

# Norrbottnisk ärftlig smärtokänslighet beror på nyfunnen mutation

I Norrbotten har man under lång tid haft vetskap om en sjukdom som drabbar nedre extremiteternas leder med grava felställningar och symtom på nedsatt smärtkänsla. Vi har konstaterat att patienterna lider av sk hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN), som är en sällsynt neurologisk sjukdom med avancerade ortopediska problem och som finns i flera varianter. Tidigare finns rapporter om enstaka fall i Skandinavien, och sjukdomsbilden stämmer med den tidigare beskrivna femte typen.

Vi har identifierat en mutation i kromosomregionen för nerve growth factor  $\beta$ -genen (NGFB), 1p11.2-p13.2. Mutationen gör att nervsystemet inte utvecklas normalt, utan nervtrådar som leder smärta och temperatur (A-delta- och C-fibrer) är kraftigt reducerade, vilket även nervbiopsier har konfirmerat.

Detta fynd möjliggör uppdelning av patienterna i två grupper: dels patienter med dubbel uppsättning av mutationen (tre patienter) och symtomdebut i tidig



15-årig pojke med ärftlig smärtokänslighet och med progressiv Charcot-artropati i båda knäna och fotlederna.

ålder med markant smärtokänslighet i främst nedre extremiteterna, smärtfria frakturer och felställda leder, dels en lindrigare form hos 40 vuxna patienter med enkel uppsättning av mutationen och där symtomen debuterar i 20-70-årsåldern med känslhetsnedsättning och/eller ledsjukdom; i några fall förekom-

mer grav Charcot-artropati. De ortopediska manifestationerna är svåra att behandla, och det är nödvändigt att planera operationer med hänsyn till patientens ålder, kvarstående längdtillväxt, risk för tillväxstörningar såväl som effekter av sjukdomens fortskridande.

Olika typer av ledbandage används i första hand, och barnen måste lära sig vad som kan ge smärta och hur man ska undvika smärta och att extremt belasta lederna. Den kirurgi som rekommenderas vid avancerad leddestruktion hos yngre är artrodes. Hos äldre har enstaka personer fått ledprotes.

Det finns idag ingen känd bot för sjukdomen. Teoretiskt är mutationen intressant som ett modellsystem för att studera smärtmekanismer.

**Jan Minde**

överläkare, ortopediska kliniken, Gällivare sjukhus

Avhandling, Minde J. Familial insensitivity to pain. Umeå: Umeå universitet; 2006.

## Absorptionen av tyroxin kräver sur miljö



Oralt tillfört tyroxin absorberas huvudsakligen i jejunum och ileum. I den refererade studien fick 248 patienter med eutyreoid struma tyroxin i syfte att reducera eller förhindra fortsatt tillväxt av tyreoida. Tyroxin gavs tills TSH låg på 0,05-0,2 mU vid minst två tillfällen med åtta månaders intervall. I en kohort av 269 öppenvårdspatienter inkluderades 248 patienter.

Av dessa var 53 H pylori(HP)-positiva enligt biopsier tagna från antrum eller korpus. 60 patienter uppfyllde histologiska kriterier för atrofisk gastrit. Tio patienter utreddes på grund av sternal smärta och fick diagnosen gastroesofageal refluxsjukdom (GERD), som behandlades med 40 mg omeprazol.

Dessa grupper jämfördes med en referensgrupp på 135 patienter utan gastrointestinala symtom. Peroralt tyroxin gavs till samtliga under fasta för att undvika skillnader i absorption. Under observationstiden på 30 månader blev elva patienter från referensgruppen HP-positiva och fick sedvanlig eradikeringsbehandling. Patienterna med HP-gastrit, de med atrofisk gastrit och de omepra-

zolbehandlade med GERD krävde en mediansdos av tyroxin som var ca 25 procent högre för att uppnå målvärdet avseende TSH. De HP-positiva patienternas tyroxinbehov ökade men minskade till kontrollgruppens efter sedvanlig eradikeringsbehandling. De omeprazolbehandlade krävde en tyroxinökning med 37 procent för att uppnå målvärdet avseende TSH.

Författarnas slutsatser är att en sur miljö i ventrikeln är nödvändig för fullgod absorption av tyroxin, som är ett natriumsalt med mindre lipofila egenskaper än nativt tyroxin.

Indikationen för tyroxinbehandlingen av eutyreoid struma är omdiskuterad, men studien visar vikten av differentialdiagnostiska överväganden när patienternas dygnsbehov av tyroxin ändras utan att nedsatt ordinationsföljksamhet föreligger anamnestiskt.

**Mikael Lehtihet**

med dr, medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med. 2006;354(17):1787-95.

## Herceptin bra vid tidig bröstcancer

Den monoklonala antikroppen Herceptin bör ges för behandling av bröstcancer i tidigt stadium och som är HER-2-positiv. Detta rekommenderar National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien. Herceptin bör ges till de bröstcancerpatienter som redan genomgått kemoterapi, kirurgi eller strålning.

Behandlingen bör dock föregås av hjärtundersökning, och patienter med en ejektionsfraktion understigande 55 procent bör inte behandlas med preparatet. Det bör heller inte kvinnor med angina pectoris som kräver medicinsk behandling eller med andra hjärtsjukdomar, t ex medfödda klaffel. Under behandlingen bör hjärtundersökningar upprepas var tredje månad, och vid tecken på hjärtpåverkan bör behandlingen avslutas, skriver NICE i sin rekommendation.

**Anders Hansen**

Åt-läkare, Stockholm anders.hansen@sciencecap.se

NICE 2006/26. <http://www.nice.org.uk>

## Manipulation av kotpelaren av osäkert värde vid smärta

Kiropraktorbehandling är vid sidan av massage den vanligaste alternativa behandlingen vid smärta från kotpelaren. De kiropraktiker som har osteopatutbildning använder därtill stundom manipulation även vid tillstånd som astma, spastisk kolit och dysmenorré.

Ernsts och Canters aktuella metastudie av 16 metastudier av kotpelarmanipulation 2000–2005 har således avsevärt medicinskt och ekonomiskt intresse. Litteraturstudien omfattade alla systematiska studier av kotpelarmanipulation (n=16 efter exklusion av åtta metastudier med bristfällig klarhet vad gäller reproducerbarhet för inklusion och exklusion) under dessa år avseende behandling av smärta från kotpelaren, huvudvärk samt övriga tillstånd.

I stort var utfallet för dessa 16 metastudier negativt, utom för ryggsmärta, där effekten var jämförbar med den av te analgetika eller rörelseträning. Författarnas konklusion kan sammanfattas som följer: »... vi har inte funnit några övertygande bevis i systematiska översikter, som skulle peka på att manipula-

tion skulle vara ett rekommenderbart terapival vid något sjukdomstillstånd. Det finns områden, där det råder brist på primärdata och där mera strikta kliniska studier kan förbättra vår kunskap.«

Det har gjorts en omfattande svensk litteraturgenomgång av kunskapsläget år 2000 för behandling av onda ryggar, där även manipulation utvärderades [SBU 2006]. Man fann där stark evidens för att manipulation visserligen har kortvarig effekt vid kronisk smärta från ländryggen och i någon mån vid akut smärta. Dock var effekten jämförbar bara med den av sjukgymnastik och/eller NSAID. Man fann ingen starkare evidens för att denna behandling skulle ha bättre långtidsprognos än konventionella metoder.

I allt väsentligt överensstämmer den refererade översikten således med SBUs utvärdering av kiropraktorbehandling från år 2000.

**Hans Isaksson**

med dr, f d företagsläkare, Vislanda

Ernst E et al. A systematic review of systematic reviews of spinal manipulation. J R Soc Med 2006;99: 192-6.

## Högt BMI förvärrar refluxsjukdom

Individer med högt BMI löper ökad risk att drabbas av gastroesofageal refluxsjukdom. Nu har en grupp forskare från universiteten i Boston och Harvard visat att patienter med refluxsjukdom och som har ett högt BMI har mer besvär av sin sjukdom än refluxpatienter med lägre BMI.

Forskarna har tittat på drygt 10 000 kvinnor som diagnostiserats med refluxsjukdom. Dessa har fyllt i ett formulär om sin sjukdom angående frekvens, svårighetsgrad och duration av symtomen. Forskarna fann ett dosberoende samband mellan BMI och allvarlighetsgrad av sjukdomen. Sambandet gällde för såväl normalviktiga (BMI under 25) som överviktiga individer (BMI över 25). En mindre viktuppgång kan förvärra symtomen av gastroesofageal refluxsjukdom avsevärt även hos normalviktiga individer, konstaterar forskarna.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

NEJM. 2006;354:2340-8.

## Luftföroreningar och manligt kön ökar risken för astma och allergi

Astma- och allergisjukdomar är mycket vanliga i befolkningen, och mer än en tredjedel av alla barn drabbas någon gång av allergibesvär. Såväl ärftliga som miljörelaterade faktorer påverkar risken att insjukna, och samverkan mellan dessa faktorer är av stor betydelse. I denna avhandling har vi kunnat påvisa sådan samverkan mellan olika genetiska och miljörelaterade faktorer.

I ett delprojekt studerades risken att utveckla allergisjukdom till följd av exponering för luftföroreningar tidigt i livet och om denna risk påverkas av vårt genetiska arv. Barn som bär på en variant av en gen som är involverad i kroppens antioxidativa system, GSTP1 (glutation S-transferas P1), visade sig ha flera gånger större risk att drabbas av allergi kopplat till luftföroreningar från vägtrafiken än barn utan denna variant. Dessa resultat ger ökad förståelse för hur kombinationen arv och miljö påverkar barnen, och i framtiden kan det bli möjligt att ge riktade råd till vissa patientgrupper.

Under de senaste åren har flera nya »astmagener« upptäckts, bl a GPRA (G-protein coupled receptor for asthma),

vars protein finns på både glatta muskelceller och epitelceller i luftvägarna. I originalstudien sågs samband mellan varianter av GPRA-genen och astma hos vuxna, och vi har nu visat att denna gen också är viktig för astma och allergi hos barn. Flera studier pågår för närvarande för att kartlägga funktionen av GPRA, som kan komma att utgöra grunden för nya läkemedel mot astma och allergi.

Pojkar löper större risk att utveckla astma och allergi, och i ett delprojekt konstaterade vi att betydelsen av ärftlighet verkar vara större för pojkar än för flickor. Vidare studerades varianter av genen för interleukin-9-receptorn på X- och Y-kromosomerna, och resultaten visar att vissa varianter påverkar pojkar i större utsträckning än flickor. Genetiska faktorer kan alltså påverka flickor och pojkar olika, vilket kan vara en delförklaring till att allergisjukdomar är vanligare bland pojkar.

Avhandlingen utgår från BAMSE-studien med ca 4 000 barn i Stockholm, vilka har följts från födseln till 4 års ålder. För de genetiska analyserna har ca 1 000 prov valts ut, varav ca 500 från barn med



Foto: Pressens Bild

Barn med en viss genvariant löper ökad risk att drabbas av allergi kopplat till föroreningar från vägtrafiken.

och 500 från barn utan astmabesvär. I en delstudie ingår dessutom prov från ca 3 000 barn i åldern 5–13 år, som ingår i en europeisk studie inriktad på barn uppväxta på jordbruk eller med antroposofisk livsstil.

**Erik Melén**

ST-läkare, Institutet för miljömedicin, centrum för allergiforskning,

Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

Avhandling. Melén E. Genetic studies on childhood asthma and allergy – role of interactions. Stockholm: Karolinska institutet; 2006.

## Yra patienter i primärvården – behandlingsråd

Yrsel är ett vanligt symtom hos patienter i primärvården. Det är det vanligaste symtomet hos äldre patienter och är en riskfaktor för fall. Hos patienter med pisksnärtsrelaterad störning (WAD) har så många som 25 procent av alla med kvarstående symtom yrsel.

Orsaken till yrsel är oftast godartad; livshotande tillstånd är sällsynta. Anamnesen är viktig. Hur patienten beskriver yrseln, hur länge den varar och när den uppkommer, ger viktig information. Neurologiskt status, undersökning av ögonrörelser, lillhjärnsfunktioner samt kranialnervsstatus kan ingå i undersökningen. Kliniska balanstest är bra att ha med, liksom Dix–Hallpikes manöver för test av lägesyrsel. Nackrörlighet testas, och palpation av övre nackmuskulaturen görs för att utesluta cervikal yrsel.

I avhandlingen har vi i en av studierna undersökt vilka yrseldiagnoser som är vanliga i primärvården (Fakta 1). Denna studie visade också att äldre personer med yrsel hade sämre balansfunktion men lägre grad av självskattat handikapp än yngre.

CNS är plastiskt, och vestibulär kompensation är därför möjlig vid både perifer vestibulär och central vestibulär nedsättning. Kompensation uppnår man med en träningsmodell kallad vestibulär rehabilitering. Syftet är att eliminera och minska symtomen för att patienten ska klara situationer som ställer krav på postural kontroll, även i miljöer med många visuella och auditiva stimuli. I avhandlingen bestod interventionen i tre av studierna av gruppträning med ett upplägg enligt Fakta 2.

Två av studierna visade att äldre personer med multifaktoriell yrsel förbättrade balansen efter vestibulär rehabilitering. I den ena följdes patienterna under ett år

### FAKTA 1. Yrseldiagnoser

**Multifaktoriell eller multisensoriell yrsel**  
Involverar multipla sensoriska system såsom hörsel, syn, perifer vestibulär funktion, balans och muskelstyrka. Diagnosen anses som den korrekta för den yrsel som drabbar äldre personer.

**Benign positionell paroxysmal vertigo**  
Degenerativt avfall från utriculus flyter fritt i endolymfan, vanligen i posteriora båggången. Detta skapar en illusion av rörelse, vilket i sin tur ger rotatorisk yrsel och ofta illamående.

**Akut vestibulärt avbrott**  
Plötslig, ensidig förlust av vestibulär funktion. Ofta diagnostiserat som vestibularisneuronit.

**Neurologiska orsaker**  
Exempelvis yrsel efter stroke, yrsel vid MS eller migränrelaterad yrsel. Kan också uppstå i samband med epilepsi, vid demens och vid infektioner i CNS.

**Cervikalt utlöst yrsel**  
Ökad spänning i nackrosettens muskulatur ökar den sensoriska informationen därifrån. Detta ger en konflikt mellan olika inflöden av sensorisk information som hjärnan inte kan hantera, och patienten blir yr.

**Yrsel vid pisksnärtsrelaterad störning**  
Uppkommer av samma orsak som cervikalt utlöst yrsel, men vestibulär dysfunktion förekommer också.

för att se om träningen kunde påverka antalet fall, men vi fann ingen skillnad mellan grupperna. Däremot fördubblades risken för fall om man hade dålig förmåga att utföra ett av balanstesten. Den tredje studien, där vestibulär rehabilitering ingick som intervention, visade att patienter med WAD och yrsel både förbättrade balansen och sänkte graden av självskattat handikapp på grund av yrsel.

### FAKTA 2. Träningsmodell

**Uppvärmning 10 minuter:** Gå runt, vrida på huvudet, ändra riktning. Koordinationsövningar i stående.

**Stationsträning:** 2 minuter på varje station och två varv runt, dvs varje station görs två gånger.

- Gå fram- och baklänges, upp- och nedför sluttande plan och samtidigt vrida på huvudet från sida till sida.
- Resa sig upp och sätta sig ned på en stol, samtidigt vrida på huvudet och blunda om det går.
- Stå på studsatta, gunga i knäna, samtidigt vrida på huvudet och blunda om det går.
- Stå på mjuk dyna, blunda och vrida på huvudet.
- Gå på stället på mjuk sportmatta, vrida på huvudet om det går, blunda om det går.
- Gå fram- och baklänges, vrida på huvudet.

**Nedvarning 5 minuter:** Mjuka, nedvarvande rörelser, stretchning, framför allt av nackrosett och nackmuskulatur.

Sammanfattningsvis visar avhandlingen tydligt att vestibulär rehabilitering är genomförbar i primärvården och att äldre med multifaktoriell/multisensoriell yrsel kan förbättra sin balans med denna träning. Dessutom kan denna träning förbättra balansen och minska graden av självskattat handikapp hos patienter med WAD och yrsel.

**Eva Ekvall Hansson**  
leg sjukgymnast, dr med vet,  
Vårdcentralen Granen, Malmö

Avhandling. Ekvall Hansson E. Assessment and treatment of dizzy patients in primary health care. Lund: Lunds universitet; 2006. Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2006:44.

## Risk för obstetriska komplikationer hos könsstympade kvinnor

Kvinnor som könsstympats löper ökad risk för obstetriska komplikationer. Det visar en studie från WHO, som presenteras i Lancet. Forskarna har inkluderat närmare 29 000 kvinnor vid obstetriska centra i Burkina Faso, Ghana, Kenya, Nigeria, Sudan och Senegal under perioden 2001–2003. Kvinnorna genomgick gynekologisk undersökning före förlossningen, där man undersökte om de hade könsstympats. De graderades efter hur extensiv könsstymplingen varit, om de var av eller hela klitoris och labia minora hade avlägsnats. Det visade sig att köns-

stympade kvinnor överlag löpte ökad risk att drabbas av flera obstetriska komplikationer. Andelen kejsarsnitt var större bland dessa kvinnor. Det var även frekvensen av blödningar post partum och tiden kvinnorna stannade på sjukhus i samband med förlossning. Det visade sig också att könsstympade kvinnor beräknas drabbas av ytterligare 1–2 perinatale dödsfall per 100 förlossningar jämfört med kvinnor som inte stympats.

Forskarna konstaterar att könsstympade kvinnor löper en signifikant ökad risk att drabbas av svåra obstetriska

komplikationer och att riskerna för detta ökar särskilt bland dem som könsstympats gravt. Könsstympling är vanligt i afrikanska länder, och det beräknas att ca 100 miljoner kvinnor globalt genomgått ingreppet. Forskarna hoppas att den ökade kunskapen om konsekvenserna av ingreppet ska resultera i att det överges.

**Anders Hansen**  
AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2006;367:1835–41.