

Ny kunskap kring Sanfilippos syndrom

Amerikanska forskare har gjort nya rön kring Sanfilippos syndrom, en ovanlig neurodegenerativ sjukdom som leder till utvecklingsstörning och att den drabbade avlider i förtid, ibland redan i 20-årsåldern. Författarna presenterar sina rön i den amerikanska vetenskapsakademins tidskrift PNAS.

Den autosomalt recessiva sjukdomen beskrevs för första gången i början av 1960-talet och har namngivits efter den amerikanska barnläkaren Sylvester Sanfilippo. I korthet orsakas sjukdomen av brist på ett av de enzymer som är centrala vid nedbrytning av heparansulfat, något som sker i lysosomen. Fyra enzymala defekter finns beskrivna, och sjukdomen indelas därför i fyra klasser, A, B, C och D.

I den aktuella studien har författarna tittat på Sanfilippos syndrom B och mutationer i enzymet NAGLU (N-acetylglukosaminidas). Bristen på enzymet resulterar i en ansamling av heparansulfat i cellerna, som inte kan fungera normalt. Detta leder till skador på flera organsystem. Ofta framträder skadorna tydligast i det centrala nervsystemet. Drabbade barn brukar utvecklas normalt fram till 2-årsåldern, ibland betydligt längre, då störningar i form av försenad språkutveckling och autistiska drag börjar visa sig. Dessa symtom följs sedan ofta av en progredierande mental försämring med utvecklingsstörning och ibland även förlamning. Vid sidan av centrala nervsystemet drabbas inte sällan skelettet och magtarmkanalen. Infektioner, exempelvis lunginflammation, är vanliga liksom påverkan på koagulationen. Många avlider i förtid, ibland redan i tonåren, men livslängden kan variera kraftigt.

De amerikanska forskarna, som är verkamma vid UCLA (University of California, Los Angeles), har tittat på genmanipulerade möss med en defekt NAGLU-gen och visat att dessa möss har för höga halter av proteinet P-tau (hyperfosforylerat tau) i mediala entorinala kortex, en struktur invid hippocampus som är nödvändig för inlärning. Det intressanta i sammanhanget är att P-tau-proteinet förekommer i högre halter även hos alzheimersdrabbade. Proteinet kan klumpas ihop och bilda aggregat, något som är centralt i sjukdomsutvecklingen vid alzheimer. Ytterligare en intressant aspekt är att media-

Appendicit i ungdomen minskar risken för ulcerös kolit senare

AUTOREFERAT. Ulcerös kolit är en kronisk tarminflammation som drabbar drygt 1000 personer per år i Sverige. Sjukdomen har en viss ärftlighet, men omgivningsfaktorer är sannolikt viktigast för sjukdomens utveckling. Upprepade studier har funnit att blindtarmsopererade personer har lägre risk att insjukna i ulcerös kolit. Detta fynd har gjort att man börjat fundera på om avlägsnandet av blindtarmen kan påverka patientens immunsystem och användas som profylaktisk behandling för patienter med hög risk att drabbas av ulcerös kolit. Detta skulle dock fungera bara om det verkligen är själva borttagandet av blindtarmen som skyddar, inte den blindtarmsinflammation i sig som (oftast) ligger bakom operationen. Denna hypotes har nu undersökts i en dansksvensk studie [1].

Vi följde 700 000 svenska och danska individer som opererat bort blindtarmen för att se om detta påverkat risken att senare utveckla ulcerös kolit. Vi undersökte också en kohort av anhöriga (barn eller syskon) till patienter med diagnostiserad inflammatorisk tarm sjukdom (ulcerös kolit eller Crohns sjukdom), med en drygt trefaldigt ökad risk att drabbas av ulcerös kolit, som ett uttryck för ärftlighetens betydelse för att insjukna.

Resultaten visar att individer som ge-

nomgått blindtarmsoperation men utan att ha någon underliggande inflammation (»frisk app») inte hade minskad risk för ulcerös kolit, medan de som hade inflammation i blindtarmen hade en halverad risk för ulcerös kolit. Den skyddande effekten var åldersberoende och sågs enbart hos dem som opererats före 20 års ålder. Resultaten var desamma i båda kohorterna.

Studien bekräftar tidigare fynd att det inte är borttagandet av blindtarmen som är skyddande utan själva blindtarmsinflammationen i ungdomen [2]. Detta antyder att appendicit är en inflammatorisk medierad sjukdom med patogenetiska mekanismer som samtidigt skyddar mot att utveckla ulcerös kolit. En hypotes, som vi undersöker vidare, är om detta är uttryck för konstitutionella skillnader i reaktionsmönster hos lymfocyter (Th 1- och Th 2-celler).

Roland Andersson

docent, kirurgkliniken,
Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

1. Frisch M, et al. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ*. 2009;338:b716.

2. Andersson RE, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344:808-14.

la entorinala kortex är ett område som är centralt för minnet och som ofta påverkas tidigt vid alzheimer. Kopplingen mellan alzheimer och Sanfilippos syndrom skulle potentiellt kunna innebära att individer med Sanfilippos syndrom skulle kunna ha nytta av alzheimersmedicin. Forskarna är dock inte först med att undersöka om individer med Sanfilippos syndrom har högre halter av just P-tau. Däremot har ingen forskargrupp tidigare lyckats visa att detta faktiskt stämmer. En bidragande förklaring till detta, som författarna själva lyfter fram, är att de ökade halterna av proteinet noterats bara i en liten del av hjärnan och därför varit svårt att upptäcka.

Sanfilippos syndrom är ovanligt. Prevalenssiffror som har angetts i litteraturen varierar från 1 på 25 000 upp till 1 på 500 000. Bidragande till de stora skillnaderna som anges är sannolikt att många drabbade är odiagnostiserade,

vilket kan bero på att symtombilden ofta skiljer sig kraftigt från fall till fall. Den låga prevalensen bidrar givetvis till att forskningen inom fältet är begränsad. I dag finns det heller ingen behandling mot sjukdomen. Alzheimer är ett betydligt större forskningsfält, och författarna hoppas att de forskningsframsteg som görs inom alzheimersområdet i sinom tid ska kunna användas även för att öka förståelsen kring Sanfilippos syndrom nu när det visats att sjukdomarna tycks besläktade. Värt att understryka är dock att rönen gjorts på möss och att det ännu inte visats om P-tau finns i högre halter hos drabbade.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Proc Natl Acad Sci U S A.
doi: 10.1073/pnas.0903223106