

GENEN FÖR ÄRFTLIG PANKREATIT FUNNEN

Man har funnit genen som i muterad form ger upphov till den ovanliga sjukdomen hereditär pankreatit. Kunskapen ger bland annat möjligheter att behandla symtomen, säkerställa ärftlighetsgången, pröva profylax och övervaka en riskgrupp för pankreascancer.

Medan akut och kronisk pankreatit är vanligt förekommande sjukdomar är den hereditära varianten förhållandevis sällsynt. Trots det har den kommit i blickfånget under den senaste tiden eftersom man påvisat dess etiologi. Genom denna upptäckt kan dels denna specifika form av återkommande pankreatiter sannolikt på sikt botas, dels en fördjupad kunskap om andra sjukdomars patogenes erhållas. Av särskilt intresse är också att det rapporterats en kraftig översjuklighet i pankreascancer för patientgruppen [1-2], vilket innebär att det finns en väl definierad riskgrupp att följa för denna svårbotade cancerform. Det fanns således flera goda skäl till att man i Pittsburgh den 5-6 april 1997 anordnade »First International Symposium on Hereditary Pancreatitis».

Hereditär pankreatit är en autosomalt dominant sjukdom med penetrans på 80 procent. Mer än 100 familjer med ärftlig pankreatit har rapporterats sedan sjukdomen först beskrevs 1952, därav ett flertal från Sverige [3]. Mayo-kliniken i Minnesota har varit ledande i den epidemiologiska kartläggningen och har idag ett eget register omfattande 27 olika familjer med sammanlagt 166 personer med hereditär pankreatit. De återkommande attackerna av akut pankreatit startar vanligen före 10 års ålder, 50 procent före 5 års ålder [4], och leder ofta till kronisk

pankreatit med förkalkningar, diabetes etc [2]. Svår akut pankreatit är sällsynt i patientgruppen, och även om smärtan kan vara svår går symtomen oftast snabbt spontant i regress. På individnivå kan den hereditära formen inte skiljas från alkohol- eller gallstensutlöst eller idiopatisk akut, recidiverande pankreatit. Varje sjukdomsattack ser likadan ut, och radiologiskt och histopatologiskt är alla formerna likartade. Några markörer för sjukdomen, utöver åldern, har tidigare inte funnits.

Mutation på kromosom 7

Skadan på kromosomerna som leder till hereditär pankreatit är numera väl känd och kan enkelt beskrivas som en skada på genen för katodalt trypsinogen. Det finns åtminstone åtta gener eller »pseudogener» som kodar för trypsinogen. De är lokaliserade till kromosom 7q35, som ligger inom den kromosomdel som benämns TCR-beta (genkomplexet för T-cellreceptorns betakedja) [5]. Byte av en enda nukleotid (G→A) i den tredje exonen för katodalt trypsinogen ger ett byte av arginin mot histidin på platsen för aminosyra 117 (numrering egentligen avsedd för kymotrypsin), vilket eliminerar ett trypsin-känsligt hydrolysställe i den kedja som binder samman de två globulära delarna av trypsinmolekylen [4]. Då Whitcomb och medarbetare publicerade sina resultat [4] hade samtliga 42 undersökta individer med hereditär pankreatit exakt denna mutation, men ingen av 140 individer utan sjukdomen. Många av de drabbade hade ett genetiskt nära släktskap som de inte själva kände till. Sammantaget talar undersökningarna för att mutationerna funnits i minst åtta generationer, men att det också finns minst två olika släkter med exakt samma mutation.

Mutationen tycks inte primärt påverka trypsinogenets tertiära struktur, utan enbart funktionen i samband med överstimulering. Man har antagit att om trypsin aktiveras prematurt i pankreas så skall normalt trypsinet, och kanske även överflödigt trypsinogen, hydrolyseras vid aminosyra 117 av aktivt trypsin eller trypsinliknande enzymer. Detta leder till en reduktion av de svavel-

bryggor som binder samman globulerna och därigenom en separation av de båda trypsinokedjorna, vilket leder till bestående inaktivering av trypsinet [6]. Vid kromosomskadan vid hereditär pankreatit kan denna inaktiveringsmekanism inte ske, vilket kan tänkas leda till en ökad känslighet för överstimulering av pankreas.

Ökad risk för pankreascancer

I en ännu opublicerad internationell studie av Lowenfels (Department of Surgery, New York Medical College, Valhalla, New York) och medarbetare har 125 män och 121 kvinnor med debut av akut pankreatit vid 13 ± 12 års ålder och med en uppföljningstid av genomsnittligt 15 år visats ha en 53 gånger ökad risk att få pankreascancer (95-procentigt konfidensintervall 23-105). Däremot förelåg inte någon ökad risk för andra cancerformer. Det kan beräknas att de drabbade individerna vid 70 års ålder har 40 procents risk att ha utvecklat pankreascancer (konfidensintervall 9-71), men att den genomsnittliga tiden från debut av pankreatitsymtom till manifest cancer är ca 40 år. Detta talar för att det är inflammationen i sig som leder till cancerutvecklingen, och inte den underliggande genetiska defekten.

Det kan också påpekas att Lowenfels sedan 1995 leder ett internationellt register för patienter med hereditär pankreatit, vilket förhoppningsvis kan leda till en snabbare lösning av de medicinska frågor som återstår kring hereditär pankreatit. Även svenska läkare är välkomna att tillföra registret patienter.

Forskningens mål är naturligtvis att på basis av vetenskapliga resultat kunna erbjuda bot. Ett flertal farmakologiska terapier är idag teoretiskt tänkbara: trypsininhibitorer, långverkande somatostatinanaloger, prostaglandinhämmare, bensodiazepiner, PAF-hämmare och steroidhormoner, men ingen kan idag på klinisk grund rekommenderas för rutinbruk.

Kirurgi som profylaktisk metod mot cancerrisken kan knappast rekommenderas, men förhoppningsvis kan risk-

Författare

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG

kirurgiska kliniken, Universitets-sjukhuset, Lund.

gruppen följas med allt bättre markörer för cancerutveckling.

Referenser

1. Bartholomew LG, Gross JB, Comfort MW. Carcinoma of the pancreas associated with chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1958; 35: 473-7.
2. Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 743-52.
3. Comfort M, Steinberg A. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63.
4. Whitcombe DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
5. Rowen L, Koop BF, Hood L. The complete 685-kilobase DNA sequence of the human beta T cell receptor locus. *Science* 1996; 272: 1755-62.
6. Higaki JN, Light A. Independent refolding of domains in the pancreatic serine proteinases. *J Biol Chem* 1986; 261: 1606-9.

Biverkningsnytt

Ett år med kikhoste vaccinn

Efter det första årets användning av kikhostevacciner har de spontana biverkningsrapporter som inkommit analyserats och rapporteras i Information från Läkemedelsverket nr 4/97. Bland biverkningarna finns feberreaktioner och »hypotonic hyporesponsive episodes».

I januari 1996 godkände Läkemedelsverket två nya vacciner mot kikhosta, difteri och stelkramp: Infanrix vars kikhostevaccin består av komponenterna PT, FHA och pertaktin, och Di-Te-Kik, som innehåller endast PT. Barnen erhåller tre doser vid tre, fem och tolv månaders ålder.

HHE-reaktioner

Under 1996, dvs under introduktionsåret, erhöLL Läkemedelsverket 89 biverkningsrapporter beträffande Infanrix. Dessa innehöll 119 biverkningsdiagnoser där ett samband bedömdes som troligt. Av de 52 allmänna symtomen är 25 feberreaktioner och 18 s k HHE-reaktioner. HHE (Hypotonic Hyporesponsive Episode) inträffar vanligen under första dygnet efter vaccinationen. Barnet blir plötsligt blekt, slappt och okontaktbart. Tillståndet kan vara under några minuter till timmar. Den bakomliggande mekanismen är okänd. Man hyste länge hopp om att de nya moderna komponentvaccinerna inte skulle medföra risk för HHE, och inget fall av HHE hade rapporterats för Infanrix i den italienska studie som bland annat låg till grund för godkännandet.

Som nu bekräftas i spontanrapporter och som redan hade uppmärksammats, bland annat i de svenska kikhostevaccinprövningarna där andra komponentvacciner prövats, är detta inte fallet. Tillståndet anses inte medföra några men, men en uppföljningsstudie pågår genom Smittskyddsinstitutets försorg för att säkrare data över längre tid ska kunna erhållas. Även om HHE är ofarligt, är HHE-reaktionen för den drabbade familjen en mycket obehaglig upplevelse. Samtliga rapporterade fall har inträffat i anslutning till första injektionen.

Andra biverkningar som anmälts under 1996 är lokalreaktioner i 18 fall, exantem i fem och urtikaria i ett. Tjugo barn har reagerat med ihållande gråt och fyra har blivit oroliga. Dessa senare betecknas som »psykiska biverkningar»

och anses utgöra reaktion på smärta. Fyra barn har rapporterats få feberkramper och två muskulär hypotoni efter vaccinationen. När det gäller rena lokalreaktioner kan dessa tillskrivas Infanrix. Däremot är det givetvis svårt att med säkerhet uttala sig om allmänna symtom, eftersom barnen samtidigt vaccinerats mot haemophilus influenzae B-infektion och polio.

Feber

Vaccin mot pertussis, som är ett rent kikhostevaccin, avsett för barn som redan fått DT-vaccin, godkändes likaså under våren 1996. Det innehåller samma kikhostevaccin som Infanrix. Något förvånande är antalet rapporter för detta vaccin större än för Infanrix. Ca 140 000 doser har expedierats, enligt uppgift från SBL Vaccin AB. Vaccinet ges vanligen inte tillsammans med andra vacciner till skillnad från Infanrix.

Under 1996 inkom 101 rapporter, där 134 biverkningar bedömdes som troligen orsakade av vaccinet. I endast ett fåtal fall har andra vacciner givits samtidigt. Bland de allmänna symtomen dominerar feber i 44 fall. Ett fall av kollapsliknande tillstånd finns rapporterat, liksom en attack av frånvaro och två fall med somnolens; 36 fall av lokala hudreaktioner har anmälts, liksom åtta fall av urtikaria. Ihållande gråt finns rapporterat i tre fall och oro i två.

Beträffande de vacciner som används i Göteborgsområdet, Di-Te-Kik och det nyligen godkända Kikhostevaccin »SSI» finns inga spontana biverkningsrapporter. Dessa vacciner används i den stora s k massvaccinationsstudie som fortfarande pågår, och från den finns inga allvarliga kontraindicerande reaktioner anmälda. Lokala reaktioner förekommer och ökar i antal och intensitet med antalet injektioner. Biverkningsmönstret beträffande dessa vacciner ser således ut att vara gynnsamt, men ytterligare erfarenhet behövs innan man vågar göra en säker bedömning om att t ex HHE inte skulle förekomma.

Läkemedelsverket uppmanar till fortsatt skärpt uppmärksamhet och rapportering beträffande misstänkta biverkningar för alla godkända kikhostevacciner. Det är viktigt att journalföringen beträffande vilket vaccin som används är noggrann, så att rätt vaccin kan anges i biverkningsanmälan. Kravet ökar ju fler vacciner som kommer ut på marknaden. Detsamma är fallet vid eventuella framtida byten av vaccin inom ett område. •