

# Föreläsningar

## Diskordanta tyreoideprover knepiga fall och tolkning

Lousie J Koren Dahl

Diskordante prøvesvar kan være forårsaket av preanalytiske eller analytiske feil. Automatiske pipetteringsmaskiner er en årsak til feil svar dersom maskinen svikter og ikke suger opp nok serum. Resultatene må tolkes ut fra referanseverdier for metoden. Alder og klinisk tilstand har betydning for tolkning av svarene; barn har normalt høyere TSH og FT4 enn voksne, gravide har lavere TSH og FT4. Ved lavt T3 syndrom øker deiodase III nedbrytning av T4 til revers-T3. Amiodarone hemmer deiodase I og II og gir forhøyet FT4, lavere FT3 og forbigående forhøyet TSH. Medikamenter og fettsyrer kan hindre binding av tyroksin til bindeproteinene og gi falskt forhøyet FT4 og FT3. Høy TSH sammen med normal FT4 kan skyldes problemer med absorpsjonen av Levaxin eller interferens grunnet rheumatoid faktor, HAMA (human anti mouse antibody) eller makro-TSH.

I metoder som anvender streptavidin og biotin i reagensene er anti-kroppar mot streptavidin en hyppigere årsak til interferens enn tidligere antatt. Interferens er mye hyppigere enn hypofysære, hypotalamiske eller genetiske årsaker til diskordans i prøvesvar. Normal TSH, forhøyet FT4 og lav total T4 ses ved TBG-brist, som skyldes mutasjon i serpin 7- genen på X-kromosomet. Normal TSH, forhøyet FT4 og total T4 ses ved familiær dysalbuminemisk hypertyroksinemi som skyldes mutasjon i albumin-genet. Normal TSH sammen med forhøyet fritt og totalt T4 og T3 er typisk for mutasjon i genen for tyreoidreseptor beta og gir resistens for tyroksin. Mutasjoner i TSH-reseptor genen kan gi non-autoimmun hypo- eller hypertyreose.

## Tyreotoxikose og graviditet

Jan Calissendorff

Behandling og diagnostikk av tyreotoxikose under graviditet kan være utfordrende. Läkemedel som påvirker tyreotoxikose (ATD) og reseptorantagonister (Trak) passerer placenten og kan påvirke fostrets tyreoidfunksjon, med ulike effekter avhengende av graviditetsfas, sykdomsaktivitet og ATD-dosis. Levertoksisitet sekundært til propylthiouracil (PTU) og embryopati av både methimazol (MMI) og PTU påvirker behandlingsvalget.

Förändrad fysiologi under graviditet med ökade bindningsproteiner och stigande humant chorion gonadotropin (hCG) kan försvåra bedömning av vilken sjukdom som föreligger. Sent i normal graviditet är fria T4 ofta under nedre normalgräns.

Tyreotoxikose under graviditet ses vid pågående eller nydebuterad Graves sjukdom och vid recidiv. Subklinisk hypertyreos har inte rapporterats ha negativ påverkan på graviditet. Behandling med ATD kan ibland avslutas om den pågått minst 6 månader och Trak är negativ. Vid fortsatt medicinering bör PTU väljas.

Obehandlade eller otillräckligt behandlade gravida riskerar missfall, hypertoni, placentaavlossning, fosterdöd och hjärtsvikt. Dessa minskar avsevärt med adekvat behandling.

Vid överbehandling med ATD riskeras fetal hypertyreos. Risk för fetal hypertyreos

finns vid otillräckligt behandlad Graves sjukdom, och hos gravida kvinnor som tidigare behandlats med radiojod eller kirurgi. Fritt T4 bör vid behandling med ATD ligga vid övre normalområdet.

Gravida kvinnor med tyreotoxikos bör skötas tillsammans med specialistmödravård. Vid v 20 ska fetalt ultraljud genomgöras för att övervaka fostertyreoidea om Trak är > 3 normalnivån, och tidigare om tyreotoxikosen är okontrollerad. Fetal struma är tecken på att fostret utvecklats hypo- eller hypertyreos. Fetal tyreotoxikos kännetecknas av ökad vaskularitet i fostertyreoidea, takykardi och ökad benmognad. Fetal hypotyreos kännetecknas av perifert blodflöde i fosterstruma och försenad benålder.

## **GH rubbningar - Akromegali och GH-brist**

*Gudmundur Johannsson*

Tillväxthormon (GH) är ett kraftfullt metabolt hormon som verkar direkt eller indirekt genom IGF-I. Välkända effekterna är lipolys, protein anabolism, natrium- och vattensparande effekter, minskad insulinkänslighet och effekter på lipidmetabolism. GHs effekter på skelett samt kardiovaskulära effekter är välkända men effekter på hjärna är mindre väl studerade.

GHs sekretionen är pulsativ och kontrolleras av ett klassiskt feed-back system där IGF-I utövar en negativ effekt. GH sekretionen ökar vid fasta och fysiskt aktivitet men minskar efter måltid. GH sekretionen är lägre hos äldre samt individer med fetma, främst bukfetma.

Vid uttalade rubbningar i GH sekretionen förväntas konsekvenser relaterade till ovanstående effekter ses. Akromegali är oftast orsakad av ett GH producerande hypofysadenom med ökad GH sekretion som har ett mer konstant sekretionsmönster samt förhöjd serum IGF-I. Kliniska fynd och konsekvenser av akromegali är välkända sedan länge och behandling avser att normalisera den ökade GH sekretionen samt serum IGF-I. Behandling är i första hand kirurgisk men många patienter kan även behöva medicinsk behandling. Framgångsrik behandling är relaterat till en normalisering av dessa patienter ökade dödlighet.

GH-brist hos vuxna uppkommer oftast till följd av en hypofyssjukdom ss. hypofysadenom. GH-brist förekommer sällan som en isolerad brist vid hypofyssvikt hos vuxna. Konsekvenser av obehandlad GH-brist hos vuxna med hypofyssvikt är ökad fettmassa med central utbredning, minskad muskelmassa, nedsatt bentäthet, ökade LDL-kolesterol samt nedsatt livskvalitet. Många av dessa avvikelser blir bättre eller normaliseras vid ersättning med GH men om GH behandling kan normalisera den ökade dödligheten förenlig med hypofyssvikt är ej till fullo visat.

Primär målsättning är att diskutera diagnostik och behandlingsalternativ för vuxna patienter med akromegali och GH-brist utifrån tillgängliga rekommendationer.

## **Endokrinologiska konsekvenser av anorexia nervosa**

*Pär Wanby*

Anorexia nervosa (AN) är en allvarlig ätstörning som huvudsakligen drabbar unga kvinnor och som karaktäriseras av självsvält, uttalad viktnedgång, viktfobi, störd kroppsuppfattning och vanligen även av amenorré. Livstidsprevalensen för kvinnor är 1.7 % och mortaliteten är hög med minst en 6-faldig överdödlighet.

Etiologin vid AN är oklar, men det finns en stark hereditär komponent. Vid AN, liksom vid annan kronisk svält, uppstår en rad endokrina förändringar, bl a GH-resistens, sköldkörtelpåverkan, relativ hyperkortisolemi samt hypotalamisk amenorré. Vanligen

ses även en påverkan på aptitreglerande hormoner som leptin, insulin, ghrelin och NPY. Under evolutionen har det sannolikt varit viktigt att tåla svält och många av de hormonella förändringarna är funktionella och representerar adaptiva svar på långvarig svält i syfte att bevara kroppens energitillgång. En allvarlig endokrinologisk konsekvens är dock påverkan på benvävnad. En stor andel individer med AN drabbas av försämrad bentäthet med nedsatt mikroarkitektur. Förändringarna uppkommer tidigt i sjukdomsförloppet och de är vid viktuppgång bara delvis reversibla. Patienter har i långtids-uppföljningar 2-3 gånger ökad frakturbenägenhet. Viktuppgång med återkomst av menstruationen verkar gynnsamt, medan P-piller inte förbättrar bentätheten hos denna patientgrupp. Etablerad profylaktisk behandling saknas, men transdermalt östrogen och rekombinant IGF-1 förefaller lovande.

Refeeding- eller återuppfödningssyndromet är potentiellt livshotande och uppstår vid för snabb upptrappning av kaloritillförseln, främst kolhydrater, efter en svältperiod. Tillståndet saknar enhetlig definition, men innefattar elektrolytrubbningar, fra hypofosfatemi, i kombination med kliniska symptom såsom hjärt- och respirationssvikt. Med stor försiktighet vid tillförsel av kalorier och vätska samt frikostighet vid substitution med fosfat och tiamin kan dock refeedingsyndromet undvikas.

## Primary Aldosteronism (PA) – Diagnosis and Management

*William F. Young Jr*

**Case Detection.** All patients with hypertension should be tested for PA at least once. Case detection can be completed by measuring a morning plasma aldosterone concentration (PAC) and plasma renin activity (PRA) while the patient is taking antihypertensive drugs. Two key points: 1) PRA is suppressed to  $<1.0$  ng/mL/hr in almost all patients with PA, regardless of medications (including MR antagonists (eg, spironolactone or eplerenone). A PAC  $>10$  ng/dL ( $>277$  pmol/L) and PRA  $<1.0$  ng/mL/hr is a positive case detection test.

**Confirmatory Testing.** At Mayo Clinic, we perform aldosterone suppression testing with orally administered sodium chloride and measurement of 24-h urinary aldosterone and sodium. In the patient with PRA  $<1$  ng/mL/hr, and when the 24-h urinary sodium is  $>200$  mEq, a 24-hr urinary aldosterone of  $>12$  mcg ( $>33$  nmol/d) confirms PA. Confirmatory testing is not needed in the subset of patients with spontaneous hypokalemia and a high PAC (eg,  $>20$  ng/dL;  $>555$  pmol/L) and low PRA (eg,  $<1.0$  ng/mL/hr)—there is no other diagnosis except PA to explain these findings.

**Subtype Studies.** Aldosterone-producing adenoma (APA) is found in approximately 35% of cases and bilateral idiopathic hyperaldosteronism (IHA) in approximately 60% of cases. Adrenal CT is not accurate in distinguishing between APA and IHA. Therefore, AVS is essential to direct appropriate therapy in most patients with PA who seek a surgical cure.

**Treatment.** The cause of the PA helps to determine the appropriate treatment. Excessive secretion of aldosterone is associated with increased risk of cardiovascular disease, chronic kidney disease, and decreased quality of life. Therefore, normalization of circulating aldosterone with surgery or mineralocorticoid receptor blockade should be part of the management plan for all patients with PA.

## Osteoporos - att välja rätt behandling, hur följa upp och när avsluta?

*Anna Ramnemark*

Osteoporos (benskörhet) är en folksjukdom. Hälften av alla kvinnor och en fjärdedel av alla män i Sverige kommer att drabbas av en fraktur relaterad till benskörhet. Årligen inträffar 70 000 osteoporosfrakturer vilka medför ett betydande lidande, funktionsnedsättning, ökad dödlighet samt stora kostnader.

Socialstyrelsen presenterade 2012 nationella riktlinjer för osteoporos men trots dessa är sjukdomen fortfarande gravt underdiagnostiserad och underbehandlad. Endast kring 20% av patienter med fraktur får sekundärprofylax med läkemedel, trots att effektiva och billiga läkemedel finns. För att öka denna andel rekommenderas frakturkedjor, ett strukturerat arbetssätt för att säkerställa att patienterna identifieras, bedöms och blir behandlade.

Vårdens dåliga resultat beror till del på att "osteoporos är en endokrin sjukdom som får ortopediska konsekvenser ofta hos geriatriska patienter för vilka primärvården ansvarar". Patienterna hamnar alltså "mellan stolarna" då ingen specialitet har helhetsansvaret. Ofta saknas också medicinsk kompetens och rutiner för ett systematiskt arbetssätt. Patienter upplever att diagnosen förringas av hälso-och sjukvården, att de får otillräcklig, felaktig eller motstridig information vilket försvårar deras ställningstagande till olika behandlingar och att de lämnas att själva ta ansvar för sitt tillstånd.

Vid denna föreläsning får Du veta hur frakturpatienter skall utredas och behandlas, vilka läkemedel som finns mot benskörhet, hur de används och hur de skall följas upp samt om och när man skall avsluta läkemedelsbehandling mot benskörhet.

Anna Ramnemark, specialistläkare vid Medicincentrum Umeå och har många års erfarenhet av osteoporospatienter, varit ansvarig för lokala terapirekommendationer och deltar för närvarande som medicinsk expert vid både Läkemedelsverkets och Socialstyrelsens pågående arbete kring osteoporos.

## **Patienters upplevelse av sexualitet vid hypofyssvikt**

*Jenny Tiberg Persson*

Enligt WHO:s definition är sexualitet en integrerad del av människans personlighet. Den är ett grundbehov och en aspekt av att vara mänsklig som inte kan särskiljas från andra livsaspekter. Hypogonadism påverkar sexualiteten både hos män och kvinnor. Den fysiska påverkan och behandling är väl studerat framförallt hos män. Upplevelsen av en förändrad sexualitet är inte studerad. I vår studie intervjuades patienter om hur sjukdomen påverkat sexualiteten samt patientens upplevelse av hur sjukvården tar hand om frågor runt sexualitet.

## **Blodtryck – vid vilken gräns skall vi behandla och med vad?**

*Bo Carlberg*

Senaste året har det publicerats två nya riktlinjer om behandling av högt blodtryckt som har orsakat diskussioner. De nordamerikanska riktlinjerna (från American Heart Association/American College of Cardiology m fl.) har infört en ny definition av hypertoni -  $\geq 130/80$  mmHg och rekommenderar intensifierad behandling för många grupper av individer. Nya Europeiska riktlinjer (från European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) har behållit tidigare hypertonidefinition ( $\geq 140/90$  mmHg) men har infört liknande lägre behandlingsmål som de nordamerikanska.

Vid behandling av högt blodtryck hos patienter med diabetes varierar blodtrycksmålen mellan olika länders och specialistföreningars riktlinjer.

Den evidens man använt för att ta fram de olika riktlinjerna påverkar de slutsatser man kommit fram till. Vi har i Umeå de senaste åren genomfört systematiska översikter / metaanalyser som undersökt effekten av blodtryckssänkande behandling vid olika blodtrycksnivåer. Vi har inte funnit stöd för att sänka behandlingsmålen för blodtrycket vid okomplicerad hypertoni eller vid T2DM. Bakgrunden till varför våra fynd skiljer sig från



de slutsatser som dragits i de nordamerikanska och europeiska riktlinjerna kommer att presenteras och diskuteras under föreläsningen.

Bakgrunden till rekommendationer för val av läkemedel vid behandling av högt blodtryck kommer också att presenteras.

## **A novel reclassification of type 2 diabetes – steps towards precision medicine**

*Leif Groop*

During the past 100 years we have been diagnosing diabetes by measuring only one metabolite, glucose. During the same time the prevalence of diabetes in Europe has increased from less than 1% to more than 7-8% and much more in other parts of the world. Today >90% of all diabetic patients are considered to have T2D. While the phenotype of T1D and T2D way back were quite distinct, early-onset lean insulin-deficient patients vs. obese adult-onset patients, the situation today with the explosion of T2D is more complex. Do they all have the classical characteristic form of T2D? From clinical experience this is likely not the case, therefore a refined classification could provide a powerful tool individualize treatment regimens and identify individuals with increased risk of complications already at diagnosis.

To address this we applied a data-driven cluster analysis in > 20,000 mostly newly diagnosed diabetic patients from 4 Nordic cohorts using six variables (GAD-auto antibodies, age at diagnosis, BMI, HbA1c, HOMA2-B and HOMA2-IR), and related to health registries (Ahlqvist E et al. Lancet Diabetes & Endocrinology 2018). We thereby identified 5 replicable clusters of diabetes patients, with significantly different patient characteristics and risk of diabetic complications. Particularly, individuals in the most insulin-resistant cluster 3 had significantly higher risk of diabetic kidney disease, but had been prescribed similar diabetes treatment compared to the less susceptible individuals in clusters 4 and 5. The insulin deficient cluster 2 had the highest risk of retinopathy. In support of the clustering, genetic associations to the clusters differed from those seen in traditional T2D.

This new sub-classification may help to tailor and target early treatment to patients who would benefit most, thereby representing a first step towards precision medicine in diabetes.

## **The Discovery of Glucocorticoid Therapy**

*William F. Young Jr*

The history of endocrinology uniquely informs us on how we got to where we are today; it gives us insights on how to make advances in basic science and improve patient care. The story of the discovery of glucocorticoid therapy originated at Mayo Clinic. Having been on staff at Mayo Clinic for 35 years, it is a story that is very familiar to me and one that I have been able to expand upon based on archival research. I have uncovered information and insights that have not been previously published or shared. Some of this story, although told 70 years ago, is unfamiliar to the current generations of endocrine scientists and clinical endocrinologists. It is a story of discovery science, clinical intuition, persistence, teamwork, patient volunteerism and sacrifice, hopes, and dreams.

My hope is that this story will remind us of our endocrine heritage and give us an opportunity to recognize the unlimited potential for discovery research and clinical investigation that is taking place in research laboratories and clinical endocrine centers

across the globe. I hope that the answers will be found for questions rarely considered or asked. For example: 1) How can a box of breakfast cereal lead to the development of a class of endocrine pharmaceuticals that are used today more often than any other medication drug class?; 2) Who said: "I want to grow a great big oak tree; I am not interested in a bunch of blackberry bushes."?; 3) What was the US National Research Council number 1 priority for the war effort in 1941?; 4) What role did pregnancy and jaundice play in the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1950?; 5) What happened to the first patient with rheumatoid arthritis to be treated with cortisone? These are but a few of the questions that will be answered during this presentation.

## **New approaches in the differential diagnosis of diabetes insipidus**

*Mirjam Christ-Crain*

After exclusion of osmotic diuresis the differential diagnosis of «polyuria polydipsia syndrome» primarily includes three etiologies: Central diabetes insipidus with a lack of the hormone Arginine Vasopressin (AVP); nephrogenic diabetes insipidus with a renal resistance to AVP; and primary polydipsia. The differentiation of these three etiologies is crucial since treatment differs and wrong treatment can lead to dangerous complications.

Since decades the gold standard for differential diagnosis has been the classical water deprivation test. Thereby, urinary osmolality is measured after osmotic stimulation (i.e. prolonged thirsting) as well as after exogenous Desmopressin injection. Unfortunately, its interpretation can be difficult leading to a diagnostic accuracy of only around 70%. In the 80ies, direct measurement of AVP after osmotic stimulation has been propagated, but despite initial promising results never entered clinical routine, mainly due to technical difficulties in AVP measurement.

Copeptin derives from the same precursor peptide as AVP and plasma concentrations of copeptin and AVP in relation to osmolality are highly correlated. In contrast to AVP copeptin is stable in plasma and can be easily measured with a sandwich immunoassay.

For this reason, copeptin emerged as a promising marker for the differential diagnosis of diabetes insipidus. In the absence of fluid deprivation, baseline copeptin levels >20pmol/L identify patients with nephrogenic diabetes insipidus. Conversely, copeptin levels measured upon osmotic stimulation with hypertonic saline differentiate primary polydipsia from partial central diabetes insipidus with a high diagnostic accuracy and with clear superiority compared to the classical water deprivation test. Therefore, copeptin after hypertonic saline infusion could replace the water deprivation test as future test in the differentiation of hypotonic polyuria.

## **Turners syndrom ur ett livstidsperspektiv**

*Kerstin Landin*

Turners syndrom (TS) är den vanligaste kromosomavvikelsen hos kvinnor, 1/2500 levande födda flickor/år. Knappt hälften har monosomi, 45,X där den ena kvinnliga könskromosomen saknas helt. Övriga har mosaik 45,X/46,XX, deletion, iso-, ring- eller y-fragment. Fenotypen varierar. De med monosomi diagnostiseras vanligen i barnaåren med stigmata som medfödda hjärtfel, halsveck, hand/fotödem, m.m. Ofta noteras otiter, avstannad längdtillväxt i skolåldern resp utebliven pubertet. De med mosaik och tämligen normal fenotyp kan gå odiagnostiserade upp i vuxen ålder. Hypotyreoos, hörselnedsättning redan i 20-30 årsåldern, infertilitet etc. kan leda till diagnos. Det är viktigt att misstänka TS vid ovanstående tecken och beställa karyotyp, gärna

FISH-analys, för att bekräfta diagnosen. Risken för aortadissektion, redan i ung ålder och oavsett karyotyp, är stor vid TS. En noggrann hjärt-kärlutredning är viktig. Medfödda hjärt-kärlavvikelser samt aortadilatation ökar risken för dissektion.

Vid diagnos ska ultraljud (UCG) över hjärtat och aorta göras med frågeställning bikuspid aortaklaff, koarktatio och aortans vidd i relation till kroppsytta efterfrågas, längd och vikt anges. EKG. Om svårvisualiserad aortaklaff bör magnetresonansundersökning (MR) hjärta/aorta göras. Blodtryck. Ultraljud av urinvägar rekommenderas då anomalier kan förekomma. Barnendokrinologerna utreder och behandlar vanligen med tillväxthormon för kortvuxenhet samt inducerar puberteten. Vid överföring till vuxenendokrinologisk mottagning tas fritt T4, TSH, TPO då drygt 30% utvecklar hypotyreoos, FSH, LH, prolaktin, Hb, kalcium, elektrolyt- och leverstatus, B12, folat, antikroppar avs. celiaki, blodfetter, glukos, längd, vikt. Cirka 50% kan ha förhöjda transaminaser och gamma-GT vilka oftast reverseras vid lipidsänkning och viktreduktion. Benmätning med DXA. Audiometri. Gynekologkontakt för kontroll och lämplig östrogensättning. Ev. remiss till GUCH-mottagning om hjärt-kärlanomali. Årligen kollas vikt och tyroideaprover samt receptförnyelse av östrogen via gynekolog. Riktad undersökning, psykosocialt stöd och livsstilsråd vid behov. Var 5:e år görs UCG, EKG, audiometri, DXA hos de över 40 års ålder, glesare hos de yngre. Längd, vikt, fritt T4, TSH, TPO, lipider, glukos, kalcium, elektrolyt- och leverstatus, B12, folat kollas

Inför graviditetsinduktion: Noggrann hjärtundersökning med UCG och MR före graviditet. Om avvikelse avrådes från graviditet. Om graviditet, bör aortavidden mätas var 2-3:e graviditetsmånad. Hormonensättning med östrogen rekommenderas livslångt, bentspecifik behandling som i befolkningen i övrigt och blodtrycksmål helst lägre än generella rekommendationer. Differentialdiagnoser är hypotyreoos, hypofysinsufficiens, hyperprolaktinemi, prematur ovariell svikt, malabsorption, celiaki.

Det nationella vårdprogrammet finns på [www.internetmedicin.se](http://www.internetmedicin.se) under Turners syndrom och internationellt i JCEM 2001;86:3061-9, JCEM 2007;92(1):10-25, EJE 2017;177(3):G1-G70 som till stor del baseras på våra svenska data med över 20 års uppföljning av kvinnor med TS.

## Hypofyssjukdomar och mortalitet

*Daniel S. Olsson*

Tumörsjukdomar i hypofysen består av ett brett panorama av sjukdomar. Allt från små icke hormonproducerande adenom med få kliniska symtom till stora kraniofaryngiom som ofta orsakar svåra och handikappande symtom. Dock är många av dessa sjukdomar relativt ovanliga vilket gör dem svåra att studera. Emellertid har vi i Sverige en unik möjlighet att kunna studera dessa sjukdomar i våra nationella hälso- och sjukvårdsregister. Dessa register har en lång uppföljningstid i och med att de startades för flera decennier sedan och har dessutom en god täckningsgrad och kvalitet. Registerna har givit oss möjligheten att kunna studera mortaliteten hos patienter med icke hormonproducerande hypofysadenom, akromegali, Cushings sjukdom eller kraniofaryngiom i landsomspännande kohorter. Generellt har vi funnit att kvinnor oftast har en högre mortalitet jämfört med män samt att yngre ålder vid diagnos är en riskfaktor. Föreläsningen kommer att beskriva mortaliteten hos dessa patienter i Sverige men också kommentera dessa resultat utifrån en internationell kontext. Dessutom kommer föreläsningen belysa den hormonella ersättningsbehandlingens effekt på mortaliteten hos patienter med icke hormonproducerande hypofysadenom.

## Porfyri – Fordomtida, Nutida, Framtida

*Christer Andersson*

Ni kommer med på en resa om kunskapsutvecklingen de senaste 90 åren gällande akut intermittent porfyri. Jag har lärt känna de stora pionjärerna inom porfyri och följt forskning och klinik. Lappmarksdoktorn Einar Wallquist fastställde 1935 att sjukdomen var ärftlig. Jan Waldenströms avhandling, Studien över Porphyrie, 1937 var ett stort genombrott. Han beskrev kliniskt 103 fall och hade utarbetat den första lab-metoden för diagnostik. Han kallade sjukdomen för "den lille imitatören". Porfyrikerna var missförstådda - en vanlig diagnos var Hysteri. Mortaliteten vid attacker sjönk från dåvarande 50% till nuvarande närmast obefintlig mortalitet. Denna utveckling kom sedan Waldenström påvisat att sjukdomsattackerna uppkom genom samverkan av arv och miljö, samt genom användning av moderna behandlingsmetoder. Porfyri var bl.a. en farmakogen sjukdom. Han präntade också namnet akut intermittent porfyri. Behandlingens utveckling från Wallquists ordination "en knivsudd bikarbonat dagligen" - till prevention av utlösande orsaker - till glukosinfusion - till Hemarginat - till levertransplantation - till olika genterapier diskuteras och ni blir uppdaterade. När skall vi misstänka porfyri, hur ser kliniken ut idag och hur ser diagnostiken ut nu? Kunskap om sena komplikationer vid porfyri såsom levercancer avhandlas liksom levercancerscreening.

Målet är att förstå att patienten har porfyri, ge adekvat information, utredning, behandling och uppföljning och därmed att undvika en missförstådd patient!

## Varför svarar inte alla prolaktinom och sommatotropinom (akromegali) på läkemedelsbehandling?

*Pia Burman*

Dopaminresistens vid behandling av prolaktinom har definierats som utebliven normalisering av prolaktinnivåer vid behandling med kabergolin 3.5 mg/vecka samt <50% minskning av tumörvolymen. "Resistens" förekommer i cirka 10% och är vanligare hos män. De resistenta tumörerna är vanligen makroprolaktinom, ofta invasivt växande, och uttrycker färre D2 receptorer på cellytan. Östrogen stimulerar syntes och insöndring av prolaktin och motverkar effekten av dopamin. Selektiva östrogenreceptor-modulerare och aromatashämmare har haft viss effekt i ett fåtal fall av dopaminresistenta prolaktinom.

Ett klenst svar på behandling med somatostatin analoger, "resistens", vid akromegali ses oftast hos patienter med "sparsely granulated" GH-adenom. Andra tumörkaraktäriska är lågt uttryck av E-cadherin, högt Ki-67 index, AIP mutation, och ung ålder hos patienten. Komplet biokemisk resistens är ovanligt. Orsaken till resistens är till stora delar okänd, Mutation i somatostatin genen samt en enstaka rapport om antikroppar mot oktreotid har beskrivits. Trots ett högt uttryck av somatostatin 2 receptor kan vissa tumörer svara dåligt på oktreotid/ lanreotid (somatostatin analoger med hög affinitet till sst2 receptorer).

Fall som illustrerar "resistens" vid behandling av prolaktinom och GH-producerande tumörer kommer att presenteras.