

Genterapi botar ännu en medfödd immunbristsjukdom

I aprilnumret av *Nature Medicine* beskrivs två unga män med X-kromosombunden kronisk granulomatös sjukdom (X-CGD) med livshotande infektioner som behandlats med genterapi. Efter genterapin läkte bägges svåra infektioner.

X-CGD orsakas av en mutation i den gen som kodar för gp91^{phox}. Mutationen leder till defekt superoxidproduktion och hämmad avdödning av fagocyterade bakterier genom att antimikrobiella enzymer inte aktiveras. Då myeloida celler med normal funktion i gp91^{phox} inte har en överlevnadsfördel framför defekta celler gavs patienterna cytostatika, som vid konventionell blodstamcellstransplantation, med förhoppningen att få en stabil myelopoies dominerad av de genteraserade cellerna.

Andelen genteraserade myeloida celler var emellertid låg, men 4–6 månader efter infusion av de genförändrade

cellerna ökade andelen oväntat till 60–70 procent av antalet granulocyter. Detta visade sig bero på att vid den slumpmässiga integrationen av genmaterialet hade en aktivering skett av tre gener som är viktiga för myelopoiesen och som gav en fördel för de genteraserade cellerna.

Gruppen har också behandlat en pojke med X-CGD och svåra infektioner [opublicerad]. Även denna patient läkte sina svåra infektioner, trots att andelen genteraserade celler var mycket låg (0,5 procent), och någon insertion i eller i närheten av gener som aktiverar myelopoiesen har inte skett.

Resultaten visar att genterapin har stora potentiella möjligheter men framför allt att det är mycket långt kvar till dess att den är en säker behandling som kan ersätta stamcellstransplantation eller enzymterapi vid vissa hereditära sjukdomar.

Dagens virusvektorer innebär slump-

mässig integration av den transfererade genen. Detta kan betyda aktivering av gener som leder till okontrollerad cellproliferation. Av tio barn med X-kromosombunden svår kombinerad immundefekt som behandlades med genterapi i Paris vid Hôpital Necker-Enfants Malades har tre utvecklat lymfatisk malignitet.

I den aktuella rapporten ledde i stället den slumpmässiga integrationen till aktivering av myelopoiesen, där tursamt nog de genkorrigerade cellernas tillväxt fortfarande styrdes normalt, och därför förblev det totala antalet neutrofila granulocyter i perifert blod normalt.

Anders Fasth

professor, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Ott MG, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EV11, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med.* 2006;12:401-9.

MRT otillräcklig för diagnostik av multipel skleros vid debutsymtom

BMJ Multipel skleros (MS) är en kronisk, inflammatorisk, autoimmun, demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, där demyeliniseringsprocessen också medför astroglios och axonskador. I 85 procent av fallen debuterar MS med fokala neurologiska symtom, t ex synnervsinflammation, dubbelseende, balansbesvär eller motoriska symtom som går över inom 1–3 månader. Debutåldern är i regel mellan 18 och 50 år.

För klinisk MS krävs enligt Poser-kriterierna två skov spritt i tid och rum [*Neurology.* 2003;61:602-11]. Enligt två långtidsstudier med en observationstid på minst tio år fick 37 procent av 388 patienter med synnervsinflammation klinisk MS [*Arch Ophthalmol.* 2003;121:944-9], och 68 procent av 71 patienter fick diagnosen efter debut av antingen synnervsinflammation, hjärnstamssymtom eller ryggmärgssymtom [*N Engl J Med.* 2002;346:158-64].

Med MRT kan man påvisa T2-lesioner som givit fokala symtom men också T2-lesioner som inte varit symtomgivande supra- eller infratentoriellt efter isolerat skov [*Brain.* 1997;120:2059-69]. I McDonald-kriterierna har man integrerat

MRT-fynd med kliniska och andra parakliniska diagnostiska metoder för diagnos efter ett skov [*Ann Neurol.* 2001;50:121-7].

Men hur tillförlitliga är olika MRT-fynd vid isolerat skov för klinisk MS enligt Poser-kriterierna? Om detta finns att läsa i *BMJ*, där en systematisk översikt redovisas. 29 studier (18 kohortstudier, 11 studier av annan design) inkluderades, för vilka frågeställningen kunde besvaras med antingen ett sant eller falskt påstående. Antalet patienter varierade från 15 till 1 500 (median 70).

Medelobservationstiden var i tolv studier >36 månader; i två av dessa följdes patienterna mer än tio år [2, 3]. Mycket stor variation redovisas för de tolv långtidsstudierna: från att T2-lesioner var en relativt god prediktor för klinisk MS till motsatsen. Den positiva sannolikhetsskotten (likelihood ratio, LR+) (proportionen sant positiva/proportionen falskt positiva) varierade nämligen från 1,1 till 8,7 (högsta värdet är bäst).

Normal MRT utesluter inte att patienten senare får MS-diagnos. Den negativa sannolikhetsskotten (LR-) (proportionen sant negativa/proportionen falskt negativa) varierade här från 0 till 0,9

(lägsta värde är bäst). För studierna redovisade enligt McDonald-kriterierna vid tre månader varierade LR+ från 2,7 till 8,7 jämfört med 4,8 till 5 vid tolv månader, medan LR- varierade från 0,2 till 0,5 vid tre månader och från 0,1 till 0,3 vid tolv månader.

Författarna konkluderar att MRT har begränsat värde för att bekräfta eller utesluta diagnosen MS efter ett skov.

Undertecknad instämmer i författarnas åsikt att T2-lesioner är ospecifika men håller inte med om att man inte ska använda sig av McDonald-kriterierna för MS-diagnos. Att invänta ett nytt skov för klinisk MS-diagnos kan innebära år utan diagnos fastän demyeliniseringen redan vid första skovet kan vara spridd i CNS. Särskilt viktigt tycker jag att det är att det görs upprepade MRT-undersökningar med och utan gadoliniumkontrast under de första åren för att eventuellt påvisa nya lesioner för bedömning av prognosen.

Sven-Erik Eriksson

överläkare, neurologmottagningen, medicinska kliniken, Lasarettet, Falun

Whiting P, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ.* 2006;332:875-84.