

Genetiskt genombrott 2: NOD2-genen och Crohns sjukdom

II Två veckor efter det att Nature den 31 maj publicerat två artiklar om ett samband mellan mutationer i NOD2-genen på kromosom 16 och uppkomsten av Crohns sjukdom (se Läkartidningen 2001;98:2795) kommer en studie i Lancet med liknande resultat.

NOD2-genen kodar för ett protein med 1 013 aminosyror som uttrycks i monocytter. Det aktiverar nuclear factor κ B, NF- κ B, och reglerar apoptos. En leukinrik domän av proteinet binder bakteriella lipopolysackarider och proteinet fungerar som en intracellulär receptor för dessa. Den leukinrika domänen behövs för en bevarad funktion med framför allt hämning av aktiverad NF- κ B.

En »frameshift«-mutation (3020insC) leder till att proteinet förlorar 33 aminosyror med förändrad konfiguration och minskad hämning av NF- κ B-systemet som följd. Sambandet mellan denna mutation och Crohns sjukdom påvisades i de två Nature-artiklarna.

I det aktuella tysk-engelska arbetet jämfördes förekomsten av 3020insC-mutationen hos 881 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom från 678 familjer samt hos 272 kontroller. Man påvisade vid Crohns sjukdom, men inte vid ulcerös kolit, en ökad förekomst samt i associationsstudier en ökad transmission av denna mutation inom familjer. En relativ riskökning för Crohns sjukdom på 2,6 gånger förelåg vid heterozygoti och på 42 gånger vid homozygoti.

Studien bekräftar de tidigare resultaten av ett samband mellan mutationer i NOD2-genen och uppkomsten av Crohns sjukdom. De hittills beskrivna mutationerna kan påvisas hos 20–30 procent av patienterna. Det är sannolikt att ytterligare mutationer i NOD2-genen av betydelse för Crohns sjukdom finns, liksom förekomsten av andra »IBD-gener«.

De aktuella fynden väcker flera frågor. Av stort intresse blir att kartlägga

om olika mutationer motsvaras av skillnader i sjukdomens fenotyp som t ex lokalisation och förlopp samt om svaret på medicinsk behandling eller behov av operationer kan förutspås utifrån genetiska data.

Förhoppningar kan också knytas till att strategier som syftar till att normalisera genfunktionen kan bli en terapeutisk möjlighet. Även etiskt känsliga områden som genetisk screening och försäkringsvillkor kommer säkerligen att aktualiseras.

Sven Almer

Sven.Almer@lio.se

Hampe J, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet 2001;357:1925-8

Allvarlig maternell morbiditet känsligare mått på obstetrisk vård än maternell mortalitet

II Tidigare har maternell mortalitet använts som ett kvalitetsmått på obstetrisk vård. I västvärlden är maternella dödsfall numera mycket sällsynta. Allvarlig maternell morbiditet har därför föreslagits som ett alternativ. Tidigare studier inom detta område har antingen varit små, retrospektiva eller sjukhusbaserade och nyttjat olika definitioner av maternell morbiditet.

Den här studien är en populationsbaserad fall-kontrollstudie, och klara definitioner på maternell morbiditet har angetts. Incidens av allvarlig morbiditet har skattats och riskfaktorer har identifierats. Den allvarliga maternella morbiditeten som studerades var allvarlig preeklampsi, eklampsi, HELLP, blödning >1 500 ml, Hb-fall på ≥ 40 g/l, transfusion av ≥ 4 enheter blod, allvarlig sepsis och uterusruptur. Tromboemboliska sjukdomar bedömdes ej möjliga att studera på grund av diagnososäkerhet.

Alla kvinnor som i en del av England fått barn efter 24 fulla veckor studerades. Drygt 48 000 förlossningar ägde rum under den ett år långa studietiden. De, som uppvisade allvarlig morbiditet, utgör fallen och till varje fall valdes fyra

kontroller. Data samlades in via journaler fortlöpande under studietiden. 588 kvinnor betecknades som fall, vilket ger en incidens på 1,2 procent. Antalet maternella dödsfall till följd av dessa komplikationer var 5, vilket gör att förhållandet allvarlig morbiditet/mortalitet blir 118/1. Cirka 2/3 av de allvarliga komplikationerna utgjordes av blödningar och cirka 1/3 av preeklampsirelaterade problem. Sepsisfallen och uterusrupturerna var få.

Som riskfaktorer för svår preeklampsi identifierades bl a ålder (≥ 35 år), hypertoni, diabetes och flerbörd, för blödning bl a ålder, tidigare postpartal blödning, flerbörd, oxytocinbehandling under förlossning, manuell placentalösning och akut kejsarsnitt, för sepsis bl a rökning och akut kejsarsnitt samt för uterusruptur induktion och manuell placentalösning.

Författarna konkluderar att allvarlig maternell morbiditet är ett känsligare mått på obstetrisk vård än maternell mortalitet. Kunskap om riskfaktorer kan användas för information och som underlag för beslut om övervakningsnivå un-

der graviditet. Detta kan vara aktuellt beträffande ålder, diabetes, hypertoni samt vid komplikationer under tidigare graviditet. Andra riskfaktorer kan tänkas vara påverkbara, t ex induktioner och akuta kejsarsnitt. Hit kan även föras de flerbörder, som är följderna av fertilitetsbehandling.

Fler än 1/100 av födande kvinnor råkar ut för en allvarlig komplikation enligt denna rapport. Den verkliga siffran är högre eftersom tromboembolisk sjukdom inte medtagits här. Det skulle vara av stort intresse att se om liknande incidenssiffror gäller för Sverige.

Ove Axelsson

ove.axelsson@kbh.uu.se

Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. BMJ 2001; 322: 1089-93