

Helsingborgssjukan kopplad till duplikation i kromosom 9

INTESTINAL NEUROPATI OCH KRONISK PSEUDO-OBSTRUKTION – INVALIDISERANDE TILLSTÅND MED SVÅR TARMSVIKT OCH HÖG DÖDLIGHET

Kronisk intestinal pseudo-obstruktion (CIP) är ett invalidiserande tillstånd med tarmsvikt och med svåra symtom som buksmärtor, kräkningar, förstoppning och diarréer. Dödligheten är hög. Ett karaktäristiskt fynd vid pseudo-obstruktion är vidgade tarmavsnitt och defekt propulsion av tarminnehåll trots avsaknad av mekanisk obstruktion. Orsaken är i regel neuropati eller myopati i tarmen, där diagnostik kräver tillgång till fullväggsvävnad [1, 2]. I många fall är tarmrubbingen del i en generaliserad sjukdom, exempelvis vid familjär amyloidos med polyneuropati (FAP) [3]. För myopatiska varianter av CIP har betydande framsteg gjorts rörande genetiken, inte minst tack vare finska pionjärarbeten om aktingenen [4, 5].

Ärftlig CIP orsakad av neuropati som är begränsad till tarmen har beskrivits tidigare hos familjer med visceral degenerativ neuropati [6-8], men den genetiska bakgrunden har inte studerats. Här ges en översikt av upptäckten och en kartläggning av en svensk form av CIP orsakad av familjär intestinal degenerativ neuropati (FIDN).

Upptäckten av Helsingborgssjukan

Vid medicinkliniken i Helsingborg behandlades 1990 två kvinnor: en mor på 65 år och hennes dotter. Båda hade invalidiserande buksmärtor, svåra kräkningar och diarréer och behövde ständig total parenteral nutrition. Vid misstanke om ärftlig motorikstörning gjordes gastrointestinala utredningar, som hos båda pa-

Hasse Abrahamsson, professor emeritus, sektionen för gastroenterologi och hepatologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset; Sahlgrenska akademien, Göteborg
 ● hasse@abrah.se

tienterna visade vidgade tarmar radiologiskt och endoskopiskt, långsam passage genom tunntarmen och uttalad bakteriell överväxt i tunntarmen (Figur 1 och 2). Mätning av duodenal vätsketransport visade att denna var ökad. Tunntarmsmanometri visade abnorma, neuropatiska mönster. Fullväggsbiopsi tagen vid en bukexploration på dottern hade visat degeneration i nervplexa. Moderns far (född 1898) hade haft svåra tarmbesvär sedan ungdomen. I en rapport till Läkaresällskapets riksstämma 1991 konkluderade vi att fynden var förenliga med CIP orsakad av en hereditär neuropatisk motorikstörning med autosomal dominant ärftlighetsgång [9]. Expertis bedömde vid denna tidpunkt att släktmaterialet var för litet för att starta genetisk analys i denna »familj A«. Under 1990-talet utvecklade sedan en syster och en bror till den yngre kvinnan ökande buksmärtor och svår CIP.

År 2002 observerade Hans Linander vid samma klinik i Helsingborg en kvinna från en annan familj (»familj B«). Hon hade svåra kroniska kräkningar och vidgad tunntarm. CIP misstänktes, och vår utredning bekräftade diagnosen. Fullväggsbiopsi visade enligt initial PAD inflammatorisk neuropati i tarmväggen. Ytterligare fem medlemmar i denna »familj B« visade sig ha svåra tarmsymtom. Detaljerad motilitetsutredning på nio patienter från familjerna A och B med svåra besvär visade stora likheter i de båda familjerna: samtliga hade abnorma neuropatiliknande motilitetsmönster, och åtta av nio hade långsam tunntarmstransit och bakteriell överväxt [10].

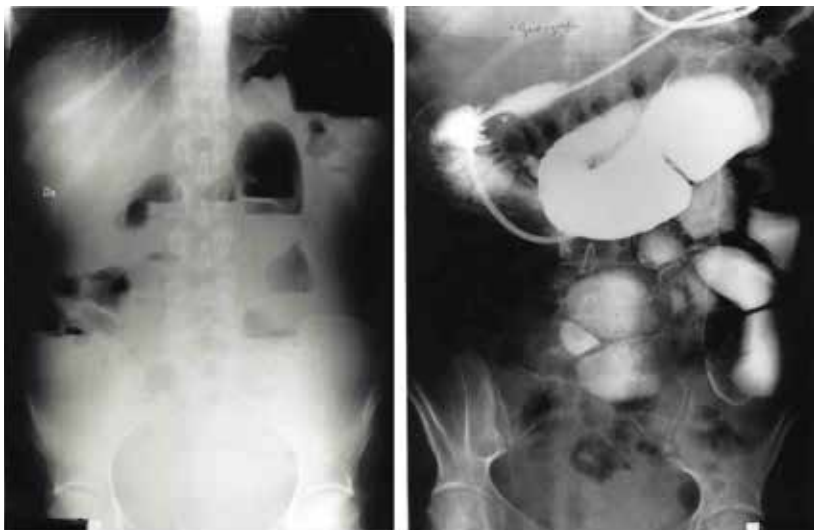
Fynden väckte misstanke om att det kunde vara samma sjukdom och motiverade eftergranskning av tillgängligt fullväggsmaterial. Expertgranskning, gjord av Béla Veress på material från tre patienter vilka initialt fått disparata histopatologiska diagnoser i familjerna A och B, visade hos alla typiska förändringar som vid degenerativ visceral neuropati men inga tecken på myopati [10].

Genealogi

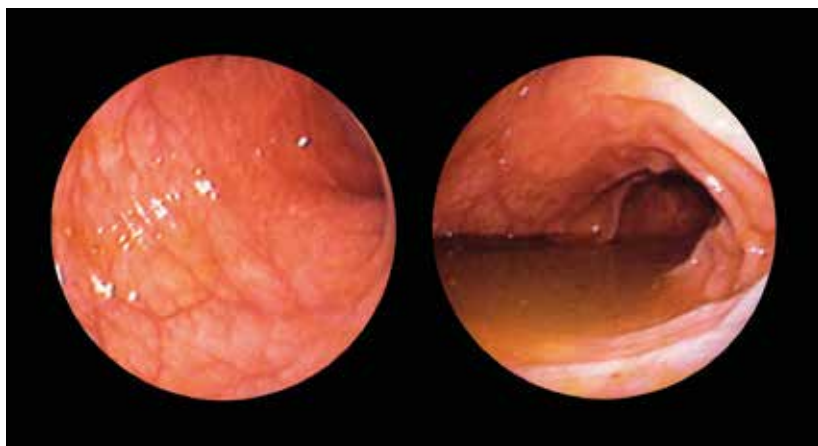
De histopatologiska fynden stärkte misstankarna att familjerna A och B kunde vara en och samma släkt, i synnerhet som hereditär neuropatisk pseudo-obstruktion är en ovanlig sjukdom. Efterforskningar i kyrkböcker från Skåne och Halland visade inte på något släktskap mellan de båda familjerna; däremot avslöjades vid granskning av husförhörslängder att anmodern i familj A och anfadern i familj B hade arbetat på näraliggande gårdar 1897. År 1898 föddes den tidigaste kända personen med kroniska tarmbesvär (man

HUVUDBUDSKAP

- Den så kallade Helsingborgssjukan är en intestinal degenerativ neuropati med autosomal dominant ärftlighetsgång och variabel expressivitet.
- Sjukdomen är starkt kopplad till en region i kromosom 9 innehållande en 1,2 Mb duplikation med 22 proteinkodande gener, varav flertalet är interferongener.
- Symtomdebuten sker oftast i vuxen ålder. Kronisk diarré är det vanligaste symtomet, men progress med svåra buksmärtor, invalidiserande kräkningar och svår kronisk pseudo-obstruktion med betydande mortalitet är vanlig.
- Släktmedlemmar som saknar duplikationen har ingen förhöjd tarmsjuklighet.
- Genetisk analys inklusive gendos-array är viktig i misstänkta fall och är potentiellt värdefull för genetisk vägledning.



Figur 1. Kvinna, 45 år, från familj A med kronisk intestinal pseudo-obstruktion (CIP), buksmärtor, diarréer och invalidiserande kräkningar. Buköversikt (till vänster) visade uttalade dilatationer av tunntarmen med gas-/vätskenivåer. Tunntarmsröntgen (till höger) med barium via sond verifierade kraftigt vidgade tarmavsnitt och mycket långsam passage till kolon. Från poster, Abrahamsson et al 1991 [9].

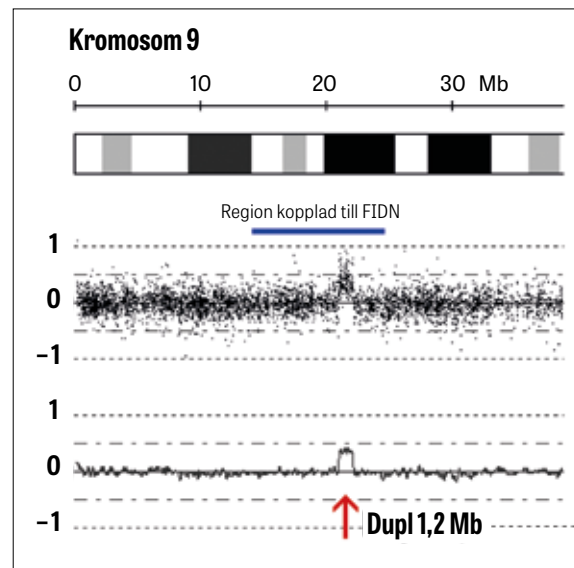


Figur 2. Kvinna, 65 år, från familj A med CIP, kroniska kräkningar, diarréer och återkommande sepsis. Vid övre endoskopi noteras total avsaknad av tarmrörelser. Duodenum descendens är påtagligt dilaterad (vänster). Odling på slemhinnebiopsi och på aspirat från den stillastående vätskan i distala duodenum (höger) visade riklig växt av E coli och Klebsiella. De voluminösa vätskemängderna i distala duodenum var kopplade till en flerfaldigt ökad duodenal vätsketransport med behov av upp till 8 liter vätska parenteralt per dag för att undvika dehydrering. Från poster, Abrahamsson et al 1991 [9].

II:1 i det slutliga släktrådet) vilken senare blev far respektive morfar till våra två först studerade patienter (III:1 och IV:2) [9]. Husförhörlängder som upprättats enligt 1686 års kyrkolag gav således en rimlig förklaring som innebar att denna släkt är den största beskrivna med ärftlig CIP orsakad av degenerativ intestinal neuropati [10].

Genetisk analys

Blodprov från 33 släktmedlemmar i tre subgrupper av familjerna A och B, framför allt generationerna III och IV, kunde insamlas och analyserades av Tommy Martinsson. De initiala två patienterna, som nämns ovan [9], var då avlidna i tarmsvikt och inte genetiskt testade. Microarray av 262 000 SNP (single nucleotide



Figur 3. Microarray hos släktmedlemmar med kroniska tarmbesvär och diarré visar en likartad region om 9,7 Mb (miljoner baspar) i den korta armen av kromosom 9. Kopplingsanalys visar signifikant koppling mellan denna sekvens och familjär intestinal degenerativ neuropati (FIDN). Gendoskurvan visar duplikationen som finns i denna region hos samtliga svårt sjuka i denna släkt, Dup (9)(p21.3). Efter Abrahamsson et al 2019 [11].

TABELL 1. Magtarmsymtom hos 33 släktmedlemmar med eller utan 1,2 Mb duplikation i kromosom 9

| Tre personer utan duplikation hade besvär förenliga med funktionell tarmsjukdom men hade inte sökt för sina besvär | | |
|--|-----------------------|----------------------------|
| | Duplikation (n = 14)* | Ingen duplikation (n = 19) |
| ● Inga symtom | 3 | 16 |
| ● Diarré | 11 | 0 |
| ● Buksmärtor | 7 | 3 |
| ● Förstoppning | 4 | 0 |
| ● Kroniska kräkningar | 5 | 0 |

* Varav 4 med svår CIP

polymorphism; enbaspolymorfi) längs genomet visade att en region om 9,7 Mb (miljoner baspar) i den korta armen av kromosom 9 (Figur 3) var gemensam för alla med svår tarmsjukdom [11]. Kopplingsanalys visade signifikant koppling till svår tarmsjukdom i släkten med Lod-poäng, z-värde 3,4. Gendos-array avseende eventuella deletioner eller duplikationer visade ett distinkt, intressant fynd: i denna region fanns hos samtliga svårt sjuka en duplikation på 1,2 Mb, från 20,9 till 22,1 Mb från kromosomens p-terminal (Figur 3; röda symboler i Figur 4). Statistisk beräkning visade starkt signifikant samband mellan duplikation och tarmsymtom, $P = 0,0005$ (Tabell 1). Samtliga patienter med kronisk diarré inklusive alla med CIP hade duplikationen. I duplikationen finns 22 proteinkodande gener, varav flertalet är interferogener, melanomgenen CDK2A, samt i duplikationens brottpunkt FOCAD-ge-

nen [11]. Ingen av dessa är i nuläget särskilt misstänkt för att vara involverad i neuropatiutvecklingen. Sekvensanalys (exomsekvensering) kunde inte påvisa någon mutation i området med koppling till sjukdomen [11]. Alternativa genetiska mekanismer för utveckling av denna neuropati skulle kunna vara en doseffekt för någon eller några av de duplicerade generna eller en mutation utanför exomet.

Intressant är att det finns skillnader i sjukdomsuttryck mellan släktgrenarna A och B. Givet att duplikationen i kromosom 9 överförts från anfadern (I:2, Figur 4) via hans sjuka barn beräknas 100 procent (5/5) av duplikationsbärarna i familj A ha utvecklat svår sjukdom definierad som död i tarmsvikt och/eller verifierad CIP. Motsvarande siffra i de undersökta grenarna av familj B är 21 procent (3/14); således en variabel expressivitet som är signifikant starkare i gren A, $P = 0,005$. Resultaten tyder även på högre penetrans i familj A. Intressant nog visar släktmedlemmar som inte har duplikationen i kromosom 9 ingen ökad tarmsjuklighet utan har förekomst av lindrigare tarmbesvär i samma nivå som den allmänna populationen (Tabell 1) [11].

Ålder för sjukdomsdebut och diagnos

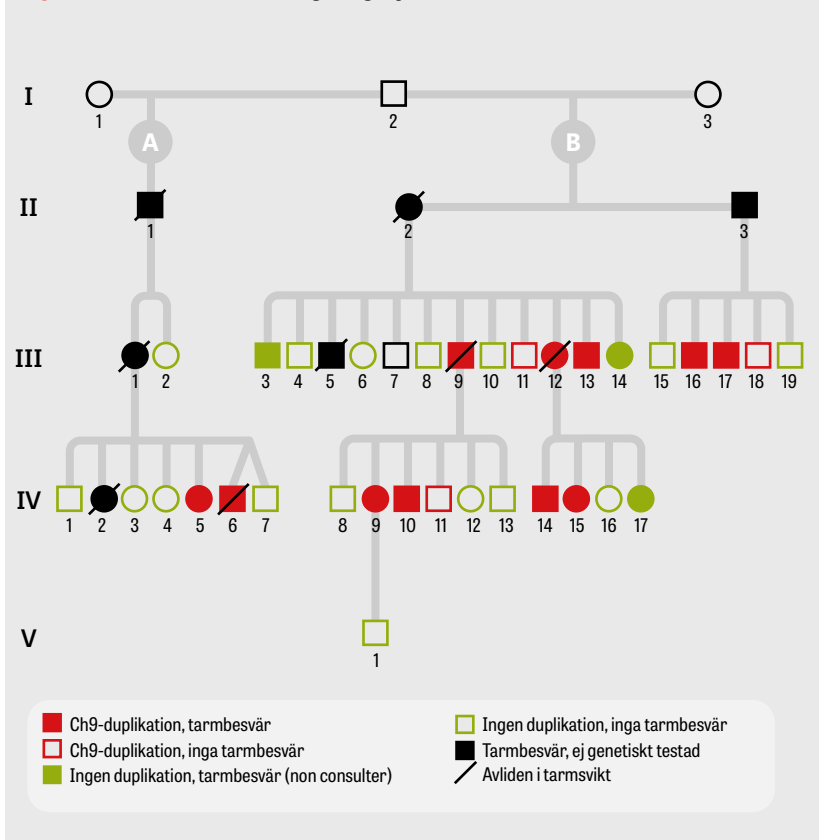
Hos de undersökta släktmedlemmarna med duplikation i kromosom 9 har åldern för symtomdebut stor spridning – från 18 till 70 år – med signifikant tidigare debut i gren A [10]. Liksom i andra beskrivna släkter med CIP är mediantiden från symtomdebut till diagnos betydande: i familj A 20 år och i familj B 15 år. Notabelt är att en patient med sjukdomsdebut vid 70 års ålder hade utvecklat okontrollerbara och invalidiserande diarréer, varför avlastande ileostomi fått göras 7 år efter symtomdebut; eftergranskning av resektionsvävnad visade degenerativ neuropati. En pojke (III:5 i släktträdet) avled på 1930-talet vid 3 års ålder på grund av »tarmvred«, men han har inte tagits med i beräkningarna eftersom informationen är sparsam.

Gastrisk elektrostimulering

Det finns ingen kurativ behandling för grundsjukdomen bakom CIP [1, 2]. Redovisning av alla prövade behandlingar [10] ligger utanför ramen för denna översikt. Dock må nämnas att patienter med terapiresistenta invalidiserande kräkningar i denna släkt var de första patienterna med CIP som behandlades med gastrisk elektrostimulering (GES, »gastrisk pacemaker«), den första redan år 1996. Tre patienter har erhållit GES, med positiva resultat under längre tid (>5 år) för två av dem [12].

»... patienter med terapiresistenta invalidiserande kräkningar i denna släkt var de första patienterna med CIP som behandlades med gastrisk elektrostimulering.«

Figur 4. Släktträd för Helsingborgssjukan



Figur 4. Helsingborgssjukan, familjär intestinal degenerativ neuropati med autosomalt dominant ärflighetsgång. Kliniska och genetiska faktorer är inlagda så att förekomst av tarmsjukdom (fyllda symboler) och död i tarmsjukdom visas, liksom kopplingen till duplikationen i kromosom 9 (rött). Avlidna i tarmsjukdom fram till 2021 är markerade. Runda symboler = kvinnor; kvadrater = män. Efter Abrahamsson et al 2019 [11].

Duplikationen i kromosom 9 som sjukdomsmarkör

Hos de undersökta släktmedlemmarna är som nämnts förekomst av duplikationen i kromosom 9 starkt kopplad till svår tarmsjukdom. Några duplikationsbärare har dock något måttligare besvär, vanligtast kronisk diarré som fanns hos totalt 11 av 14 duplikationsbärare (Tabell 1) [11]. Detta samband bör beaktas av dem som handlägger patienter med långvariga tarmbesvär, särskilt i Sydsverige. Det ska påpekas att våra undersökningar är begränsade till några få släktgrenar, där släktmedlemmar handlagts vid Helsingborgs lasarett och samtliga kända svårt sjuka har varit från Helsingborgstrakten. Anfadern (I:2), som med all sannolikhet var duplikationsbärare, var dock inte född i Helsingborgstrakten och hade flera syskon som uppnådde vuxen ålder. Det är ännu inte klarlagt om det rör sig om en de novo-förändring eller ej hos anfadern. Anfadern var också far till åtminstone ytterligare fem personer utöver dem som kunnat inkluderas i nuvarande släktträd (Figur 4). Det kan således finnas ett mörkertal när det gäller förekomst av tarmbesvär relaterade till duplikation i kromosom 9. Därför bör denna genetiska sjukdom vara en differentialdiagnos

att ha i åtanke, inte bara vid invalidiserande CIP utan även vid till exempel kroniska oförklarade diarréer hos vuxna, i synnerhet om det finns flera sjuka individer i en och samma familj.

Begreppet Helsingborgssjukan inkluderande duplikation i kromosom 9 har en etiologisk innebörd och kan lättfattligt användas för att ange detta specifika syndrom samt tydliggöra skillnad mot snarlika sjukdomstillstånd. I linje med uppfattningen att kromosom 9-duplikationen är orsak till just Helsingborgssjukan ligger våra observationer att patienter med intestinal degenerativ neuropati i tre andra sydsvenska släkter, varav en från Skåne, inte har duplikationen och att den inte heller finns hos en undersökt familj av tysk härkomst med svår neuropatisk pseudo-obstruktion i tre generationer (Martinsson och Abrahamsson, opubl data). Dessa patienter har således inte Helsingborgssjukan även om de har samma histopatologiska diagnos och bor i samma geografiska område.

Genetisk vägledning

Vikten av att utföra genetisk analys inklusive gendosmätning vid ovanliga sjukdomar har betonats, inte minst här i Läkartidningen [13, 14]. Upptäckten av duplikationen i kromosom 9, diagnostiserad med gendos-array, och dess samband med FIDN/CIP synes vara betydelsefull inte bara för etiologisk diagnos utan också för framtida genetisk vägledning. Ett antal medlemmar i den beskrivna släkten har undvikit att skaffa biologiska barn på grund av risken för invaliderande tarmsjukdom ifall man är »anlagsbärande». Nu vet vi att de släktmedlemmar som inte har duplikationen i kromosom 9 inte heller har haft någon risk att föra pseudo-obstruktionssjukdomen vidare till kommande generationer. Detta belyses exempelvis av de två systrarna III:1 och III:2 i släktgren A (Figur 4). Den sannolika duplikationsbärande III:1, som dog i CIP med multiorgansvikt, hade i enlighet med dominant ärftlighetsgång tre barn med invalidiserande CIP, medan hennes syster (III:2) – som inte har duplikationen – har två barn och fem barnbarn, samtliga utan några tarmsymtom. Likaledes har ingen av de släktmedlemmar i gren B vilka saknar duplikationen (gröna symboler i Figur 4) själva eller deras barn utvecklat symtom på CIP eller svår tarmsjukdom. Dessa exempel stöder uppfattningen att genetisk analys är av värde när man utreder personer som kan ha en risk

»Nu vet vi att de släktmedlemmar som inte har duplikationen i kromosom 9 inte heller har haft någon risk att föra pseudo-obstruktionssjukdomen vidare till kommande generationer.«

att ha eller att få denna svenska variant av familjär intestinal degenerativ neuropati, och att analysresultatet kan vara till hjälp vid genetisk vägledning.

Utöver genetisk vägledning i denna släkt, baserad på frånvaro av duplikation i kromosom 9, kan de nya rönen också öppna upp för hjälp till duplikationsbärande som planerar att skaffa barn. Fosterdiagnostik avseende duplikation i kromosom 9 torde vara möjlig, men även nyare tekniker såsom preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) bör kunna övervägas i angelägna fall.

Som framhållits utgör de svåra tarmsymtomen, ofta med progress till pseudo-obstruktion och tarmsvikt, ett stort lidande för många av patienterna med Helsingborgssjukan. I vilken utsträckning den nyvunna kunskapen om den bakomliggande genetiken kan bidra till framsteg också vad gäller omhändertagande och behandling av sjukdomsmanifestationerna är ännu för tidigt att bedöma. Ett fortsatt multidisciplinärt samarbete mellan gastroenterologer, genetiker och andra involverade specialiteter rörande olika aspekter av sjukdomen är angeläget.

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2022;119:21186

REFERENSER

1. Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(6):440-52.
2. De Giorgio R, Cogliandro RF, Barbara G, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: clinical features, diagnosis and therapy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(4):787-807.
3. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al; European Network for TTR-FAP (ATTReUNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(Suppl 1):S14-26.
4. Sipponen T, Karikoski R, Nuutinen H, et al. Three-generation familial visceral myopathy with alpha-actin-positive inclusion bodies in intestinal smooth muscle. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(5):437-43.
5. Lehtonen HJ, Sipponen T, Tojkander S, et al. Segregation of missense variant in smooth muscle actin gamma-2 with autosomal dominant visceral myopathy. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1482-91.e3.
6. Roy AD, Bharucha H, Nevin NC, et al. Idiopathic intestinal pseudo-obstruction: a familial visceral neuropathy. *Clin Genet.* 1980;18(4):291-7.
7. Mayer EA, Schuffler MD, Rotter JI, et al. Familial visceral neuropathy with autosomal dominant transmission. *Gastroenterology.* 1986;91(6):1528-35.
8. Camilleri M, Carbone LD, Schuffler MD. Familial enteric neuropathy with pseudoobstruction. *Dig Dis Sci.* 1991;36(8):1168-71.
9. Abrahamsson H, Kilander A, Olsson O, et al. Funktionsrubningar vid familjär kronisk intestinal pseudo-obstruktion (CIPO). Svenska läkaresällskapets riksstämman 1991. *Hygiea.* 1991;100(2):151-2.
10. Ahlfors F, Linander H, Lindström M, et al. Familial intestinal degenerative neuropathy associated with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(4):347-55, e159.
11. Abrahamsson H, Ahlfors F, Fransson S, et al. Familial intestinal degenerative neuropathy with chronic intestinal pseudo-obstruction linked to a gene locus with duplication in chromosome 9. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(12):1441-7.
12. Andersson S, Lönröth H, Simrén M, et al. Gastric electrical stimulation for intractable vomiting in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(9):823-30.
13. Anderlid BM, Blennow E, Giacobini M, et al. Gendos-array upptäcker även små kromosomförändringar. *Läkartidningen.* 2010;107:1144-9.
14. Johansson Soller M, Nordgren A, Ehrencrona H, et al. Helgenom-analys vid sällsynta diagnoser ger stor patientnytta. *Läkartidningen.* 2021;118:21015.

SUMMARY

Familial intestinal degenerative neuropathy with chronic pseudo-obstruction linked to duplication in chromosome 9

The so-called Helsingborg Disease is an intestinal degenerative neuropathy discovered in a kindred in South Sweden. Affected subjects develop severe intestinal symptoms, the most common being chronic diarrhea, but abdominal pain, constipation and severe vomiting are common. Chronic intestinal pseudo-obstruction is the end-stage with high mortality from intestinal failure. Two families with affected members were shown by histopathology and genealogy to be one large kindred with the same underlying disease. Genetic analysis shows that this disease, having an autosomal dominant transmission, is strongly linked to a region in the short arm of chromosome 9 and a 1.2 Mb duplication in this region. The duplication includes 22 protein-coding genes, most of them are interferon genes. Family members not carrying the duplication have no increased prevalence of gut diseases. Genetic analysis including gene-dose array should be important for etiologic diagnosis and for genetic guidance in this kindred.