

## EN OKÄND NORRLÄNSK SJUKDOM

Jan Minde, pensionerad överläkare Ortopedkliniken Gällivare sjukhus

### Introduktion

Ide-historikern Karin Johannisson har beskrivit i Läkartidningen hur en diagnosbeteckning uppkommer som uppfattas vara en sjukdom, namnges och sprids i samspel med normer och föreställningar samt hur den hämtar symtom ur en gemensam symtompool för att sedan försvinna när tillståndet inte längre betraktas som sjukdom eller att symtombilden slukas av andra nyare diagnoser. (1)

Det är dilemmat man kan ställas inför när man som kliniker plötsligt upptäcker symtom hos en eller flera patienter som inte direkt kan knytas till någon diagnos som sedan tidigare är noggrant validerad. Sällsynta sjukdomar ser man vanligtvis inte men när någon ovanlig sjukdomsbild dyker upp kan man fundera som dr Ole Laerum vid Bergens universitet (2), är det en sjukdom som inte är vanlig på grund av att den inte ännu är diagnostiserad, eller är det en sällsynt sjukdom för att den är sällsynt eller är det en sjukdom som är sällsynt för den är avhängig av bestämda tidsepoker. Han formulerade sedan följande problemställning, finns det sjukdomar som är så sällsynta, att den endast dyker upp en gång förr eller senare.

Validering av en okänd diagnos sker genom gradvis insamling av evidens för en unik sjukdom. Nya diagnosen bör betraktas som en hypotes innan evidens för validiteten finns. Helst måste man påvisa en unik etiologi och patologi och helst en specifik test. (2)

### Okända symtom

Det var en helt vanlig mottagningsdag i slutet av 90-talet som två patienter kom för konsultation till min mottagning på Ortopeden i Gällivare sjukhus. Det var en åldrig mor 80 år och hennes vuxna son som var 60 år. Mamman hade under en längre tid succesivt utvecklat en tilltagande felställning av båda knäna med en varus vinkling (hjulbent) på minst 45 grader. Hon klagade inte på vare sig smärta eller värk men hade gångsvårigheter och nämnde som ett exempel gångproblem vid potatisplockning. Röntgenbilder visade en extrem Charcotleds bild av båda knäna. Charcot led är en neuropatisk osteoartropati ett inflammatoriskt sjukdomstillstånd som kan drabba individer med perifer neuropati och i västvärlden i dag huvudsakligen relaterat till diabetes mellitus så kallad Charcotfot. Sonen i sin tur klagade på sina fotleder som var kraftigt deformerade och uppdrivna även han hade Charcot förändrade fotleder. Min omedelbara funderingar var, vad kan det vara som orsakar deras Charcot artropatier och min andra fundering var om en det förelåg en ärftlig faktor. Ingen av de två patienterna ville diskutera om korrektiva operationer, sonen fick utprovade ortopediska skor och mamman fick prova stabila knäbandage som dock visade sig inte alls fungera.



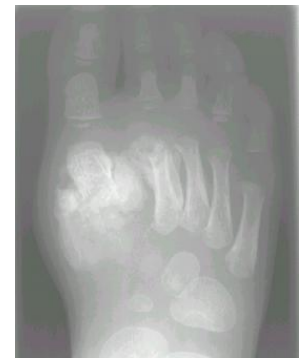
Jag började med en allmän utredning med blodprover som var negativ för både inflammatorisk eller reumatisk sjukdom och inte heller diabetes mellitus. Det fanns inga belägg på att det förelåg någon annan sekundär neuropati med Charcot artropatier som exempel Syringomyeli, Menigomyelocelle, Lepra, eller Tabes dorsalis (sekundär syfilis). Det som kvarstod var att det måste föreligga någon annan kanske okänd neuropati.

Det fanns nu en stark hypotes att patienterna som hade likartade symtom har en ännu okänd diagnos. Hypotesen stärktes ytterligare när det visade sig att ytterligare två i familjen, en syster och en son till

den 80 åriga modern hade utvecklat samma destruktiva Charcotleder. De berättade också att det i folkmun talats i flera generationer om någon okänd destruktiv knäsjukdom benämnd efter släktnamnen Kemi- Lahti.

Något syndrom eller störning (disorder) måste föreligga med en så hög samvariation för personerna. Med hjälp av genetiker började vi nysta i detta mysterium. Vi undersökte flera tänkbara primära neuropatier som exempel CMT (Charcot-Marie-Tooth), Skellefteå sjukdom och HNPP. Vi ville veta och validera om symtomen möjligen kan motsvara en självständig sjukdomskategori, skild från andra sjukdomar och från normalitet. (3)

Ett år senare dyker det upp en femte patient, ett barn som sedan han börjat krypa förevisat en väldigt hög smärtröskel och som slog huvudet mot möbler och väggar utan synbar påverkan. Mamman var tvungen att låta pojken bära en hjälm när han kröp omkring på golvet. Det som föranledde mottagningsbesöket var att pojken någon vecka innan varit på andra våningen i hemmet med mamman och plötsligt sett katten på gårdsplanen varmed han hoppade ned till katten utan några efterföljande symtom. Orsaken till besöket på sjukhuset var att den ena foten hade svullnat upp kraftigt och förvånansvärt visade röntgen multipla frakturer under varierande läkning och riklig callus. Pojken förevisade en markant smärtokänslighet i foten. Det visade sig av en tillfällighet att en kollega berättade att man haft två liknande patienter i Umeå under tidiga 90-talet. Jag fick kontakt med patienterna. Det som hade utvecklats hos dessa två smärtokänsliga patienter var också smärtlösa frakturer och progressiva Charcot leder vilka blivit föremål för flera operationer. Det fanns nu tre unga personer som hade identiska symtombilder med en uttalad smärtokänslighet.



### Validering

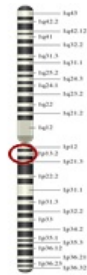
Vi gjorde en utvidgad genealogisk kartläggning av patienterna och det visade sig ganska snart att alla patienterna var släkt med varandra ofta på långt håll men med en gemensam anfader och proband. Även visade det sig att föräldrarna till de unga patienterna var släkt med varandra utan att de själv vetat om det.

Nu insåg vi att det måste föreligga en störning och ärftlig sjukdom av en oklar genes och alla personerna utvecklade Charcot leder i olika åldrar och hos de yngre personerna även smärtlösa frakturer med riskbeteende.

Slutligen efter många år blev arbetsdiagnosen någon Primär hereditär neuropati drabbande både unga och äldre patienter. Snart blev vi övertygade om att det kanske är sjukdomen Hereditär sensorisk och Autonom Neuropati (HSAN) som är en mycket sällsynt sjukdom (4). **HSAN** är klassad i 5 olika typer där HSAN typ 4 och 5 är dominerade av ärftlig smärtokänslighet (Congenital insensitivity to pain). Vi kunde utesluta HSAN typ 4 (CIPA) av att patienterna saknade anhidros (kan inte svettas) och mental retardation. De yngre patienterna har snarare ett högt intellekt. Vad gällde HSAN typ 5 var det endast rapporterad några få fall i världen. Man hade tidigare hittat en mutation TRKA (receptor för NGF) genen för HSAN typ 5 samma mutation som beskrivits för HSAN typ 4.(5)

## Genetik

Nästa steg som genetikerna stod inför var att hitta en mutation med en recessiv ärftlighets modell så upptäckte man i kromosom 1p11.2-p13.2 en mutation i kodningsregion för Nerve Growth Factor beta (**NGFB**) specifik för sjukdomens haplotyp. Denna mutation visade sig vara novel och inte tidigare beskriven (6). Det förelåg en punktmutation med utbyte av C till T i nucleotiden. Det skiftas en basisk arginin aminosyra (CGG) till icke polar tryptofan (TGG) som motsvarar position 100 i NGF (R221W) molekylen. Det vi också upptäckte var att de yngre patienterna med tidig sjukdomsdebut var homozygota för mutationen och de äldre patienterna var heterozygota. Vi kunde nu fastställa att den nya mutationen var specifik för HSAN typ 5, **Hereditär sensorisk och autonom neuropati typ 5** och en unik ny mutation för sjukdomen. Idag är sjukdomen även benämnd Norrbottnisk ärftlig smärtökänslighet och lokalt **Vittangi sjukan** efter den ort som anfadern grundade. (7)



## Patologi

Vid neurofysiologiska och patologiska undersökning visade suralis biopsier (biopsi från n.suralis) att homozygota hade en uttalad förlust av C-nervfibrer och måttlig uttalad förlust av A delta-nervfibrer, som förmedlar smärta, värme och kyla. Däremot var grova A-nervfibrer normal liksom undersökningar med neurografi och EMG var normal. (8) NGF proteinet kan genom att binda sig till TRKA- och p75NTR-receptorer (NGFs två receptorer), reglera överlevnaden och differentieringen av sensoriska neuron under utveckling och förmedlar smärtöverföring genom att verka på olika nivåer av nervsystemet (9).

## Ärftliga sjukdomar

I norra Sverige finns redan ett stort antal ärftliga sjukdomar, främst neurogenetiska, det så kallade norrländska ärftlighets sjukdomspanoramats. Norra Sverige är ibland kallad en genetisk guldgruva med uppskattningsvis 50-tal specifika genetiska sjukdomar. Några exempel på dessa sjukdomar är Arjeplog och Skellefteåsjukan och nu kunde vi placera Vittangi sjukan till den kategorin. Man tror att den höga förekomsten av genetiska sjukdomar i denna landsdel beror på den s.k. Founder-effekten, en gen i en begränsad population har fått en ökad omfattning p.g.a. låg in- och utflyttning.

## Kliniken

Kliniken för de unga homozygota patienterna är en uttalad smärtökänslighet som visar sig redan från 3–6 års ålder, vilket komplicerades med upprepade smärtlösa frakturer och en snabbt utvecklande Charcot led oftast knä och fotled. Sjukdomen startar klassiskt i knäleden, med en eller flera osteochondrit härdar som sedan progrediera med ytterligare destruktions och ben nekroser generellt i leden och slutligen en avancerad Charcot led. Dessa unga patienter är cerebralt intakta jmf andra typer av HSAN där mental retardation är vanligt symtom. Ett dilemma när flera leder drabbas så har vi korrigerat med artrodes (steloperation) i ena knäet och den andra korrektiva osteotomier för att bibehålla någon form av gångfunktion. Alla tre homozygota har med tiden blivit svårt handikappade av sjukdomen och slutligen blivit mer eller mindre rullstolsbundna.



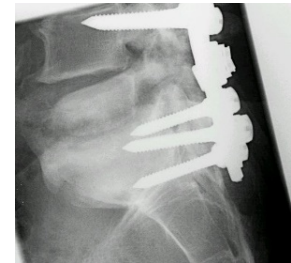
En kontroversiell teori för idiopatisk Osteoartros eller destruktions är ett ackumulerat mikrotrauma sekundär till en subklinisk neuromuskulär koordination så kallad "microklutziness". (10) Författarna har

visat att dessa individer som är mikroklutziners tenderar att få snabbare preartros vilket skulle kunna vara en av orsakerna för dessa patienter med riskbeteende.

Det visat sig med tiden att vi diagnostiserat många fler äldre heterozygota patienter med samma anfader. Den dominerande sjukdomsbilden för heterozygota patienter är att de söker pga. en uttalat knäartros men med ringa smärtsymtom som med tiden utvecklar grav Charcotledförändringar. Heterozygota patienterna har ingen total smärtokänslighet som de unga homozygota, men ofta ser man en subjektiv hög smärtröskel och även en störd uppfattning av värme och kyla. Någon av patienterna hade en störd kylkänsla som ledde till fingertopps nekroser på vintern och en annan patient älskade bada bastu men benen var värmekänslig vilket ledde till att han satt i bastun med fötterna i en kallvattenhink. De vanligaste lederna som drabbas är knän men vi har också hittat Charcot process i många andra stora leder (fotled, spinalt, axel, armbåge, höft och stortå). Spinal Charcot har åtgärdats med spinala fusioner liksom artrodes vid fotleds Charcot. Vi har konstaterat en hög andel av patienter får Karpaltunnel-syndrom (CTS) enkel eller dubbelsidigt (70%). (13) Vi har en stor symtomvariation bland de heterozygota patienterna, från att många patienter är helt symtomfria i alla åldrar till några patienter som redan i 20-års ålder utvecklar grav Charcotledsjukdom, men den största gruppen är äldre patienter (>60år) som utvecklat Charcot leder. Till dagsdatum har vi diagnostiserat 71 heterozygota och 3 homozygota patienter. Nyupptäckta heterozygota patienter diagnostiseras årligen ofta i samband med att de söker till ortoped-mottagningen med varierande grav ledsjukdom som behöver ortopediska åtgärder.



Det finns ett problem hos patienterna med en pågående leddestruktion att skilja mellanatt det är en progress av patientens Charcot led eller tillkomst av akut osteomyelit process. Helt dominerande agens för Osteomyeliter och även andra infektioner hos patienterna är stafylokocker. NGFB spelar en Spaetzle-liknande roll (endogenous cytokine ligand Spätzle) för immunitet mot Staphylococcus aureus vilket är störd hos dessa patienter. infektioner. (11) Infektionsrisken är ökad hos både homo- heterozygota patienter. (12).



Det finns ett problem hos patienterna med en pågående leddestruktion att skilja mellanatt det är en progress av patientens Charcot led eller tillkomst av akut osteomyelit process. Helt dominerande agens för Osteomyeliter och även andra infektioner hos patienterna är stafylokocker. NGFB spelar en Spaetzle-liknande roll (endogenous cytokine ligand Spätzle) för immunitet mot Staphylococcus aureus vilket är störd hos dessa patienter. infektioner. (11) Infektionsrisken är ökad hos både homo- heterozygota patienter. (12).

### Framtiden

Framtida forskning har idag två olika spår den ena är att använda NGF för behandling av Alzheimers sjukdom (14) vilket även är kliniskt prövat. (15)

Vidare skulle man vilja förstå mer om mutationens påverkan av nociceptiv smärta. (16) Vidare är det helt okänt varför symtombilden varierar hos de heterozygota, från symtomfria patienter till en del patienter som i tidig ålder (20–30 år) utvecklar tidiga Charcot leder.

Tidigare har man utvecklat en antikropp mot NGFB proteinet som visade sig ha effekt mot smärta med en novel mekanism skild från konventionella analgetiska preparat, men som gav en sidoeffekt med progress av några patienters artros. (17)

## Referenser

- 1 Johannisson K. Om begreppet kultursjukdom. *Läkartidningen*. 2008;105:3129–32.
- 2 Adler M, Bengtsson J, Ruck Christian. Låt inte ovaliderade diagnoser få fäste innan evidens finns. *Läkartidningen* 2024, vol 121 (165–216)
- 3 Laerum OD. Sjeldne sykdommer. *Terapeutiske Fremskritt*, 1971, 17, 46–50
- 4 Dyck PJ, Mellinger JF, Reagan TJ, Horowitz SJ, McDonald JW, Litchy WJ, Daube JR, Fealey RD, GO VL, Kao PC, Brimijoin WR, Lambert EH. Not indifference to pain but varieties of Hereditary sensory and Autonomic neuropathy. *Brain* 1983; 106: 373-390
- 5 Houlden H, King RH, Hashemi-Nejad A, Wood NW, Mathias CJ, Reilly M, Thomas PK. A novel TRK A (NTRK1) mutation associated with hereditary sensory and autonomic neuropathy type V. *Ann Neurol*. 2001 apr; 49(4): 521–5.
- 6 Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, Holmgren G, Holmberg D, Holmberg M. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet*. 2004 Apr15; 13(8):799–805.
- 7 Minde J, Toolanen G, Andersson T, Nennesmo I, Remahl IN, Svensson O, Solders G. Familial insensitivity to pain (HSAN V) and a mutation in the NGFB gene. A neurophysiological and pathological study. *Muscle Nerve*. 2004 dec; 30(6):752–60.
- 8 Minde J, Svensson O, Holmberg M, Solders G, Toolanen G. Orthopedic aspects of familial insensitivity to pain due to a novel nerve growth factor beta mutation. *Acta Orthop*. 2006 apr; 77(2):198–202.
- 9 Larsson E, Kuma R, Norberg A, Minde J, Holmberg M. Nerve growth factor R221W responsible for insensitivity to pain is defectively processed and accumulates as proNGF. *Neurobiol Dis*. 2009 feb; 33(2):221–8.
- 10 Radin EI, Yang KH, O'Connor JJ et al. Relationship between lower limb dynamics and knee joint pain. *J Orthop Res* 1991;9:398–405
- 11 Minde J, Andersson T, Fulford M, Aguirre M, Nennesmo I, Remahl IN, Svensson O, Holmberg M, Toolanen G, Solders G. A novel NGFB point mutation: a phenotype study of heterozygous patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 feb; 80(2):188–95. Epub
- 12 Mikael Ridderström, Mats Svantesson, Oumie Thorell, Theofilos Magounakis, Jan Minde, Håkan Olausson, Saad S Nagi High prevalence of carpal tunnel syndrome in individuals with rare nerve growth factor beta mutation. *Brain Commun*. 2020;
- 13 Hepburn L, Prajsnar TK, Klapholz C, et al. Innate immunity. A Spaetzle-like role for nerve growth factor  $\beta$  in vertebrate immunity to *Staphylococcus aureus*. *Science*. 2014 Oct 31;346(6209):641–646.
- 14 Cattaneo A, Capsoni S, Paoletti Towards non invasive nerve growth factor therapies for Alzheimer's disease. *F. J Alzheimers Dis*. 2008 Oct;15(2):255–83.
- 15 M E Jönhagen Nerve growth factor treatment in dementia *Alzheimer Dis Assoc Disord*2000;14 Suppl 1: S31-8.
- 16 Understanding pain perception through genetic painlessness diseases: The role of NGF and proNGF. Testa G, Cattaneo A, Capsoni S. *Pharmacol Res*. 2021 Jul; 169:105 662.
- 17 Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, Brown MT. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010 Oct 14;363(16):1521–31.

Bild 1 Charcot led hos 80-åringen i båda knäna

Bild 2 Charcot led hos 60-åriga sonen i fotleder

Bild 3 Multipla smärtlösa fotfrakturer

Bild 4 Lokalisation av mutationen i kromosom 1p11.2-p13.2

Bild 5–6 Unga pojken utvecklat grava Charcotled i knän vid 10 års ålder

Bild 7–8 Äldre heterozygota patienten med bilateral Charcot leder knän utan smärta

Bild 9 Fusioneras Spinal Charcotled L5-S1