

Jan Palmblad, professor, överläkare

Hans Gyllenhammar, docent, överläkare; båda institutionen för medicin och hematologiska kliniken, Karolinska institutet/ Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Johan Bratt, docent, klinikchef, reumatologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Anders Åhlin, med dr, överläkare, Sachsska barnkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Kronisk granulomatös sjukdom – inte bara brist på syreradikaler

II Kronisk granulomatös sjukdom (CGD, chronic granulomatous disease) är en sällsynt medfödd sjukdom, som anses drabba cirka 1–2 av 400 000 individer. I Sverige känner vi till 26 patienter [1, 2]. CGD är ett klassiskt exempel på ett genetiskt betingat fel i en specifik enzymfunktion, nämligen det superoxidjon(O_2^-)-producerande NADPH-oxidaset i granulocyter, monocyter och eosinofiler. Mutationer medför att oxidasets proteiner inte bildas alls eller att de stymmas till inkompetens. Utan superoxidjoner och andra syreradikaler förlorar fagocyterna förmågan att döda vissa mikroorganismer, främst svampar och s k katalaspositiva bakterier. Efter fagocytosen lever dessa därför kvar inne i fagocyten och kan transporteras runt med blod eller lymfa till lever, benvävnad och andra inre organ, där de kan ge upphov till nya infektionshårdar. Patienterna drabbas av upprepade, svåra infektioner såsom adeniter och abscesser i lunga, lever och skelett.

För några år sedan skrev vi i Läkartidningen om denna sjukdom, dess klassiska manifestationer och den dåvarande terapin [3] (se Fakta för beskrivning av de fyra formerna av CGD). Under de senaste åren har mycket nytt hänt på CGD-fronten, vilket ger en delvis annan bild av såväl sjukdomen som basala mekanismer för inflammation. Från att ha varit ett tillstånd där de flesta symtom förklarades med brist på syreradikaler, ser vi nu bilden tona fram av en sjukdom som även är associerad med en överdriven inflammatorisk reaktivitet. Denna kan bero på att syreradikaler i vanliga fall inaktiverar proinflammatoriska mediatorer, men att detta inte sker vid CGD.

Vi vill här redovisa våra erfarenheter av sjukdomen. Eftersom vi själva sköter eller har konsulterats om så gott som alla svenska patienter under de senaste 25 åren har vi fått ett unikt underlag för forskning om sjukdomens cell-/molekylärbio-logiska, genetiska och kliniska manifestationer.

Diagnos

Det viktigaste enskilda momentet för att ställa diagnosen CGD är att komma att tänka på sjukdomen! Inget av de »vanliga« laboratorieproven hjälper oss till diagnosen CGD. För att kunna ställa diagnosen krävs analys av aktiviteten hos NADPH-oxidaset. På vårt laboratorium (Centrum för inflammations- och hematologisk forskning, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge) använder vi en kemoluminiscensmetod, med helblod som provmaterial, för screening. Diagnosen bekräftas med flödescytometri för att påvisa bildning av väteperoxid i de enskilda cellerna. Denna metod är också utmärkt för att på-

Sammanfattat



Kronisk granulomatös sjukdom är en sällsynt medfödd sjukdom, som beror på mutationer i generna för de fyra viktigaste komponenterna för fagocyternas NADPH-oxidaset. Defekten leder till att bakterie- och svampdödande syreradikaler inte kan bildas.

Patienterna har ökad infektionsbenägenhet, som kan vara livshotande.

Behandling med antibiotika, kirurgiskt dränage och blodstamcellstransplantation utgör hörnstenarna i behandlingen.

Sjukdomen är en modell för att förstå syreradikalernas roll som mediatorer och mekanismerna för inflammation. Vid kronisk granulomatös sjukdom är infektionsbenägenheten associerad med ökad inflammatorisk aktivitet, bl a i hud och tarm, och med granulom.

visa X-bundet bärarskap hos kvinnliga släktingar. De olika proteiner som bygger upp NADPH-oxidaset analyseras med hjälp av monoklonala antikroppar. Genom att sekvensera generna för NADPH-oxidaset har vi lärt oss mycket om interaktioner mellan olika proteiner och vilka delar av det komplexa oxidaset som binder sig till varandra eller som är bindningsställen för associerade proteiner. Gensekvensering av korionvilliceller är också viktig för prenataldiagnostik.

Differentialdiagnostiskt finns en viss svårighet att skilja sjukdomen från en del andra, ännu mer sällsynta, defekter i granulocytfunktionen (Fakta).

Ganska ofta får vi förfrågningar från kolleger om fall där biopsier från något organ påvisat granulom. Sällan har dessa patienter CGD; istället kan det vara sarkoidos, inflammatorisk tarmsjukdom, lymfom, infektion eller andra granulombildande sjukdomar.

Symtom på överdriven inflammation

Även om infektionsbenägenheten är det dominerande symto-

met finns parallellt även symtom på överdriven inflammation (Fakta). Tidigare tolkade vi dessa andra symtom som tecken på kvarvarande infektion. Så kan förstås vara fallet, men påfallande ofta är dessa inflammationshärdar sterila och svarar inte på långvarig antibiotikabehandling, men ibland på steroider. Därför har denna nya förklaringsmodell tagits fram.

Vidare förstår vi nu att alla CGD-fagocyters abnormiteter inte beror på bristen på syreradikaler, utan på att NADPH-oxidas är inblandat i bl a protonpumpning. Det påverkar pH inne i cellen, vilket påverkar bl a omsättningen av inflammationsmediatorer.

Trots att alla CGD-patienter saknar produktion av syreradikaler finns en stor spännvidd i den kliniska bilden, allt från symtomfrihet till död tidigt i livet på grund av infektioner. Detta har fått många att tro att polymorfismer i andra, och för inflammation viktiga, molekyler samverkar för att bestämma den enskildes symtom [8].

Syreradikaler

De radikaler som är av betydelse för fagocyten funktion är superoxidjonen (O_2^-) och hydroxylradikalen (OH^-) samt reaktiva metaboliter från O_2^- , främst väteperoxid (H_2O_2), »singlet oxygen«, hypokloritjonen (OCl^-) och de föreningar som utgår från kväveoxid (NO), t ex peroxinitrit ($ONOO^-$) (Figur 1). Nyligen har ozon (O_3) adderats till denna lista.

Syreradikalerna påverkar en cells liv på många sätt [12]. Förutom att ha en antibakteriell effekt är syreradikaler också tillväxtsignaler och modulerar gentranskriptionen. De är också en länk i kedjan för att upptäcka hypoxi [13]. Syreradikaler orsakar lipidperoxidering, dvs en del av den process som gör att fett härsknar. De är också mutagena och cancerogena och medverkar till att initiera angiogenes [14, 15]. Syreradikaler är viktiga även för cellers apoptos, speciellt fagocyten egen. CGD-granulocyter har en långsammare insättande apoptos än normala celler, delvis till följd av det defekta NADPH-oxidaset [16].

NADPH-oxidas i fagocyter

NADPH-oxidas i fagocyterna (Figur 1) är ett komplicerat enzymssystem som består av minst sex medlemmar med beteckningen phox [17]. I cellmembranet finns gp91^{phox} som binder p22^{phox} till sig samt två hemgrupper och en FAD-grupp (FAD = flavinadenosiddinukleotid). I cytosolen finns p47^{phox}, p67^{phox} och p40^{phox} samt en molekyl som kallas rac-2 (Figur 1). Vid stimulering av cellen, t ex med bakteriepeptiden fMLP, dockar alla proteinerna med varandra invid cellmembranet, binder GTP till rac-2 och bildar det funktionella enzymet. Därmed kan syreradikaler bildas.

CGD-former och mutationer

Vid de mutationer som kännetecknar CGD kommer ett av de ovan beskrivna proteinerna att slås ut [17]. Produktionen av syreradikaler upphör därmed (Fakta).

Mutationer påverkar proteinernas funktion

I en serie studier tillsammans med Dirk Roos och medarbetare i Amsterdam har vi kartlagt hur mutationer i generna för gp91^{phox} och p67^{phox} leder till CGD [18-23]. I en kvinnlig CGD-patient celler hittades en deletion av lysin på plats 58 i p67^{phox}-molekylen. Detta medförde att p67^{phox} inte längre förmådde interagera med rac-2, och p47^{phox} och p67^{phox} kunde inte translokera till cellmembranet. Resultatet blev naturligtvis att NADPH-oxidas inte fungerade [20].

En annan patient, en kvinna som var bärare av en sjuk gen för gp91^{phox} (medan den andra är frisk), hade en mutation så att cystin på platsen 396 byttes ut mot arginin [22]. Detta ledde i sin tur till att p47^{phox} och p67^{phox} inte kunde docka till

II Fakta

Kronisk granulomatös sjukdom: karakteristika

Olika sjukdomsformer

Beteckningarna syftar på de enskilda proteinerna i NADPH-oxidas.

- gp91^{phox}-brist är könsbunden (genen är lokaliserad till Xp21.1), och cirka 70 procent av patienterna med kronisk granulomatös sjukdom (CGD) har denna form. De har oftast svår infektionsbenägenhet redan från neonatalperioden.
- p22^{phox}-brist är ovanlig och förenad med brist också på gp91^{phox}.
- p47^{phox}-brist. Den näst vanligaste formen av CGD, som omfattar 20 procent av fallen och som är autosomalt recessivt (genlokalisering 7q11.23). Oftast är infektionsbenägenheten inte lika svår som vid brist på gp91^{phox}.
- p67^{phox}-brist drabbar 5 procent av CGD-fallen och uppträder autosomalt recessivt. Genlokalisering: 1q25. Infektionsbenägenheten är likartad den vid brist på p47^{phox}.

Hittills har inga mutationer som leder till CGD påvisats i p40^{phox}.

Differentialdiagnoser

- Rac-2-mutation. Sällsynt! Går också med nedsatt syreradikalproduktion men dessutom med nedsatt kemotaxi och degranulering hos granulocyter [4, 5].
- Hyper-IgE-syndromet (Jobs syndrom) medför bölder och vissa skelettförändringar [6].
- Brist på adhesionsmolekyler (t ex CD18) på ytan av fagocyter gör att de inte kan fästa vid t ex endotelceller (leukocyte adhesion deficiency I och II) [7].
- Cyklisk neutropeni kan delvis simulera CGD, men diagnosen blir klar när man hittar neutropeni.

Symtom

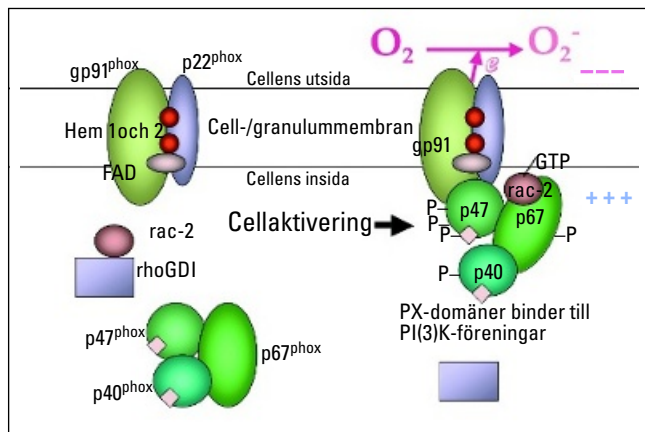
- Infektionsbenägenhet, främst med Staphylococcus aureus, Aspergillus fumigatus och Burkholderia cepacia (tidigare kallad Pseudomonas cepacia).
- Granulom, dessa kan bildas i alla kroppens organ och misstolkas ibland som tuberkulos eller sarkoidos. De kan bli så stora att de hindrar organfunktionen, t ex passage av mat i mag-tarmkanalen eller urinflödet i urinvägarna.
- Hudförändringar, oftast i ansiktet, påminner om diskoid lupus erythematoses eller eksem.
- Inflammatorisk tarmsjukdom, som är lokaliserad till kolon och som påminner mycket om Crohns sjukdom.

membrankomponenterna, vilket medförde en partiell defekt av NADPH-oxidas.

Andra förändringar i fagocyternas funktion

En del funktionsförändringar i CGD-granulocyter har varit svåra att koppla till defekt NADPH-oxidas. Upphävde depolarisering, mätt som förändringar i membranpotentialen efter stimulering av fagocyten, är typisk vid CGD (Figur 2) [24]. CGD-granulocyter har snarast en förstärkt kemotaxi. Vi visade att aggregationen (hopklumpning) var abnormt förlängd i CGD-granulocyter [24] (Figur 2). Vi tror att dessa avvikelser beror på att syreradikalerna i vanliga fall inaktiverar (oxiderar) kemotaktiska peptider och lipider, t ex fMLP och leukotrien B4 [26, 27]. Vid CGD fungerar dock inte denna mekanism för att stänga av inflammationen i tid. Kanske är detta fenomen förklaringen till granulomen samt hud- och tarmsymtomen.

Omsättningen av intracellulärt kalcium är abnorm i CGD-



Figur 1. NADPH-oxidasets proteiner och några av de bildade syreradikalerna. NADPH-oxidase i en vilande granulocyt består av de två membranbundna komponenterna gp91^{phox} och p22^{phox} samt minst 4 komponenter i cytosolen (p40^{phox}, p47^{phox} och p67^{phox} samt rac-2 (bunden till ett hämmande protein, rhoGDI) (se vänstra delen av bilden). När fagocyten aktiveras (t ex av tripeptiden fMLP) (högra delen av bilden) omdirigeras cytosolproteiner till cellmembranet inom sekunder och förenar sig med gp91^{phox} och p22^{phox}. När alla komponenterna är på plats aktiveras enzymet, varvid en elektron frigörs. Denna förenar sig med omgivningens syrgas, och superoxidjonen bildas. Därefter omvandlas superoxidjonen vidare till väteperoxid med hjälp av O₂-dismutas. H₂O₂ bearbetas vidare av myeloperoxidas till hypokloritjonen, som är en viktig bakteriedödande förening; vi känner alla igen den från industriella produkter som klorin och liknande blekmedel samt bakteriedödande medel för simbassänger etc. Väteperoxid används vid kirurgi för desinfektion vid peritonit osv. När elektronen lämnat cellen återstår en proton. Denna kommer också att transporteras ut via mekanismer som troligen har samband med NADPH-oxidase [9, 10]. Det finns även vissa regioner på NADPH-komplexet, PX-regioner som binder fosfatidinositoler (P) [11]. (FAD = flavinadenosiddinukleotid.)

granulocyter. Vid CGD har vi noterat en förlängd kinetik, som leder till högre totalhalt av Ca²⁺, något som kan medverka till starkare cellreaktioner (Figur 2) [25, 28].

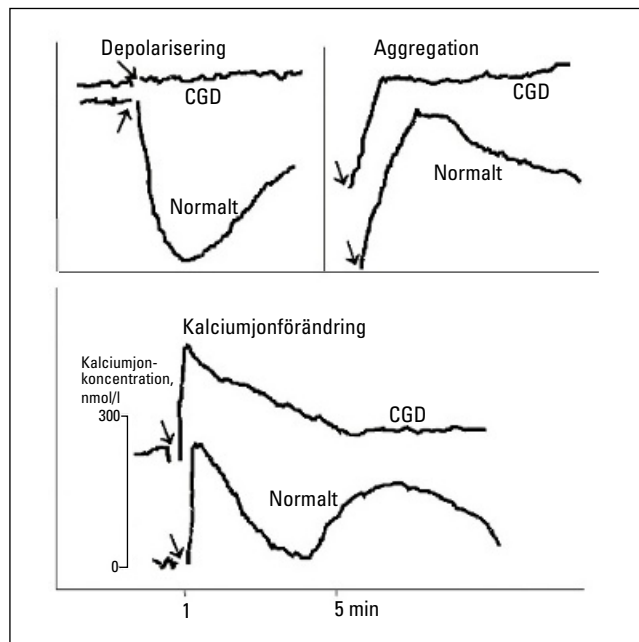
Dessutom kan bristande protonpumpning [9, 10] hämma cellens reaktivitet, framför allt förmågan att hantera surgörning eller alkalisering och aktivera cellens antimikrobiella peptider.

Kväveoxidbildningen är ökad. Granulocyter har ett kväveoxidsyntas (NOS). Det kan aktiveras med hjälp leukotriener och fMLP och kommer då snabbt att öka produktionen av NO till omgivningen [29]. Vid CGD fann vi att NO-produktionen var ökad [30]. Orsaken till detta är sannolikt att O₂⁻ normalt reagerar med NO så att peroxinitrit och nitrat bildas, en mekanism som är kraftigt försvagad eller saknas vid CGD, vilket gör att mer NO finns tillgängligt.

Interaktion med endotelceller. Syreradikaler är väsentliga för att blodgranulocyter ska kunna ta sig ut mellan endotelceller till vävnaderna och där försvara mot mikroorganismer. Endotelet kan skadas vid denna passage. CGD-granulocyters oförmåga att bilda radikaler har varit ett viktigt verktyg för att belysa deras roll för skadan [31, 32].

Behandling

Kunskap om sjukdomens många och ovanliga manifestationer är helt avgörande för framgångsrik behandling. Ju mer erfarenhet, desto större förutsättningar för framgångsrik behandling. Vi anser att vården därför ska skötas av ett fåtal specialister i samråd med hemortens läkare. Hud- och tarmproblemen fordrar specialkunskap [33-35].



Figur 2. Förändringar i granulocyters membranpotential (depolarisering), aggregation och cytosolhalt av kalciumjoner vid stimulering med tripeptiden fMLP (tillsatt vid pilarna). CGD-cellerna uppvisar ingen de- eller repolarisering [24]. På liknande sätt uteblev disaggregationen. CGD-granulocyters intracellulära kalciumförändringar är förändrade: den första och snabba stegringen är fördröjd, och den senare (som beror på inflöde av kalciumjoner från mediet) kan vara utsläckt [25].

Om patienten drabbas av en infektion måste såväl lokal som systemisk behandling med antibiotika startas snabbt. Vi väljer i första hand baktericida antibiotika, som penetrerar granulocyternas cellmembran och ansamlas i cytosolen, t ex ciprofloxacin, rifampicin och klindamycin. Vi undviker penicillin och betalaktamer, eftersom de har svårt att passera genom granulocytväggen.

Abscesser måste dräneras snabbt, inklusive de i levern. Det är lika viktigt som att ge antibiotika. Ibland behövs antibiotika även lokalt [35]. Vid svåra infektioner, när varken antibiotika eller lokalbehandling ser ut att hjälpa, kan transfusioner med granulocyter från friska givare vara värdefulla [36].

Infektionsprofylax med antibiotika ska ges till alla patienter. Vi rekommenderar i första hand trimetoprim-sulfametoxazol [37], eftersom detta läkemedel har god tolerans och penetrerar in i granulocyterna, där det kommer åt de bakterier som fagocyterats men inte avdödas.

Profylax mot Aspergillus-infektioner behövs ofta, och itraconazol är det mest använda preparatet [38]. Eftersom dessa infektioner verkar vara ovanligare i Norden än i sydliga länder, har vi inte regelmässigt rekommenderat sådan profylax, utom till de patienter som har haft aspergillos, titerstegringar mot Aspergillus eller som befinner sig i en speciell risksituation. Då blir det aktuellt att inleda långtidsbehandling. Vi har bara kunnat dokumentera 5 säkra Aspergillus-infektioner på sammanlagt >300 patientår bland våra svenska patienter och inget dödsfall [1]. I ett amerikanskt material är dock Aspergillus-infektioner den vanligaste dödsorsaken.

Profylax mot bakteriella infektioner med gamma-interferon (IFN γ) har rekommenderats från amerikanskt och holländskt håll till alla patienter [39]. I andra länder har man varit mer fundersam vad gäller generell profylax; man menar att vinsterna inte står i proportion till kostnaderna. Vi rekommenderar IFN γ -behandling till alla patienter som har en på-

taglig infektionsbenägenhet. Mekanismen för interferonets skyddande effekt är inte klarlagd. Det ger ingen ökning av genuttrycket av gp91^{phox} [40], inte heller någon entydig ökning av O₂⁻-produktionen. Vi såg dock en antydd ökning av O₂⁻-produktionen i en studie [41]. Istället verkar IFN γ aktivera andra delar av infektionsförsvaret, t ex en uppreglering av receptorn för IgG, Fc γ R1 (CD64) och en ökning av granulocyternas bakteriedödande förmåga och av förmågan att döda *Aspergillus*-hyfer in vitro [30, 41]. Dessutom noterade vi en ökning av NO-produktionen, något som kan stärka infektionsförsvaret [29].

Blodstamcellstransplantation. Stamcellstransplantation är nu standardbehandling för patienter med svår CGD [42]. Vi har erfarenhet från två barn, pojkar med X-bunden CGD, som fått systors stamceller. De båda pojkarna är nu 7 respektive 5 år efter transplantation, de mår utmärkt och är utan medicinering.

Ett alternativ är sk minitransplantation [43, 44]. Inför tillförseln av nya stamceller slår man inte ut patientens benmärg helt med hjälp av bestrålning eller cytostatika. Istället ger man en relativt lätt och temporär immunsuppression. Mottagarens immunsystem kan då acceptera givarens »främmande» celler. Efter hand tar givarcellerna över blodproduktionen, och normala granulocyter kommer ut i perifera blodet inom loppet av 1–2 månader. Vi har utfört en sådan transplantation, som förlöpte väl. Patienten var en ung kvinna med p47^{phox}-brist, som dessutom genomgått en njurtransplantation månaderna före minitransplantationen. Givare av njure och benmärg var samma person. Eftersom även givarens lymfocyter transplanterats, behövde hon inte den traditionella immunsuppressiva behandling som följer på en njurtransplantation.

Genterapi har prövats såväl i djurmodeller som på CGD-patienter. Effekten var dock svag och försvann inom någon månad [45, 46]. Bättre transfektionsmetoder behövs för att uppnå önskad effektivitet.

Utmaningar och svårigheter

Kronisk granulomatös sjukdom ställer såväl patient som läkare inför stora utmaningar och svårigheter [47]. Den kliniska handläggningen måste av praktiska skäl ofta ske på hemorten. Vi menar att det är utomordentligt viktigt att skapa goda relationer till de få läkare i Sverige/Norden som har erfarenhet av sjukdomen, eftersom det finns så många situationer som inte kan handläggas utifrån den »normala« patientens måttstock.

Vi vill också visa att sjukdomens manifestationer till stor del, men inte fullständigt, beror på brist på syreradikaler. Det finns också associerade problem i signalvägarna. Vidare är brist på syreradikaler kanske en av de faktorer som leder till ökad inflammatorisk aktivitet, t ex inflammatorisk tarmsjukdom. Betydelsen av normal NO-produktion tillsammans med utebliven O₂⁻-produktion är ytterligare ett moment som vi ännu inte förstår konsekvenserna av.

En ny aspekt på det komplexa samspelet mellan syreradikaler och inflammation visades härom året då polymorfism i p47^{phox}-genen och nedsatt bildning av syreradikaler associerades med benägenheten att utveckla reumatoid artrit-liknande ledinflammation hos djur [48].

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Åhlin A, De Boer M, Roos D, Leusen J, Smith CI, Sundin U, et al. Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Paediatr* 1995;84:1386-94.
3. Palmblad J, Gyllenhammar H, Ringertz B, Elinder G, Lidfeldt KJ, Åhlin A, et al.

Förekomst av kronisk granulomatös sjukdom måste kartläggas – ny behandling finns. *Läkartidningen* 1991;88:508-11.

7. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-14.
9. Geiszt M, Kapus A, Ligeti E. Chronic granulomatous disease: more than the lack of superoxide? *J Leukoc Biol* 2001;69:191-6.
12. Bergendi L, Benes L, Durackova Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 1999;65:1865-74.
16. Fadeel B, Åhlin A, Henter JI, Orrenius S, Hampton MB. Involvement of caspases in neutrophil apoptosis: regulation by reactive oxygen species. *Blood* 1998;92:4808-18.
17. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:170-200.
19. Rabbani H, de Boer M, Åhlin A, Sundin U, Elinder G, Hammarstrom L, et al. A 40-base-pair duplication in the gp91-phox gene leading to X-linked chronic granulomatous disease. *Eur J Haematol* 1993;51:218-22.
21. Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, Meischl C, Weening RS, Segal AW, et al. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. *Blood* 1996;87:1663-81.
22. Leusen JH, Meischl C, Eppink MH, Hilarius PM, de Boer M, Weening RS, et al. Four novel mutations in the gene encoding gp91-phox of human NADPH oxidase: consequences for oxidase assembly. *Blood* 2000;95:666-73.
24. Åhlin A, Gyllenhammar H, Ringertz B, Palmblad J. Neutrophil membrane potential changes and homotypic aggregation kinetics are pH-dependent: studies of chronic granulomatous disease. *J Lab Clin Med* 1995;125:392-401.
25. Palmblad J, Hansson A, Heimbürger M, Åhlin A. Aberrant cytosolic calcium ion mobilization in chronic granulomatous disease neutrophils. *Inflammation* 2004;28:133-8.
26. Feinmark SJ, Udén AM, Palmblad J, Malmsten CL. Leukotriene biosynthesis by PMN from two patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 1983;72:1839-43.
29. Lärffars G, Lantoiné F, Devynck MA, Palmblad J, Gyllenhammar H. Activation of nitric oxide release and oxidative metabolism by leukotrienes B₄, C₄ and D₄ in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood* 1999;93:1399-405.
30. Åhlin A, Lärffars G, Elinder G, Palmblad J, Gyllenhammar H. Gamma interferon treatment of patients with chronic granulomatous disease is associated with augmented production of nitric oxide by polymorphonuclear neutrophils. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:420-4.
32. Bratt J, Palmblad J. Cytokine-induced neutrophil-mediated injury of human endothelial cells. *J Immunol* 1997;159:912-8.
41. Åhlin A, Elinder G, Palmblad J. Dose-dependent enhancements by interferon-gamma on functional responses of neutrophils from chronic granulomatous disease patients. *Blood* 1997;89:3396-401.
42. Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordignon P, Di Bartolomeo P, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hematopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985–2000. *Blood* 2002;100:4344-50.
44. Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, Carter CS, Childs R, Gallin JI, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344:881-8.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Chronic granulomatous disease (CGD) is caused by mutations in the phox-family of superoxide ion generating enzymes. The clinical manifestations of CGD include increased infection susceptibility, a lupus like dermatitis and inflammatory bowel disease. The severe consequences of this rare disorder need to be handled by specialists, experienced in the care of CGD patients. Many CGD manifestations are due to the lack of superoxide ions, but some also to deficient pumping of protons to the extracellular space. An excessive inflammatory component, e.g. the granuloma formation in various organs, might be secondary to impaired superoxide ion dependent inactivation of inflammatory mediators. CGD can be successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation, and gene therapy might become an alternative in the future.

Jan Palmblad, Hans Gyllenhammar, Johan Bratt, Anders Åhlin
 Correspondence: Jan Palmblad, Institutionen för medicin, M54, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden
 (jan.palmblad@medhs.ki.se)