

Svårdiagnostiserad sjukdom med många hypoteser och mediciner

Ida Netzel

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi VT 2009

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala Universitet

Det var vår och brorsan skulle ta studenten. Klart att han var stressad och nervös inför det, men varför så blek, hängig och trött? Han rasade i vikt och hade ofta ont i buken. Efter ett tag började misstankar komma att det måste vara annat än spökande nerver. Våren passerade och under sommaren sattes han på glutenfri diet, vilket gjorde att han hade mindre ont, men tröttheten fanns kvar. Efter ett tag kom smärtan tillbaka. Då bar det av till Akademiska sjukhuset där olika undersökningar gjordes och han fick diagnosen att han har något som liknar Crohns sjukdom. Liknar?! Vad är det för en slags sjukdom som är så svår att diagnostisera? Och vad är orsaken till sjukdomen, eftersom det inte ger några tydliga signaler på vilken sjukdom man har? Som oroad storasyster kollar man självklart ned i hans gigantiska medicinlåda. Medicinerna visar sig vara för andra hälsotillstånd som kräver hämmat immunförsvar. Dags att kavla upp ärmarna och gräva djupt i denna sjukdoms diffusa värld...

En sjukdom med hypoteser

Crohns sjukdom kallas också för Morbus Crohn och det är en kronisk inflammatorisk tarmsjukdom. Vanligast är att sjukdomen är i slutet av tunntarmen eller någonstans i tjocktarmen, men den kan finnas i slemhinnorna ända från munnen till anus. Av alla som utvecklar Crohns sjukdom är det 10 % som bara har ett skov, dvs. en period då sjukdomen är aktiv. Sjukdomsförloppet de tre första åren efter att man fått diagnosen visar hur den framtida sjukdomsaktiviteten kommer vara. Under de första tio åren har dock nästan 50 % fått ett ändrat sjukdomsbeteende, från inflammation till förträngningar eller olika förbindelsegångar mellan olika tarmdelar, och sjukdomen har även ändrat lokalisering hos 16 % av patienterna.

Sjukdomarna inom gruppen inflammatoriska tarmsjukdomar liknar varandra ganska mycket. Några som står nära Crohns sjukdom är ulcerös kolit och mikroskopisk kolit. Både ulcerös kolit och Crohns sjukdom förekommer i skov, men ulcerös kolit har mer ytliga sår och finns bara i tjock- och ändtarmen.

Genen som laddar vapnet

Man tror att Crohns sjukdom beror på både anlag och miljöfaktorer, och vilka det är finns det många hypoteser om. En bra liknelse är att man kan se Crohns sjukdom som ett vapen: den genetiska variationen laddar vapnet, och sedan är det omgivningsfaktorerna som trycker på avtryckaren. Man har bara sett en enda stark korrelation med vad som kan aktivera sjukdomen och det är med rökning. Men denna faktor kan inte vara den enda! Det intressanta med rökningen är att för ulcerös kolit, som är en närliggande sjukdom, är det tvärtom: rökning minskar risken för att utveckla denna kolitsjukdom.

I studier med enäggstvillingar, där den ena i paret har Crohns sjukdom, har man sett att 50 % av de andra i tvillingparet också insjuknar i samma sjukdom. Personer som har någon släkting

med Crohns sjukdom har en högre risk att själva utveckla sjukdomen. Hypotesen är därför att sjukdomen är ärftlig och beror på fel i olika gener (sekvenser av DNA) dvs. mutationer som är förändringar i DNA:t. Det finns många förslag på vilka gener det skulle kunna vara som bär på mutationen. Forskare försöker se vilka mutationer det rör sig om, genom att studera vilka aktiviteter i kroppen som skadats av mutationen. Något som forskare tror mycket på är mutationer i en gen som kallas CARD15, vilken förut har kallats för NOD2. Detta eftersom man kan se brister i signaleringen att locka speciella celler till infektionsställen, vilket sköts av CARD15 tillsammans med speciella signalmolekyler, t.ex. tumörnekrosfaktor- α , som fungerar som transportörer av meddelanden mellan celler. Man har även sett att samarbetet mellan CARD15 och receptorer inte fungerar som det ska. Receptorer är molekyler som sitter på celler för att fånga upp och vidarebefordra signaler och i detta fall gäller det receptorer som sitter på cellytan för att känna av bakterier. Dessa receptorer är mycket färre till antalet i tarmen för att de inte ska reagera på alla tarmbakterier som tillhör normalfloran, för annars skulle de vara konstant aktiverade. Immunförsvaret i tarmen är därför beroende av andra mekanismer, bl.a. CARD15. Genen CARD15 uttrycks i celler där den kodar för receptorer som sitter på insidan av celler och reagerar på främmande produkter som exempelvis bakterier. När denna receptor stimuleras, aktiveras CARD15, som i sin tur med hjälp av andra faktorer aktiverar en specifik signalering, och inducera celldöd och kopiering av gener som sköter regleringen. En hypotes är att CARD15-mutation bildar brister i den här signaleringen som leder till att vita blodkroppar ger ett inkorrekt immunsvaret mot bakterier. Om toll-liknande receptorn (en speciell receptor som känner av bakterier) samarbetar med en muterad CARD15, leder det till att det sker ett konstant utsläpp av signalmolekylen tumörnekrosfaktor- α som lockar olika fagocyter (vita blodkroppar som äter upp främmande ämnen och celler) till infektionsställen i tarmen pga. alla tarmbakterier och bildar ett kroniskt tarmsår. I tarmsår hos personer med Crohns sjukdom har man sett en ökning av CARD15, både i tarmceller och i vita blodkroppar, vilket förstärker hypotesen om att CARD15-mutation leder till brister i immunförsvaret. I studier på möss har man fått fram att möss utan CARD15-gener utvecklar någon form av inflammatorisk tarmsjukdom. Verkar det krångligt? Vänta bara det kommer mera!

Det har gjorts många undersökningar med CARD15-mutationer, för att försöka hitta signifikanta skillnader och likheter mellan Crohns och andra sjukdomar. I en studie med 229 personer med Crohns sjukdom fann man att 49 % hade en mutation i CARD15. Av dessa var 17 % muterade i sina CARD15-kopior på båda DNA-strängarna i en sk. dubbelmutation. Det var ingen skillnad i sjukdomsnivå mellan de olika mutationerna. Friska människor kan ha mutationer i CARD15, likaså kan personer med Crohns sjukdom vara utan mutationer i CARD15. De personer i gruppen som hade ärvt sin mutation var lika många som de med en egenutvecklad mutation. I samma undersökning jämfördes friska personer med personer som hade ulcerös kolit och man såg ingen skillnad. Detta gör att mutationerna i CARD15 bara bekräftar formen av Crohns sjukdom som drabbar tunntarmen, eftersom ulcerös kolit som bara är i tjocktarmen inte skiljde sig från de friska personerna.

Med alla dessa hypoteser om orsaken, med både genetiska och omgivningens faktorer, så börjar man undra. Finns det något gemensamt mellan alla personer med Crohns sjukdom, eller ska man börja dela in denna sjukdom i flera undergrupper? Och om nu det finns en sådan variation inom denna sjukdom, hur behandlar man den?

Svår diagnos och farlig behandling

Man kan diagnostisera inflammatoriska tarmsjukdomar på olika sätt. Ett exempel på en indikation på inflammation i mag- och tarmkanalen är kväveoxid i tarmgasen. Det har visats sig finnas ett direkt samband mellan kväveoxidhalten och graden av inflammation. Med den här metoden kan man även utvärdera behandlingar där man tar hjälp av kväveoxidbildningen och -halten i tarmgasen. Vanligast vid diagnostisering är dock att någon form av undersökning med kamera i tarmen tillsammans med blodprov genomförs.

Som du ser finns det många metoder som används för att studera hela sjukdomsgruppen inflammatoriska tarmsjukdomar, men hur är det med metoder för att skilja på sjukdomarna inom gruppen? Crohns sjukdom är svår att diagnostisera och 10-15 % av kolitpatienter får diagnosen ”obestämd kolit”. Det finns dock en flödescytometrisk analys som kan skilja på ulcerös kolit och Crohns sjukdom. I den analysen har de celler man är intresserad av märkts med fluorescens och kan därför sorteras ut med hjälp av våglängderna som cellerna skickar ut när de passerar en laser. Analysen använder sig av märkta antikroppar (proteinmolekyler som känner igen och binder specifika främmande ämnen) och denna analys kallas ASCA.

Behandlingar med farliga bieffekter

När väl Crohns sjukdom har börjat utvecklats kan man inte bli av med sjukdomen. Även de lyckliga 10 % som bara har ett skov har fortfarande sjukdomen kvar trots att den inte uttrycks. Personer med sjukdomen äter mediciner konstant för att hålla skoven nere och göra tidsintervallet mellan skoven längre. Trots redan långa perioder utan skov måste personerna fortsätta med medicinen, eftersom det kan ta upp till tre månader för medicinen att ge full effekt.

Man börjar med mediciner som innehåller mesalazin och går sedan över till steroider (fetter som har fyra sammankopplade kolväteringar) om det behövs kraftigare mediciner. Skulle inte det heller hjälpa används immunhämmande mediciner och slutligen kirurgi om det är fortsatta återfall eller personen drabbas av komplikationer. Ett exempel på operation är ileostomi, dvs. påse på magen. Men operationer undviks eftersom det kan leda till korttarmssyndrom, dvs. att patienten har en för kort tarm för att kunna ta upp tillräckligt med näring från födan. De flesta med Crohns sjukdom måste någon gång genomgå någon form av kirurgi. 80 % av de personer som fått diagnosen Crohns sjukdom i tunntarmen måste genomgå kirurgi inom tio år, och 35 % av dessa måste inom nästkommande tio åren operera sig igen.

Mesalazin, eller 5-aminosalicylsyra (5-ASA) som den också kallas, är den aktiva beståndsdel i sulfasalazin. Den verkar antiinflammatoriskt, men mekanismen är okänd. Mediciner med detta verkningsämne ges till personer med mild till måttlig Crohns sjukdom. En del mesalazin görs om i kroppen och utsöndras genom njurarna så därför bör personer som använder mesalazin gå på njurfunktionskontroller.

Ett verkningsämne som inte ger effekt förrän mellan två och fyra månader kallas tiopurin och den består av organiska kolringar som stoppar kroppens restprodukter. Två varianter av tiopurin är azatioprin och 6-merkaptopurin som båda används inom olika mediciner. Exakt hur tiopuriner fungerar är fortfarande okänt, men de används effektivt mot kroppens försvar vid autoimmuna sjukdomar där kroppen angriper sig själv och vid transplanterat. Azatioprin i kombination med solljus ökar risken för hudcancer. Om azatioprin används tillsammans med sulfasalazin eller mesalazin ökar risken för att antalet vita blodkroppar minskar, och är man i riskzonen bör man gå på regelbundna blodkontroller.

Läkemedlet infliximab är antikroppar med fragment från både human- och musantikroppar. Dessa binder till signalmolekylen tumörnekrosfaktor- α , både de som är fria och de som redan bundit till en receptor. Meningen är att tumörnekrosfaktor- α -signalen inte ska komma fram och inte heller kunna spridas vidare till andra celler. Infliximab är dödlig för personer med hjärtsvikt. Idag finns det ett alternativ till infliximab, vilket är den helt humana antikroppen adalimumab, men denna antikropp är inte godkänd än att ges till personer med Crohns sjukdom. Om en person tar något av dessa två industriella antikroppar måste personen i fråga även ha en immunhämmande behandling parallellt. Det görs för att kroppens immunförsvar inte ska bilda egna antikroppar mot medicinen. Tyvärr ökar risken för hudcancer om man hämmar immunförsvaret.

En behandlingsmetod som hjälper personer med någon inflammatorisk tarmsjukdom är leukocytaferesbehandling, där man sorterar ut vita blodkroppar (leukocyter) från blodet. Vid en sådan behandling går patientens blod genom en kolonn med konstfibrer av cellulosa innan det går tillbaka in i kroppen. I kolonnen fastnar de vita blodkroppar som är aktiva av inflammationen, medan resten av komponenterna i blodet går tillbaka in i kroppen.

Bakgrund

Crohns sjukdom utvecklas vanligen före 30 års ålder, och man har inte sett någon skillnad mellan antalet kvinnor och män som utvecklar sjukdomen. I Sverige har 0,2 % av befolkningen sjukdomen, och den är betydligt vanligare i norra Europa och Nordamerika än i resten av världen. Crohns sjukdom är som tidigare nämnts en inflammatorisk tarmsjukdom, och denna grupp av sjukdomar hör till gruppen immunmedierade inflammatoriska sjukdomar. Till den här gruppen hör de sjukdomar som orsakas av genetiska defekter, vilka leder till felaktiga immunsvår i form av inflammationer. Vanligtvis ska immunreaktionen vara kort och kontrollerad, men i immunmedierade inflammatoriska sjukdomar fortsätter den pga. defekter i immunregleringen. Sjukdomar i den här gruppen, t.ex. ledgångreumatism och psoriasis, är inte helt autoimmuna. De T-celler (speciella vita blodkroppar) och makrofager (fagocyter i vävnaden) som aktiveras skickar inte vävnads- eller antigenspecifika signaler, vilket de skulle göra om sjukdomen var helt autoimmun. Just i inflammatoriska tarmsjukdomar är det tarmbakterier från normalfloran som lyckas släppa sina signalämnen genom slemhinnebarriären i tarmen. I vävnaden runt lymfkärlen i tarmen finns makrofager, dendritiska celler (celler som fångar upp främmande ämnen i hud och slemhinnelager) och T-celler som då aktiveras av bakterierna. När dessa aktiverade celler reagerar på bakterierna bildas en inflammation med sår på tarmslemhinnan som följd. Kroppen reagerar med en kronisk fördröjd överkänslighet, som t.ex. vid nickelallergi, mot den vanligtvis ofarliga bakterien. Denna överkänslighet leder till kronisk inflammation med sår, där T-celler skickar signaler för att aktivera makrofager. Vid många sår får man ett sämre näringsupptag, och drabbas lätt av järn-, vitamin- och mineralbrist. Ett tidigt symptom hos barn är att de stannar i utvecklingen och att puberteten försenas. Så är du trött, har diarré, minskat i vikt, buk- och magsmärtor, kramper och feber kan du vara i början av att utveckla Crohns sjukdom...

Mera information

Nyhlin H (red.). 2008. Medicinska mag- och tarmsjukdomar. Studentlitteratur, Helsingborg. FASS på nätet, www.fass.se