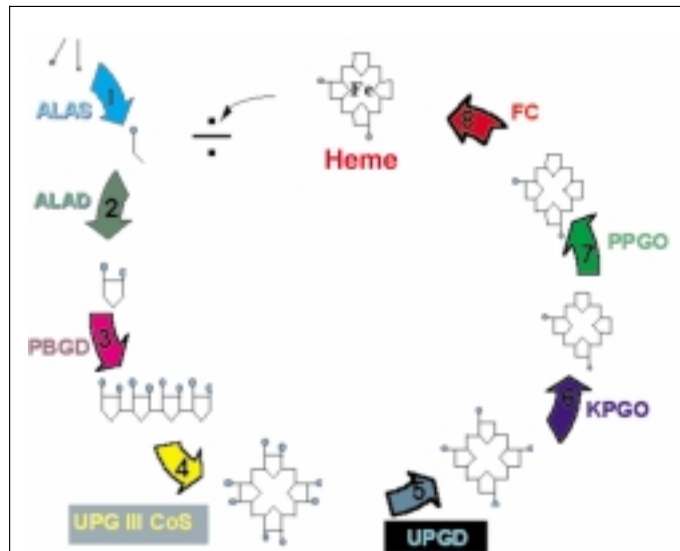
Nedsatt syntese av heme i nervevev medfører mangel på heme proteiner som cytochrom P-450 og nitrogenmonoksyd syntetase. MR-undersøkelse av cerebrum under anfall har vist multifokal iskemi som kan være følge av vasospasme pga. lavt nivå av nitrogenmonoksid i vevet (15).

Nedsatt syntese av heme i nervevev medfører mangel på heme proteiner som cytochrom P-450 og nitrogenmonoksyd syntetase. MR-undersøkelse av cerebrum under anfall har vist multifokal iskemi som kan være følge av vasospasme pga. lavt nivå av nitrogenmonoksid i vevet (15).

Symptomer og funn

Waldenström betegnet akutt intermitterende porfyri som den «lille imitatoren». Sykdommen er en aktuell differensialdiagnose ved en rekke kirurgiske, indremedisinske, nevrologiske og psykiatriske lidelser (fig 2) (10). Magesmerter er ofte det første symptom på et akutt anfall. Smerten kan være resultat av patologisk nedsatt tarmmotilitet, vasospasme eller direkte påvirkning av porfyriner på det autonome nervesystem. Det er ofte sparsomt med tarmlyd. Obstipasjon og oppkast er vanlig (17). Urinen blir rød hvis den blir utsatt for lys (fig 3).

Takykardi under anfall er uttrykk for økt sympatisk aktivitet. Betydelig økning i utskilling av katekolamin under anfall er beskrevet, faktisk i nivå som ved feokromocytom (18). Plutselig død under anfall som følge av hjertearytmier er også rapportert (19). Akutte anfall gir høyt blodtrykk i 40–60 % av tilfellene (20). Blodtrykket kan være svært høyt og medføre permanente karfor-



Figur 1 Hemesyntesen. ALAS: δ -aminolevolinsyre (ALA)-syntetase, ALAD: ALA-dehydrase, PBGD: porfobilinogendeaminase, UPG III CoS: uroporfyrinogen III-kosyntetase, UPGD: uroporfyrinogendekarboksylase, KPGO: koproporfyrinogenoksidase, PPGO: protoporfyrinogenoksidase, FC: ferrokelatase

andringer. Etter hvert kan symmetriske pareser, dysestesier og parestesier utvikles i ekstremitetene. Hjernenerveutfall kan også sees, med svelgevansker, øyemuskelparese, amaurosis fugax og døvhhet. I tidligere tider uten effektiv behandling kunne anfall ende fatalt pga. bulbær paralyse og respirasjonsstans (21). Epileptiske anfall i tilknytning til anfall av akutt intermitterende porfyri kan være følge av hyponatremi eller fokale iskemiske forandringer i hjernen (16). Mentale symptomer kan utvikles – alt fra lett angst og irritabilitet til alvorligere depresjon, paranoia og hallusinasjoner.

Før 1940 ble det beskrevet en mortalitet på opptil 50–60 % ved manifest akutt intermitterende porfyri (17). Prognosen for pasientene er blitt kraftig forbedret de siste 20 år, som følge av økt oppmerksomhet omkring sykdommen og bedre behandling. Fortsatt beskrives en mortalitet på opptil 3 %. De fleste dødsfall skjer i tilknytning til akutte anfall eller som følge av suicid (22).

Følgetilstander

I de senere år er det blitt mer oppmerksomhet omkring senvirkninger av akutt intermitterende porfyri, spesielt psykiske og nevrologiske symptomer. Hypertensjon utenom anfall er rapportert hos opptil 56 % av pasientene (23). Hypertensjon er assosiert med nyresvikt. I en finsk undersøkelse ble det registrert nyresvikt hos 5,7 % av pasienter med manifest akutt intermitterende porfyri (24). I et svensk materiale var uremi dødsårsak hos 9,1 % (23). Hepatocellulært karsinom var dødsårsak hos 27 % av andre pasienter med akutt intermitterende porfyri (25). Assosiasjonen mellom hepatocellulært karsinom og

akutt intermitterende porfyri ble først beskrevet i Sverige, der 11 tilfeller (5 %) med hepatocellulært karsinom ble funnet blant 206 genbærere. Siden er denne observasjonen blitt bekreftet i en svensk-dansk undersøkelse (26).

Utløsende faktorer

Den utløsende metabolske hendelsen ved et anfall av akutt intermitterende porfyri er økt hemebehov. Heme inngår i en rekke forbindelser, bl.a. i enzymfamilien cytochrom P-450. Inntak av medikamenter og kjemikalier som elimineres via cytochrom P-450, øker hemebehovet. Det hastighetsregulerende enzymet aminolevolinsyntetase (ALAS) reguleres ved negativ feedback av mengden fritt heme i cellen. Når mengden heme synker, oppreguleres syntesen. Resultatet er opphopning av metabolittene δ -aminolevolinsyre og porfobilinogen. Tidligere var barbiturater og sulfapreparater kjent for å utløse al-

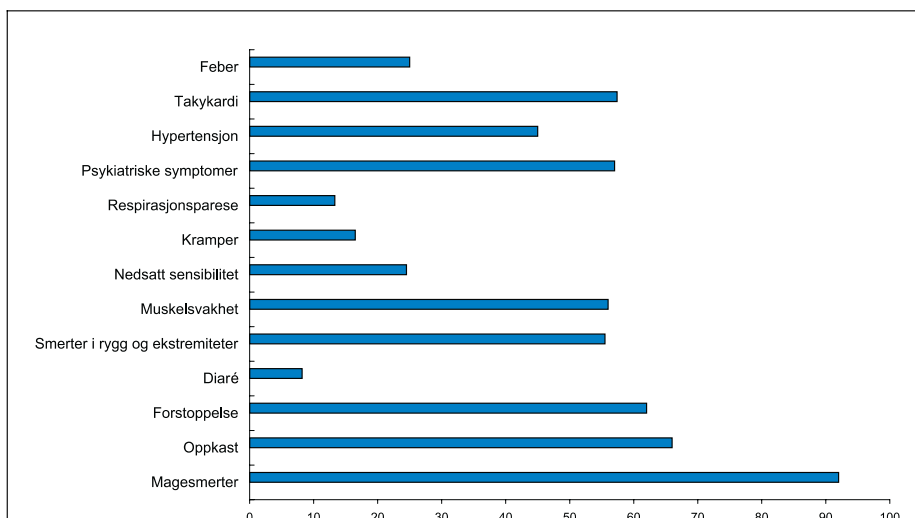
vorlige porfyrianfall, og disse stoffene var bakgrunnen for de mange dødsfall av porfyri i sykehus. I dag er over 200 substanser kjent å kunne utløse porfyrianfall (27, 28).

Waldenström rapporterte i 1937 at alkohol er en viktig utløsende faktor (7). Flere studier senere har vist at alkohol har vært utløsende faktor i om lag 40 % av anfallene (24). Alkohol induserer både δ -aminolevolinsyresyntetase og cytochrom P-450. Røyking har tilsvarende effekt og er assosiert med hyppige anfall (29).

Akutte porfyrianfall er sjeldent før puberteten. Hos barn medfører det ofte store diagnostiske utfordringer (30). Anfall er hyppigst hos fertile kvinner og oppstår spesielt premenstruelt. Progesteron er en viktig årsak til anfall av akutt intermitterende porfyri, både gjennom induksjon av δ -aminolevolinsyresyntetase og cytochrom P-450 i lever. Syntetiske kjønnshormoner har samme effekt (10). Svangerskap øker risikoen for anfall, spesielt i første og tredje trimester. Tidligere var svangerskap en betydelig risiko, med rapporter om høy maternell mortalitet (31). Økt oppmerksomhet omkring problemet og tidlig behandling av anfall har medført at graviditet i dag ikke er forbundet med vesentlig økt risiko (24). Sult og underernæring er også kjente utløsende faktorer. Infeksjoner og annen sykdom kan også indusere anfall. Fysiske og psykiske stressituasjoner kan oppregulere hemeoksygenase og lede til anfall av akutt intermitterende porfyri (10).

Diagnose

Under anfall vil det utskilles økte mengder δ -aminolevolinsyre og porfobilinogen som kan måles i urin med kvalitative og kvantitative metoder. Utenom anfall er utskillingen



Figur 2 Symptomer ved akutt intermitterende porfyri. Samlet prosentvis fremstilling av symptomer ved 749 anfall (10)

av porfyriener variabel både ved manifest og latent akutt intermitterende porfyri, men de fleste pasienter med manifest akutt intermitterende porfyri har økte nivåer av PBG i urin. PBGD-aktiviteten i erytrocytter er redusert hos ca. 85 % av dem med anlegg til akutt intermitterende porfyri (2). Noen har bare nedsatt PBGD-aktivitet i ikke-erytroid vev (2). Videre vil uremi og polyartritt gi lav aktivitet og dermed falskt positiv prøve (32, 33). Hemolyse, malignitet og leversykdommer kan gi falskt negative enzymanalyser (33–35).

Utredning av slekten er grunnsteinen i håndteringen av akutt intermitterende porfyri. Genet for porfobilinogendeaminase er identifisert på den lange armen av kromosom 11. Det er karakterisert over 140 mutasjoner i dette genet, hvorav 40–50 er påvist i Norden. I Sverige er 18 mutasjoner kjent. Den vanligste svenske mutasjonen har guanin-adenin-substitusjon slik at ¹⁹⁸Trp-kodon

blir et stoppkodon. Denne mutasjonen (W198X) er også den langt vanligste i Salten-området og i resten av Nordland.

Dersom mutasjonen er kjent, kan man på en relativt enkel måte identifisere flere med latent akutt intermitterende porfyri i slekten (10, 36). Analyse på mutasjonen W198X gjøres ved Nordland Sentralsykehus i samarbeid med genetisk avdeling ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Utredning av andre mutasjoner gjøres i samarbeid med Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer ved Haukeland Sykehus. Lov om medisinsk bruk av bioteknologi setter klare krav og begrensninger til presymptomatisk diagnostikk. Det skal tilbys genetisk veiledning før, under og etter testing, og det kreves skriftlig informert samtykke fra pasienten.

Profylakse

Akutte anfall med akutt intermitterende porfyri kan langt på vei forebygges med riktig

informasjon om utløsende faktorer, kosthold og behandling av anfall (36). En liste over medikamenter som kan utløse anfall, utarbeides av svenske Apoteket AB og kan bestilles fra Riksföreningen mot porfyri-sjukdomar i Sverige (27). Liste over medikamenter som kan utløse anfall og medikamenter som ikke medfører slik risiko, finnes også på nettet (28).

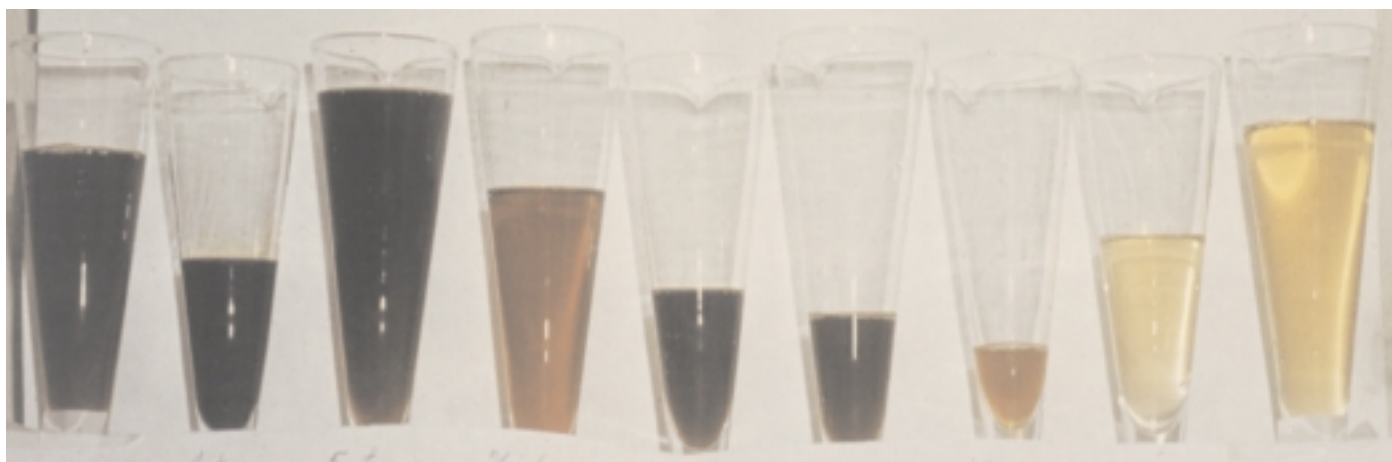
Oppfølgingen av pasienter med akutt intermitterende porfyri krever oppmerksomhet mot følgetilstandene av sykdommen. Det anbefales årlig ultralydscreening av lever etter 55 års alder med tanke på tidlig diagnostikk av primær levercancer (37). Videre må blodtrykk og nyrefunksjon kontrolleres. Kostholdet bør være karbohydratrikt og med lite fett. Faste og slanking bør unngås.

Behandling av akutte anfall

Milde symptomer kan ofte behandles av pasientene selv med økt inntak av sukker (fire sukkerbiter/time). Ved tilførsel av karbohydrater hemmes δ -aminolevolinsyresyntase, og utskillingen av δ -aminolevolinsyre og porfobilinogen reduseres (14).

Dersom dette ikke leder til bedring i løpet av 2–3 dager, bør innleggelse i sykehus vurderes. I sykehus er den initiale behandlingen glukoseinfusjon, minimum 300 g/døgn. Behandlingen skal fortsette til symptomene er borte (2). Ved alvorlige anfall eller manglende effekt av glukose kan hemearginat (Normosang) benyttes. Hemeinfusjon gir negativ feedback til første enzym (δ -aminolevolinsyresyntase) i kjeden. Medikamentet (3 mg/kg/d) løses i 100 ml fysiologisk saltvann og gis i stor vene i opptil fire døgn. Løsningen er ikke stabil og må infunderes umiddelbart over 20 minutter. Det anbefales å bruke infusjonsfilter med 25 μ m porestørrelse (10, 38).

Det er rapportert effekt av cimetidin på akutte porfyrianfall. Denne H₂-blokkeren hemmer δ -aminolevolinsyresyntase og hemeoksygenase og gir nedsatt utskilling av



Figur 3 Urin fra pasient med akutt intermitterende porfyri etter økende tid i lys. Bilde tatt i 1955 av turnuskandidat Knut Ramstad, Kirurgisk avdeling, Bodø sykehus

δ-aminolevulinsyre og porfobilinogen i urin (39). Smerter under anfall kan behandles med paracetamol, acetylsalisylsyre eller kodein. Ofte er smertene så kraftige at de fordrer morfininjeksjoner eller drypp sammen med fentiaziner (38, 40). For å unngå opiatavhengighet kan epidural smertelindring være et alternativ i sykehus. På grunn av mulig ubalanse i det autonome nervesystem må dosen økes langsomt. Kvalme behandles med fentiaziner, ettersom metoklopramid her er kontraindisert. Psykiske symptomer kan behandles med klorpromazin. Klonazepam er anbefalt for behandling av epileptiske krampes. Takykardi og hypertensjon kan behandles med propranolol eller labetalol. Lisinopril metaboliseres ikke i lever og kan også brukes ved hypertensjon. Elektrolyttforstyrrelsene under anfall kan bli uttalte og krever egen behandling. Hyponatremi må korrigeres forsiktig for å unngå ytterligere nevrologiske utfall. LHRH-analoger gitt intranasalt eller subkutant hemmer ovulasjon og har vist seg å ha effekt på anfall i premenstruell fase (2). Lavdose p-piller kan også ha gunstig effekt og kan brukes ved hyppige anfall. Denne behandlingen krever nøye vurdering og oppfølging fra spesielt interessert gynekolog og indremedisiner (10).

Mutasjoner i PBGD-genet kan være langt hyppigere enn hittil antatt. Akutt intermitterende porfyri er derfor en aktuell differensialdiagnose ved mange kirurgiske, indremedisinske og nevrologiske tilstander både hos voksne og barn (30, 41). Behandlingen er spesiell og fordrer kjennskap til de patofysiologiske mekanismene som ligger til grunn.

Litteratur

1. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1995.
2. Sassa S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria. *Blood Rev* 1996; 10: 53–8.
3. Stokvis BJ. Over two zeldzame kleurstoffen in urine van zieken. *Nederlansch Tijdschrift voor Geneeskunde* 1889; 13: 409–17.
4. Macalpine I, Hunter R. The «insanity» of King George 3d: a classic case of porphyria. *BMJ* 1966; 5479: 65–71.
5. Loftus LS, Arnold WN. Vincent van Gogh's illness: acute intermittent porphyria? *BMJ* 1991; 303: 1589–91.
6. Wallquist E. Få mans land. Stockholm: Bonnier, 1954: 75–92.
7. Waldenström J. Studien über Porphyrie. *Acta Med Scand* 1937; (suppl 82): 1–254.
8. Moore MR, McColl KEL, Rimington C, Goldberg A. Disorders of porphyrin metabolism. New York: Plenum Press, 1987.
9. Andersson C, Thunell S, Floderus Y, Forsell C, Lundin G, Anvret M et al. Diagnosis of acute intermittent porphyria in northern Sweden: an evaluation of mutation analysis and biochemical methods. *J Intern Med* 1995; 237: 301–8.
10. Andersson C. Acute intermittent porphyria in northern Sweden. A population based study. Umeå: Umeå universitet, 1997.
11. Mustajoki P, Kauppinen R, Lannfelt L, Lilius L, Koistinen J. Frequency of low erythrocyte por-

12. Nordmann Y, Puy H, Da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C et al. Acute intermittent porphyria: prevalence and mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *J Intern Med* 1997; 242: 213–7.
13. Eldoan O, Sandvik A. Akutt intermitterende porfyri i Saldal. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1982; 102: 902–6.
14. Elder GH, Hift RJ, Meissner P. The acute porphyrias. *Lancet* 1997; 349: 1613–7.
15. Bylesjø I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 1996; 37: 230–5.
16. Suarez JI, Cohen ML, Larkin J, Kernich CA, Hricik DE, Daroff RB. Acute intermittent porphyria: Clinicopathologic correlation. *Neurology* 1997; 48: 1678–83.
17. Waldenström JG. Akut intermitterende porfyri. *Medicinsk årbog* 1976. København: Munksgård, 1977: 168–72.
18. Bravenboer B, Erkelens DW. Acute hypertension mimicking pheochromocytoma as main presenting feature of acute intermittent porphyria. *Lancet* 1989; 2: 928.
19. Stein J, Tschudy D. Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 1970; 49: 1–16.
20. Beatie AD, Goldberg A. Acute intermittent porphyria. Natural history and prognosis. I: Doss M, Lahn M, red. *Porphyria in human diseases*. Basel: Karger, 1976: 245–50.
21. Wetterberg L. Akut intermitterende porfyri. *Läkartidningen* 1974; 71: 2461–5.
22. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States Case Series. *Am J Med Genet* 1996; 65: 269–73.
23. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1994; 236: 169–75.
24. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute intermittent porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors and associated diseases. *Medicine* 1992; 71: 1–13.
25. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1996; 240: 195–201.
26. Linet MS, Gridley G, Nyrén O, Mellemkjær L, Olsen JH, Keehn S et al. Primary liver cancer, other malignancies and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 1010–5.
27. Riksföreningen mot porfyrisjukdomar: Läke-medel farliga vid akut porfyri. ApotekAB. Huddinge: Porfyricentrum Sverige, 2000.
28. Moore MR. Porphyria – a patient's guide. Acute porphyria – drug list – diagnosis management & therapy. www.uq.edu.au/porphyria (6.2.2002).
29. Lip GY, McColl KEL, Goldberg A, Moore MR. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *BMJ* 1991; 302: 507.
30. Sandberg S, Brun A, Skadberg Ø, Iversen IR, Benestad Y, Danielsen OK. Akutt intermitterende porfyri er en vanskelig diagnose – spesielt hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2822–5.
31. Kanaan C, Veille JC, Lakin M. Pregnancy and acute intermittent porphyria. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 244–9.
32. Andriolo A, Mocelin AJ, Stella SR, Ajzen H, Ramos OL. Determination of erythrocyte uroporphobilinogen I synthase in chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 1980; 104: 241–4.
33. Blum M, Koel C, Abecassis J. Variation in erythrocyte uroporphobilinogen I synthase activity in non porphyries. *Clin Chim Acta* 1978; 87: 119–25.
34. Anderson KE, Sassa S, Peterson CM, Kappas A. Increased erythrocyte uroporphyrinogen I synthase, deltaaminolevulinic acid hydrase and pro-

35. Epstein O, Lavah M, Schoenfeld N, Nemesh L, Shaklai M, Atsmon A. Erythrocyte uroporphyrinogen I synthase activity as possible diagnostic aid in the diagnosis of lymphoproliferative diseases. *Cancer* 1983; 52: 828–32.
36. Floderus Y, Harper P, Henrichson A, Thunell S, Andersson D. Bäst förebygga vid akut intermitterende porfyri. *Läkartidningen* 1998; 95: 3045–50.
37. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. Akut intermitterende porfyri ökar risken för levercancer. *Läkartidningen* 1998; 95: 3043–4.
38. Elder GH, Hift RJ. Treatment of acute porphyria. *Hosp Med* 2001; 62: 422–5.
39. Rogers PD. Cimetidine in the treatment of acute intermittent porphyria. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 365–7.
40. Petersen NE, Brock A. Akutte porfyrisygdomme. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1421–3.
41. Rosland JH. Residiverende magesmerter forårsaket av akutt intermitterende porfyri. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2818–20.

○