

Knock out av östrogenreceptor ger leukemiliknande tillstånd

Svensk frontlinjeforskning

■ År 1995 upptäcktes en ny östrogenreceptor, ER β , i vårt laboratorium. Denna upptäckt har lett till ett paradigmskifte i vår förståelse av östrogensignalering. Den »gamla« ER α och den nya ER β tycks ofta balansera varandra i ett yin-och-yangförhållande, där aktiviteten hos ER α hämmas av ER β . Dessutom har de båda östrogenreceptorerna biologiska effekter som är oberoende av varandra; en del organ innehåller t ex huvudsakligen endast en av dessa receptorer. För några år sedan lyckades vi i samarbete med en amerikansk grupp framställa möss som saknar ER β .

Studier i laboratorium av dessa djur har avslöjat att de karakteriseras av ett

flertal sjukliga symtom uppkomna till följd av receptorbristen, t ex uttalad subfertilitet på grund av kraftigt nedsatt ägglossning (follicular arrest), prostatahyperplasi, neurodegeneration i CNS etc.

Bland de mer markanta dragen hos framför allt honnöss med utslagen ER β återfinns också uttalad splenomegali. Det var under utredningen av denna fenotyp som vi upptäckte att ER β -knock out-mössen lider av en kronisk myeloisk leukemi-liknande sjukdom. Vid 1,5 års ålder utvecklar mössen myelogen hyperplasi i benmärgen, en ökning av antalet granulocyter och B-lymfocyter i blodet, lymfadenopati samt infiltration av leukocyter i lever och lungor.

Frånvaro av ER β resulterar således i en myeloproliferativ sjukdom som liknar human kronisk myeloisk leukemi med lymfoid blastkris. Våra resultat pe-

kar på en tidigare okänd roll hos ER β i regleringen av differentieringen av pluripotenta hematopoetiska stamceller. På basen av dessa fynd kan man spekulera i möjligheten av att använda ER β -agonister i behandlingen av leukemi.

Jan-Åke Gustafsson

jan-ake.gustafsson@mednut.ki.se

Shim GJ, Wang L, Andersson S, Nagy N, Levente Kis L, Zhang Q, Mäkelä S, Warner M, Gustafsson JA. Disruption of the estrogen receptor beta gene in mice causes myeloproliferative disease resembling chronic myeloid leukemia with lymphoid blast crisis. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:6694-9.

Det dagliga livet måste underlättas för personer med Ehlers–Danlos syndrom

■ Ehlers–Danlos syndrom (EDS) är ett ärftligt tillstånd med förändrad bindvävsstruktur i leder, hud och blodkärl, vilket gör att kroppsvävnaderna blir sköra. Uppskattningsvis förekommer EDS hos 1 av 5 000 personer, men siffran är osäker eftersom många med lindriga symtom aldrig får en diagnos. Syndromet har klassificerats i sex typer, varav en, den vaskulära, innebär att inre organ och blodkärl är sköra, och detta i sin tur medför risk för livshotande rupturer. På grund av de sköra kroppsvävnaderna kan livshotande blödningar och besvärliga komplikationer förekomma, t ex i samband med kirurgiska ingrepp, graviditet och förlossning. Vid de övriga typerna dominerar led- och hudbesvär.

När läkaren möter en person som har mjuk, sammetslen hud när man tar i hand, som berättar en historia om överrörlighetsproblematik, som klagar över trötthet och värk, som beskriver mag-tarmproblem, som känner sig fumlig och klumpig och visar blåmärken och ärrbildningar på knän, armbågar och andra leder, då kan det vara en person med EDS.

Diagnosen ställs med hjälp av de kliniska symtomen och hereditet med liknande symtom. Symtomen varierar i svårighetsgrad från individ till individ, även inom familjen. Psykosociala och

sexuella problem, oro för att barn ska ärva syndromet samt frustration i kontakterna med sjukvården har rapporterats, men få studier har publicerats om detta.

För denna avhandling rekryterades samtliga deltagare med EDS via den nationella handikappföreningen. 11 personer (21–67 år) intervjuades. Av resultatet framgår att det dagliga livet begränsas av rädsla för sårskador, komplikationer vid graviditet och förlossning och för att inte kunna fortsätta att arbeta. Föräldrar till barn med EDS har på akutmotagningar utsatts för misstankar om barnmisshandel när barnet kom in med blåmärken och luxationer. Kronisk smärta, stigmatisering på grund av sår och ärrbildningar och brist på bekräftelse i möten med hälso- och sjukvården var andra begränsande faktorer. Även möjligheten att välja utbildning och yrkesarbete var begränsad.

77 personer besvarade en enkät om symtom och funktionellt hälsostatus. De vanligaste symtomen var relaterade till aktivitet (75 procent), smärta (71 procent) och hud (52 procent). Smärta visade sig också vara det största problemet. Fotsmärta och andra fotproblem förekom i signifikant större utsträckning i EDS-gruppen (n=136) än i en kontrollgrupp (n=292) ur normalpopulationen.

Problem med hud, tår, naglar, fotvalv och vrister var frekventa i EDS-gruppen; bl a rapporterade 36 procent att de hade plattfot. EDS-gruppen (n=77) tillfrågades också om hanterande och acceptering av sin situation. Resultatet visar att individer med EDS accepterade sin situation förhållandevis bra, trots de begränsningar man upplever i dagligt liv.

Förutom professionellt stöd och omhändertagande är det av stor vikt för individer med EDS att få diagnosen klarlagd och situationen bedömd. Smärtbehandling för denna grupp är ett eftersatt område. Att diagnostiskt kunna skilja mellan EDS och barnmisshandel bör uppmärksammas. Vid behandling och rehabilitering bör fotproblem och fot-smärta beaktas, eftersom detta har stor betydelse för hur det dagliga livet fungerar. Kunskap om EDS och dess konsekvenser bör också inkluderas i vårdutbildningarna (alla kategorier) för att den dagliga tillvaron för personer med EDS på sikt ska underlättas.

Britta Berglund

britta.berglund@omv.ki.se

Avhandling: Berglund B. Living with Ehlers-Danlos syndrome. Stockholm: Institutionen för omvårdnad, Karolinska institutet; 2003.