

02-07-12

Akut intermittent porfyri (AIP)

Folke Lithner

Docent, överläkare

Med klin, Universitetssjukhuset

Umeå

Anledningen varför jag presenterar ämnet är att det sedan flera decennier varit ett bortglömt område, både beträffande forskning och sjukvård där vi nu visar nya, intressanta och kliniskt värdefulla fynd.

AIP karaktäriseras av attacker med magsmärtor, ibland med neurologiska och elektrolytiska störningar. Patienter som har haft minst en attack definieras som att ha manifest AIP och latent AIP innebär att aldrig haft attack. Det är en autosomal, dominant ärftlig metabolisk rubbning beroende på 50%-ig minskning av effekten i enzym nr 3, porfobilinogen deaminas (PBGD) i hem-syntesen.

Tidigare klinisk forskning

Första hälften av föregående sekel var den kliniska AIP forskningen omfattande, ofta av bra kvalitet och många länder redovisade ett stort antal artiklar. Jan Waldenströms avhandling läste jag igenom (på tyska !) 3 ggr; då och då kommer jag tillbaka till den.

Under senare hälften av föregående sekel har däremot föga hänt. AIP blev i stort sett bortglömt beträffande klinisk forskning och sjukvård. Den anses allmänt som en oförarglig sjukdom och beaktas därefter. Därför var det lätt att kunna komma med den ena innovationen efter den andra och påvisa tidigare okända, allvarliga komplikationer. Bl a beror det på att vi nu har bättre lab.prover för definitioner som PBGD och DNA . Ett avgörande steg framåt var de populationsbaserade studierna som visar att resultaten gäller generellt och inte bara de egna, selekterade patienterna.

Min personliga AIP-historik

Boden

1965 fick jag min läkarlegitimation i Uppsala och började som underläkare på Med klin, Centrallasarettet i Boden där jag och min familj tillbringade 3 fina år.

Under den tiden såg jag flera svårt sjuka AIP patienter med magsmärtor och förlamningar med ofta långa vårdtider. Jag glömmer aldrig den AIP kvinnan i 30-årsåldern som intogs på kvinnokliniken för abrasio nästa dag. Kvällen innan gick nattsköterskan runt och frågade om någon behövde tablett att sova på. Patienten fick då en barbiturat-tablett. Hon utvecklade svår tetraplegi med andnöd och vårdades 2 månader på intensivavdelning och sedan 4 månader på medicinavdelning för neurologisk rehabilitering innan hon kunde skrivas ut.

Umeå

Vi flyttade 1968 till Umeå och jag fick arbete på Universitetssjukhuset som underläkare på Med klin avd I; samma avdelning som jag var trogen ända till min pension 1996. Avdelningen var redan när jag kom i viss mån inriktad på endokrinologi beroende på professor Nils Törnblom som disputerat i Uppsala inom ett endokrinologiskt område och hade ett stort intresse för diabetes. Med honom som handledare presenterade jag 1976 en klinisk avhandling om diabetiska fotproblem.

Hela den tiden kom svårt sjuka AIP patienter in till Med avd 1, betydligt fler då än nu och många från Norrbotten. Mitt intresse ökade och jag bad om att de skulle koncentreras till Med avd I. De påtagligt svåra magsmärtorna var frustrerande att sköta, morfin var ofta utan effekt.

Elektrolytrubbningar (sänkning av s-natrium och/eller s-magnesium) i samband med attacker var ofta svåra att behandla.

Vid min docent-föreläsning 1978 valde jag AIP som ämne trots avrådan från Törnblom ”det är alltför komplicerat”. Vi var dock mycket goda vänner och föreläsningen skrev jag om till en artikel som accepterades av Läkartidningen (1).

Kronologisk ordning

Jag har föredragit att beskriva våra innovationer i kronologisk ordning.

Hepatocellulär cancer

1980 hade jag på avdelningen 2 patienter med AIP som bägge även hade hepatocellulär cancer (HCC). Då dessa sjukdomar är ovanliga i de flesta i-länder ville jag undersöka om det fanns något samband. God hjälp fick jag av en apotekare, Anna-Lisa Mouchard, som efter pension

fortsatte sitt arbete på sektionen för porfyri, Kem lab, S:t Görans sjukhus, Stockholm och på min begäran i sitt register samlade ihop de avlidna patienterna inom Umeå-regionen (Norrbotten och Västerbotten). I en retrospektiv studie över en 21 års -period (1960-81) fann jag 11 patienter (7 kvinnor och 4 män) med AIP + HCC, vilket är högt signifikant då bara en patient förväntades (2). Siffrorna är sannolikt i underkant då 10 av patienterna upptäcktes i den sista 1/3 av 21-årsperioden. Det var ett viktigt fynd men jag vågade inte själv stå som enda författarnamn. Manuskript från underläkare utan nämnvärd forskning skulle nog refuseras. Jag tog därför kontakt med professor Lennart Wetterberg, S:t Görans sjukhus, Psyk klin som 1967 själv hade disputerat på AIP. Utan tvekan accepterade han och hjälpte mig med artikeln. Fynden har därefter beskrivits och bekräftats i flera andra länder.

Populationsbaserade studier

Jag var en längre tid osäker om fortsättningen på AIP forskningen. Det var därför logiskt att ta kontakt med Arjeplog där det i decennier producerats god forskning av Wallquist, Waldenström och Wetterberg. Efter den tiden kom 25 år utan AIP forskning i Arjeplog. Jag tog då bl a kontakt med distriktsläkaren Christer Andersson i Arjeplog som var känd som en kompetent och bra läkare med stor arbetsförmåga. Det tog några år av osäkerhet och trevande om hur forskningen skulle planeras. Vi tog kontakt med statistiker Lennarth Nyström i Umeå som rekommenderade oss att göra populationsbaserade kontrollstudier. Arjeplog-Arvidsjaur har en homogen, välavgränsad befolkning som är särskilt lämplig för detta vilket förenklar studier för prevalens av olika sjukdomar. I fortsättningen har vi därför använt den typen i våra studier.

Christer Anderssons avhandling

Avhandlingens namn är ”Acute intermittent porphyria in Northern Sweden. A population-based study” där jag var handledare. Christer Andersson lade ned ett stort arbete på avhandlingen. Jag insisterade dock bestämt på att de 55 första sidorna skulle vara en klinisk lärobok om AIP vilket visade sig bli en succé med en enorm efterfrågan av den. En stor upplaga beställdes (1.000 ex.!) som tog slut på 14 dagar och nytryckning måste göras. Dessutom fick avhandlingen pris som bästa kliniska avhandling i Umeå 1997.

Hepatocellulär cancer - fortsatt beskrivning

I en mortalitetsstudie beskrev vi sambandet AIP och HCC (27%, 3 män och 6 kvinnor) och under (27%, 3 män och 6 kvinnor) och i övrig befolkning (2.089) 0,2% ($p < 0.0001$) (3).

Professor Lars Bjersing, Patol.Inst, Umeå undersökte morfologi och mutationer i PBGD på 17 patienter med AIP+HCC. Selektiva mutationer har tidigare beskrivits på codon 249 och 166 på p 53 genen i HCC associerad med aflatoxin och B hepatit virus men finns inte i HCC hos AIP patienter (4, 5, 6).

Sedan 5 år tillbaka har vi årlig leverscreening (7) med ultraljud eller datortomografi på alla AIP patienter ≥ 55 år (den yngsta patienten vi sett var 59 år). De som är yngre än 55 år får vid önskan delta i screeningen. Tio patienter med HCC screenades fram, 9 utan symtom, vilket är väsentligt för att fortsätta regelbunden screening och en med symtom, 5 är överlevande. Tidigare könsskillnad har nu utjämnats och nu har vi 30 patienter registrerade med HCC, 16 kvinnor och 14 män.

DNA diagnos

Läkare från S:t Görans sjukhus och Karolinska sjukhuset hade tagit kontakt med Christer med tanke på DNA diagnos av mutationen i PBGD (porfobilinogen-deaminas) som nyligen kunde framställas. Man ville då utvärdera den kliniska säkerheten i DNA-diagnos på prover från patienter i Arjeplog. Där blev det dock i Stockholm ett års totalt uppehåll i studien p g av olika åsikter inom olika läkargrupper. Vi i Umeå övertog då arbetet med utredning och skrivning om i en populationsbaserad 1:4 kontrollstudie, matchade för ålder, kön och geografiskt område. Vi fann att W198X mutationen statistiskt visade full specificitet och sensitivitet som således är "the golden standard" för denna mutation (8).

Hypertoni

En av de första studierna i avhandlingen var om sambandet hypertoni och njurskador (9, 10). Vi fann hypertoni hos 56% av patienterna med manifest AIP jämfört med 16% hos dem med latent AIP ($p > 0.005$). Mortalitet i bägge kommunerna under de senaste 13 åren (1978-1990) för urämi 9,1% hos AIP patienter jämfört med 1,0% i övrig befolkning ($p = 0.006$).

Parasympatisk dysfunktion

I Christers avhandling ingick en artikel om att undersöka förändringar i det autonoma systemet genom att mäta förändringar i hjärtfrekvensen. Jämförelser gjordes mellan AIP patienter och kontrollpersoner. Det fanns ingen sympatisk dysfunktion hos patienterna. Däremot fann man parasympatisk dysfunktion vilket möjligen kan leda till allvarliga arytmier (11).

Epilepsi

1996 publicerade vi en artikel om sambandet mellan AIP och epilepsi. I flera tidigare artiklar har det alltid beskrivits att epilepsi är vanligare hos AIP patienter än i övrig befolkning; förekomst av ända upp till 10-20% finns rapporterat. Brev via Porfyricentrum i Stockholm till alla kända AIP patienter i Sverige sändes ut och 268 patienter svarade (91,2%). 10 patienter (3,7%) hade haft epileptiska kramper, 3 av dem i anslutning till hyponatremi (12).

Om man avskiljer de AIP patienter som får epilepsi-attacker p g av elektrolytrubbningar så har AIP patienter inte mer epilepsi-attacker än personer i allmänhet.

Norrlandsstudien

När jag uppnådde pensionsåldern bad jag om ett ytterligare arbetsår och när det var slut bad jag om ett till och fick det. Men när ett par månader av det andra året gått fick jag ett stort anslag som gjorde att jag sade upp mig för att fördjupa våra AIP studier och validera tidigare fynd i Christers avhandling. Målet var att grundligt analysera alla AIP patienter i de 4 nordliga landstingen med klinisk undersökning, lab-prover och enkäter. Vi reste till de platser där patienterna bodde och gjorde undersökningen i de lokala sjukhusen och vårdcentralerna. Det gällde undertecknad, sjuksköterskan, adjunkt Agneta Wikberg (som gjorde ett utomordentligt bra arbete) och dr Christer Andersson i Arjeplog. Det var en fantastisk tid att åka runt i bil eller i buss till vårdcentraler och sjukhus i övre Norrland för att även få se naturen och träffa alla dessa människor. Avsikten var att diagnosen på alla patienter skulle vara DNA-verifierade, vilket var ett omfattande arbete på den tiden. 521 DNA-prover var negativa vilket är av värde då de personerna inte behövde oroa sig för att få AIP. Regionen finkammades gång på gång tills ingen möjlig anlagsbärare fanns kvar. T ex åkte jag till Skellefteå 9 ggr alltefter nya möjliga patienter tillkom. När vi började fanns det 20 kända patienter i Skellefteå, nu är det 97 (!). Sammanlagt i de fyra nordliga landstingen fanns i början 190 patienter och i den avslutade insamlingen 468 patienter, 60% från Norrbotten, 33% från Västerbotten och 7% från Västernorrland och Jämtland. Den 4,5 år långa tiden berodde till stor del på den mödosamma insamlingen och på de långa väntetiderna för svar på DNA-analys som enbart kunde analyseras i Stockholm. Det stora antalet patienter gav oss möjligheter att göra populationsbaserade studier som inte kan göras någon annanstans.

SENARE ARTIKLAR

Diabetes mellitus

Sambandet mellan diabetes och AIP har ibland diskuterats tillbaka med tanke på att glykos är effektivt i samband med behandling av AIP attacker. Förvånansvärt har ingen studie beskrivits förutom en kort fall-beskrivning. Hos 319 AIP-patienter ≥ 18 år i Norrbotten och Västerbotten fann vi 16 (5%) patienter med diabetes, alla hade Typ 2 diabetes. 8 hade manifest AIP, ingen av dem hade attacker efter debut av diabetes. Tre av dem hade svåra återkommande attacker och tillkomst av diabetes kändes som en stor lättnad (13, 14).

Hos äldre patienter med AIP är HCC är vanligt. Vi har HCC- registrerat 30 patienter där ingen haft diabetes och förklaringen till det kan vara att förhöjda ALA-nivåer i experimentella studier har visat sig vara cancerogena och kan vara orsaken till HCC. När patienterna blir diabetiker minskar ALA markant till referensområdet. Det kan vara orsaken till frånvaron av HCC hos patienterna med diabetes då diabetes normaliserar ALA vilket i sin tur normaliserar attackerna och HCC (15).

Ingen AIP patient med Typ 1 diabetes har vi sett, hört om eller funnit i Medline.

Prevalensen av diabetiker hos AIP patienter var 5% vilket är klart lägre än den i en kommun i Södra Sverige där den populationsbaserade prevalensen i motsvarande åldersgrupp (67 år).

Prevalensen av diabetiker hos AIP patienter är klart lägre än den i en kommun i södra Sverige där prevalensen diabetes i motsvarande åldersgrupp var 12.8% hos män och 15.0% hos kvinnor (16).

Orsaken är oklar. Möjliga orsaker kan vara att AIP patienter i norra Sverige har signifikant lägre kolesterol än hos matchade friska kontroller (1:4) vilket kan bero på att många har hårt fysiskt arbete i ett bistert klimat och är mån om att sköta sin sjukdom; BMI förefaller vara lägre hos patienter med AIP+diabetes än hos andra diabetiker i samma ålder. Genetiska orsaker kan inte uteslutas. Fig 1

och Tabell 1.

Intestinal angina vid AIP attacker?

Det första, vanligaste och svåraste symtomet vid attack av AIP är magsmärtorna som är intensiva och hör till de svåraste smärtorna vi känner till. Orsaken har varit okänd och rönt anmärkningsvärt föga intresse och kallas allmänt i litteraturen för autonom störning utan något kliniskt underlag för detta.

Fallrapport. Kvinna 31 år som sedan några år haft svåra attacker kom in till ett sjukhus med ny attack som inte lindrades utan blev svårare och hon avled den 9:e dagen (17, 18). Obduktionen visade en svart, nekrotisk, 20 cm lång del av ileum. Inga tecken på embolism eller ateroskleros kunde påvisas. Samma år (2000) beskrevs en liknande död hos en 28-årig man i Scotland. Vasospasm kan sannolikt vara orsaken vilket diskuterats sedan mer än 65 år tillbaka. Det finns många objektiva rapporter om cardiella, cerebrala och oftalmologiska skador efter AIP attacker. Hypotesen om vasospasm vid cerebrala skador är baserade på morfologi (obduktion, magnettomografi) och förenliga med ischämiska skador.

Behandlingen av de svåra magsmärtorna är otillfredsställande. Den nuvarande behandlingen med morfin och andra analgetika är ofta utan effekt. Orsaken till magsmärtorna är sannolikt vasospasm och det är då logiskt med kärlvidgande medel. Vi har behandlat med nitroglycerin spray och nitroglycerin plåster (Minitrin®) ett par år med god effekt. Nitroglycerin-infusioner under blodtryckskontroll skulle kunna vara bättre men har ännu inte prövats.

Neuropati i underben och fötter

Forskningen i förra seklets början visade omfattande och bra AIP-forskning som till stor del gällde patologisk-neurologisk forskning, ofta av hög klass.

Under andra hälften av föregående sekel har en omfattande global forskning beträffande neuropati vid diabetes presenterats. Så småningom har man kommit fram till gemensamma mätmetoder och i det sammanhanget växte behovet av populationsbaserade studier fram. Det kräver ett stort antal patienter vilket innebär nödvändigheten med enkla, billiga och validerade tester för att klara ekonomi och arbetstid. De metoder vi använde var monofilament test, neuropatisk smärta, torra fötter, extensor digitorum brevis test, sänkning av främre fotvalvet, hammartår, fotsår, Akilles och patellar-reflexer (19). Metoderna mäter de sensoriska, motoriska och autonoma nervtrådarna, Fig 2, faktaruta 1, Tabell 2 och 3.

Patienter med manifest AIP har signifikant mer tecken på distal neuropati av axonal typ än hos patienter med latent AIP som i sin tur inte skiljer sig från kontrollpersoner. Denna typ av neuropati hos patienter med manifest AIP är dock lindrigare än motsvarande hos unga och medelålders diabetiker och anses bero på förhöjda värden av ALA och PBG. Svår neuropati i form av tetraplegi påverkar huvudsakligen motoriska nerver medan sensoriska och autonoma trådar ofta är oskadade och denna neuropati uppstår i direkt anslutning till svår attack och orsakas troligen av vasospasm (19). Dessa senare patienter har alla avancerad AIP och då även

nedsatt njurfunktion. Det finns således två olika typer av neuropati i underben och fötter hos patienter med AIP (19, 20).

Kvinnors erfarenheter av återkommande, svåra AIP attacker.

Fem kvinnor utvaldes från en grupp av 202 DNA-verifierade kvinnor med anamnes på attacker (21). De utvaldes med svåra, återkommande attacker över en lång tid och som så småningom själva klarade upp sin svåra situation. Medelåldern var 55 år (46-64). Som tidigare beskrivits är magsmärtor vid attack ett av de svåraste smärttillstånd vi känner till där ofta morfin inte har någon effekt. De lever då ofta ”i djupaste mörker, fysiskt och mentalt”. De var också utsatta för okunnighet och missförstånd i sjukvården. Så småningom i 45-årsåldern hade dessa kvinnor på olika sätt anpassat sig till sin sjukdom och strävade mot den bästa vägen till lindring. Dessa kvinnor har goda AIP kunskaper och kan ge bra information till yngre kvinnor som är anlagsbärare. Jorden runt finns nu > 400 vetenskapliga sjuksköterske-tidningar som skiljer sig från läkar-tidningar. Viktigast i de flesta av dessa tidskrifter är den kvalitativa forskningen som kan komma patienternas problem närmare. J Advanced Nursing anses som en av de viktigaste. Inom detta område är den nämnda artikeln den enda. Jorden runt finns > 400 sådana tidskrifter där det viktigaste är kvalitativ forskning för bättre kontakter med patienterna.

PBGD-mutationer och klinisk penetrering

För närvarande finns mer än 170 olika PBGD-mutationer och antalet ökar. Om de har olika svårighetsgrad har diskuterats länge. Experimentellt arbete pågår i flera laboratorier jorden runt men underlag för klinisk penetrering har ännu inte visats.

I den stora Norrlandsstudien med 468 DNA-verifierade patienter fann vi 8 mutationer. De 3 vanligaste hade tillräckligt många patienter för statistiska bedömningar. Vi fann då att mutationerna W198X (Arjeplogsmutationen) (44%) och R173W (50%) hade signifikant ökad frekvens av manifest AIP än mutation R167W (13%) (22). Vi fann också att den kliniska svårighetsgraden var signifikant svårare hos mutationerna W198X och R173W jämfört med R167W. Det gällde antal och duration av attacker, njurinsufficiens och kroniska handikapp. Det finns anledning att ha mer uppmärksamhet och kontroll särskilt av patienter med mer allvarliga mutationer.

Njursjukdomar vid AIP

Njurinsufficiens har tidigare beskrivits och förklarats bero på hypertoni vilket är tveksamt.

Vår Norrlandsstudie gav svar på frågan med 386 patienter ≥ 18 år DNA-verifierade patienter (23). Njurfunktionen mättes med 24-timmar kreatinin clearance. Där svaret var oklart gjordes även ChromEDTAclearance ("the golden standard").

Nio patienter var redan kända för njurinsufficiens, sex av dem hade ingen orsak än AIP.

I screeningen av okänd njurinsufficiens och med AIP som orsak fann vi så småningom 16 patienter med ingen annan orsak till sin njurinsufficiens än AIP som kvinnorna inte visst om. Alla hade manifest AIP, 14 kvinnor, medelålder 52 år (31-65) och 2 män, respektive 58 och 67 år. Kvinnorna hade en medelålder på 52 år (31-65 år). En man var på dialys och dog av hjärtsvikt, den andre dog av hjärtinfarkt, bägge inom kort tid. Tolv patienter hade hypertoni, 4 hade inte hypertoni trots njurinsufficiens. Medelålder vid första AIP attack var 22 år. Medelålder när hypertoni startade var 43 år. Ingen patient hade högt blodtryck före den första attacken. Hos en patient med svåra attacker som krävde vård i 2 månader kom hennes njurinsufficiens 3 veckor före hennes kroniska hypertoni vilket talar för att hypertoni är sekundär till attacker. Tre kvinnor hade länge (8, 12, 12 år) ej haft attacker och under den tiden var njurfunktionen oförändrad. Med andra ord, attackerna med vasospasm kan vara orsaken till njurinsufficiensen vilket verifierades i njurbiopsierna som visade interstitial fibros och ischämiska kärlförändringar. Det finns således anledning att kontrollera njurfunktionen några veckor efter attack, särskilt de svåra attackerna och även patienter med gränsvärden till referensnivåerna.

AIP patienter med andra möjliga orsaker till njurinsufficiens var 6 med samtidig diabetes, 4 med samtidig HCC, 1 med SLE nefrit och 1 med bilaterala renala stenoser. Fig 4.

Mekanismer

Sambandet mellan AIP och diabetes blir mer och mer intressant. Patienter som har den kombinationen får inte längre attacker och patienter med diabetes får inte HCC. Vilket är märkligt men kan delvis förklaras av att diabetes ger normalisering av ALA, där det är klart att hög ALA även experimentellt är cancerogent. Mekanismen bakom attacker är inte klarlagt men finns kanske vid höga värden av PBG och ALA. Dock har en omfattande forskningsarbete gjorts för att undersöka det men ännu inte är det klart. fortfarande inte den mekanismen. Sannolikt finns mycket att göra här (25).

Framtiden

Mitt arbete med AIP från mitten av 60-talet och hur det har varit med många patienter en lång och komplicerad väg.

Undan för undan kom förbättringarna på olika sätt. Skillnaden är stor mellan olika delar av världen. Dödligheten i AIP attacker sedan en tid finns inte längre i övre Norrland men i övriga delar av världen finns den kvar.

Går det att ytterligare förbättra vården? Ja, i första hand gäller det kombinationen diabetes och AIP. Fortfarande finns det en liten grupp med extremt svåra komplikationer (attacker, HCC, tetraplegi, urämi, m.m.). Det gäller en sak som jag funderat på i 15-20 år när jag sysslade med experimentell verksamhet på diabetiska råttor och kaniner. Kombinationen diabetes och AIP har visat att dessa patienter inte får HCC och inte längre får attacker (24). En möjlighet för de svårast sjuka patienterna kan vara att göra dem diabetiska. Jag har mött flera patienter som har ringt eller skrivit om ett nytt och bra liv "när de nu är diabetiska". De patienter med kombinationen AIP och diabetes som jag sett, läst eller hört talas om har alltid varit typ 2 diabetes som alltid varit godartad diabetes.

Att göra försöksdjur diabetiska är enkelt och har varit en omfattande verksamhet sedan mer än 100 år i experimentell verksamhet. Jag har aldrig tidigare vågat kastat fram förslaget att göra den kombinationen. Det skulle då endast gälla de extremt sjuka AIP patienter och som önskar det.. Sannolikt skulle det bli en klar förbättring men jag vågar inte göra det.

Litteratur

1. Lithner F. Akut intermittent porfyri - en klinisk översikt. *Läkartidningen* 1979; 76: 4798-4801.
2. Lithner F, Wetterberg L. Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta med scand* 1984; 215: 271-4.
3. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1996; 240: 195-201.
4. Bjersing L, Andersson C, Lithner F. Hepatocellular carcinoma in patients from northern Sweden with acute intermittent porphyria: Morphology and mutations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1996; 5: 393-7.
5. Bjersing L, Andersson C, Lithner F. Easy detection of mutations in acute intermittent porphyria and hepatocellular-carcinoma on paraffin-embedded tissue. *J Intern Med* 1993; 234: 339-340.
6. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. Acute intermittent porphyria increases the risk of liver cancer. Early diagnosis of the cancer and varying surgery may improve the prognosis. *Läkartidningen* 1998; 95 (26-27):3043-4.
7. Lithner F, Andersson C. Screening for hepatocellular cancer. *Läkartidningen* 1999; 96: 1944, 1947.
8. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1994; 236: 169-75.
9. Andersson C, Lithner F. Risk of secondary hypertension-needs follow-up ! *Läkartidningen* 1995; 92: 1685-6.
10. Andersson C, Thunell S, Floderus Y, Forsell C, Lundin G, Anvret M, Lannfelt L, Wetterberg L, Lithner F. Diagnosis of acute intermittent porphyria in northern Sweden: an evaluation of mutation analysis and biochemical methods. *J Intern Med* 1995; 237: 301-8.
11. Blom H, Andersson C, Olovsson B-O, Lithner F et al. Assessment of autonomic nerve function in acute intermittent porphyria: A clinical study based on spectral analysis of heart rate variability". *J Intern Med.* 1996; 240: 73-9.
12. Bylesjö I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 1996; 37: 230-5.
13. Andersson C, Bylesjö I, Lithner F. Effects of diabetes mellitus on patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med.* 1999; 245: 193-97.

14. Andersson C, Lithner F. Effekter av den diabetiska metabolismen hos patienter med svår akut intermittent porfyri. *Läkartidningen* 2001.
15. Lithner F. Beneficial effect of diabetes on acute intermittent porphyria. *Diabetes Care* 2002; 25: 797-798.
16. Andersson DKG, Svärdsudd K, Tibblin G. Prevalence and incidence of diabetes in a Swedish community 1972-87. *Diabetic Med* 1991; 8: 428-34.
17. Lithner F. Could attacks of abdominal pain in cases of acute intermittent porphyria be due to intestinal angina ? *J Intern Med* 2000; 247: 407-9.
18. Lithner F. Otillfredsställande smärtbehandling vid attack av akut intermittent porfyri. *Läkartidningen* 2001; 98: 942-4.
19. Wikberg A , Andersson C, Lithner F. Signs of neuropathy in the lower legs and feet of patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med*; 2000; 248: 27-32.
20. Wikberg A, Andersson C, Lithner F. Neuropathy of the lower legs in acute intermittent porphyria. A comparison of patients with type 1 diabetes and patients with AIP. *Läkartidningen* 2001; 98: 4038-41.
21. Wikberg A, Jansson L, Lithner F. Women's experience of suffering repeated severe attacks of acute intermittent porphyria. *J Adv Nursing*. 2000; 32: 1348-55.
22. Andersson C, Floderus Y, Wikberg A, Lithner F. The W198X and R173W mutations in the porphobilinogen deaminase gene in acute intermittent porphyria have higher clinical penetrance than R167W. A population-based study. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 643-8.
23. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med* 2000; 248: 319-325.
24. Lithner F. Beneficial effect of diabetes on acute intermittent porphyria. *Diabetes Care* 2002; 23: 718-9.
25. Doss M, Verspohl F. The 'glucose effect' in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria. *Klin Wochenschr* 1981; 59: 727-35.

