
En kvinne i 30-årene med hyppige sår på slimhinner

NOE Å LÆRE AV

HELLE BITTER

helle.bitter@sshf.no

Revmatologisk seksjon

Medisinsk avdeling

Sørlandet sykehus

Helle Bitter er spesialist i revmatologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYVIND MIDTVEDT

Seksjon for revmatologi

Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Øyvind Midtvedt er spesialist i revmatologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RAGNAR GUNNARSSON

Seksjon for revmatologi

Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Ragnar Gunnarsson er ph.d., spesialist i revmatologi og indremedisin og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ASGEIR LANDE

Seksjon for laboratoriediagnostikk

Avdeling for medisinsk genetikk

Oslo universitetssykehus

Asgeir Lande er ph.d., spesialist i medisinsk genetikk og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Genetisk utredning førte til riktig diagnose hos en ung kvinne som i 20 år hadde hatt antatt terapieresistent Behçets sykdom. Symptomer og funn var mest forenlig med Behçets sykdom, men det var noe som ikke stemte.

En kvinne som i dag er i 30-årene, ble i sen barneskolealder henvist til lokal barneavdeling på grunn av smertefulle, aftøse sår i underlivet. Hun hadde hatt residiverende sår i munnen så lenge hun kunne huske. Sårene var av og til ledsaget av feber. I tillegg hadde hun perioder med magesmerter, som ikke hadde sammenheng med sår. Bortsett fra behandling med tyroksin for Hashimotos tyreoiditt var hun frisk da alt startet.

Ved første innleggelse var CRP lett forhøyet (52 mg/L, referanseområde 0–10), og ulike infeksjoner ble vurdert som årsak til sårene. Prøver med tanke på urinveisinfeksjon, herpes simplex og tuberkulose var negative. Det ble påvist betahemolytiske streptokokker og gjærsopp i sårene. Behandling mot bakteriell infeksjon, soppinfeksjon og virusinfeksjon ble forsøkt, men ga ingen effekt. Pasienten hadde flere kraterformede sår på labia majora og noen få sår lokalisert til anus. I likhet med sårene i munnen hadde disse vært tilbakevendende. Pasienten ble utredet på lokal barneavdeling i samarbeid med hudavdeling og barnerevmatolog på et universitetssykehus. Residiverende aftøs stomatitt, autoinflammatoriske periodiske febersyndromer og Behçets sykdom kan ha kliniske likhetstrekk, og aftøse sår er et viktig fellestrekk (1).

Verken kliniske funn eller blodprøver passet med systemisk lupus erythematosus. Biopsier av vulvasårene viste kronisk ulcus og en liten arterie med innsnevring av lumen. Det var ingen typiske funn som passet med Crohns sykdom eller herpesvirusinfeksjon. Patologens vurdering ga mistanke om Behçets sykdom, selv om det histologiske bildet ikke viste tegn til klassisk vaskulitt.

Behçets sykdom ble første gang beskrevet i 1937 av den tyrkiske dermatologen Hulusi Behçet (2). Sykdommen regnes som en vaskulittsykdom og kan affisere både arterielle og venøse blodkar av alle størrelser. Tilstanden er multifaktoriell med uavklart etiologi, og kliniske og immunologiske karakteristika peker mot både autoinflammatoriske og autoimmune sykdomsmekanismer (3). En sterk assosiasjon med HLA-B51 er dokumentert i flere ulike populasjoner (4).

Behçets sykdom debuterer ofte med aftøse sår i munnslimhinnen. Genitale og gastrointestinale sår, artritt, uveitt og utslett som erythema nodosum kan også forekomme. Dersom sykdommen angriper store arterier, sentralnervesystemet eller mage-tarm-kanalen, kan den bli livstruende (2). Diagnosen baseres oftest på de nye internasjonale klassifikasjonskriteriene for Behçets sykdom (5). Sykdommen er sjelden i Norge, og forekomsten er høyest langs den gamle Silkeveien fra Asia til Middelhavet (4).

Utredningen ved barneavdelingen avdekket ingen tegn til sykdom i andre organer. Basert på sykehistorie og biopsisvar ble tilstanden oppfattet som Behçets sykdom. Pasienten fikk behandling med kortisonsalve, prednisolon og sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter (DMARD-preparater). Behandling med ciklosporin 3 mg/kg ble startet, men på grunn av manglende effekt ble det byttet til infliksimab 5 mg/kg intravenøst uke 0, 2, 6, 8 og videre hver åttende uke med metotreksat 7,5 mg/uke. Denne behandlingen ga en tydelig bedring av symptomene i flere år.

Infliksimab er et biologisk antiinflammatorisk medikament som blokkerer cytokinet tumornekrosefaktor α . Medikamentet hadde på det aktuelle tidspunktet nettopp fått markedsføringstillatelse i Norge. Det var godkjent for behandling av leddgikt, men ble også forsøkt som utprøvende behandling av sjeldne autoinflammatoriske og autoimmune tilstander.

Lokal revmatologisk avdeling hadde erfaring med infliksimab og fulgte pasienten opp videre.

I løpet av de neste tolv årene fullførte kvinnen flere svangerskap. Behandlingen med infliksimab og metotreksat var allerede seponert før svangerskapene. Til tross for forebyggende metotreksat-behandling mot antistoffdannelse mot infliksimab, hadde effekten avtatt. Grunnet uttalte sår og sårmerter ble hun forløst med planlagte keisersnitt i svangerskapsuke 36–38. Tross behandling med DMARD-preparater i årene mellom svangerskapene var kvinnens liv preget av episoder med opioidkrevende sårmerter og sykehusinnleggelser med urinretensjon forårsaket av smerter. Det ble senere gjort et nytt behandlingsforsøk med infliksimab, men dette medførte alvorlig allergisk reaksjon.

Pasienten utviklet aldri artritt, uveitt eller utslett. Grunnet hodepine ble hun utredet av nevrolog med cerebrospinalvæskeundersøkelse samt MR caput med kontrast og venefase for å utelukke sinusvenetrombose. Det var ingen spesifikke funn ved undersøkelsene.

Kvinnen hadde stadig vekslende magesmerter. For å utelukke sår i tarm eller en underliggende inflammatorisk tarmsykdom ble hun utredet av gastroenterolog på lokalsykehuset. Utredning med koloskopi, biopsi av terminale ileum, laparoskopi og CT abdomen viste ingen tegn til inflammatorisk tarmsykdom eller Behçets sykdom i tarmen.

Tilstanden ble etter hvert oppfattet som svært uvanlig og behandlingsrefraktær.

Pasienten ble vurdert av og drøftet med spesialister utenfor Norge.

Oppsummert gjennomgikk kvinnen i løpet av en periode på seks år behandlingsforsøk med høydoserte steroider og en rekke forskjellige DMARD-preparater gitt i standard dosering i henhold til Felleskatalogen: kolkisin, azatioprin, adalimumab, tocilizumab, talidomid, interferon- α , anakinra og mykofenolatmofetil. Medikamentene ble seponert på grunn av enten bivirkninger eller manglende effekt.

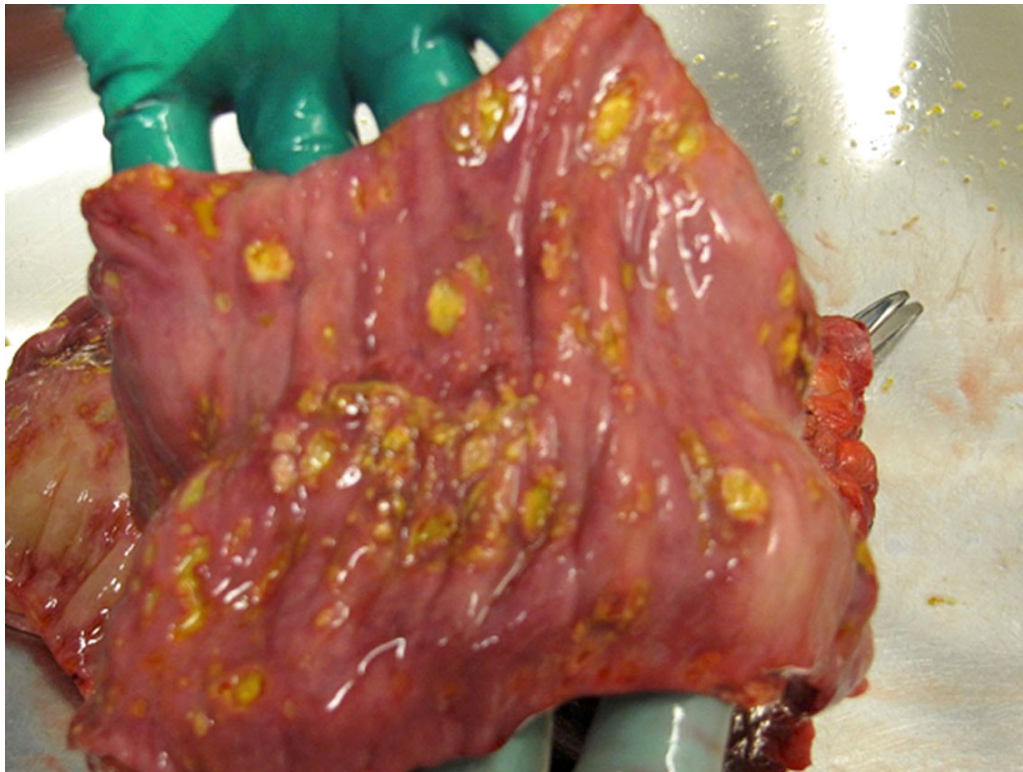
Da kvinnen var i slutten av 20-årene, endret sykdomsbildet seg. Hun hadde flere innleggelser med magesmerter og høy CRP-verdi (200–300 mg/L). Utredning med CT og koloskopi viste tegn til kolitt med aftøse sår. Nye biopsifunn ga mistanke om at det likevel kunne foreligge inflammatorisk tarmsykdom.

Ved Crohns sykdom er slimhinnesår i munnen og mage-tarm-kanalen vanlig. Genitale fistler og abscesser kan forekomme, men genitale sår er derimot mindre vanlig (6).

I samme periode ble kvinnen henvist til laparoskopisk hysterektomi, som ble utført ukomplisert på lokalsykehuset. Fire dager etter operasjonen ble hun syk med frostrier og CRP-stigning til 400 mg/L. CT viste kun uspesifikke postoperative forandringer, men på grunn av mistanke om sepsis ble det startet behandling med cefotaksim og metronidazol, og deretter meropenem.

Åtte dager postoperativt forverret sykdomsbildet seg dramatisk, og pasienten ble overflyttet til intensivavdeling. Hun utviklet raskt sirkulatorisk sjokk med blodtrykk 60/30 mmHg og fikk pressorbehandling, hydrokortison 250 mg + 100 mg $\times$ 4 intravenøst og væskebehandling. Grunnet utspilt buk og mistanke om infeksjonsfokus ble det på vital indikasjon utført akutt laparotomi. Makroskopisk så man

tarmveggnekroser i store deler av kolon, og man fant indikasjon for umiddelbar total kolektomi med ileostomi. På innsiden av kolon ble det funnet multiple ulcerasjoner (figur 1).



Figur 1 Kolonresektat med multiple ulcerasjoner. Preparatet er klippet opp, og her sees innsiden av kolon. Bildet er tatt på operasjonsstuen.

Etter operasjonen fikk pasienten økende hjertesvikt av uklar årsak. Ekkokardiografi viste ejeksjonsfraksjon på 35 %. Man startet behandling med levosimendan, og pasienten ble intubert på respirator. Grunnet alvorlig kardiomyopati av ukjent årsak ble hun overflyttet intubert til et universitetssykehus. Utredning med hjerてbiopsi viste betennelse og bindevevsdannelse. Biopsisvaret ga mistanke om hjerてaffeksjon av Behçets sykdom. Det ble startet behandling med metylprednisolon 1 000 mg $\times$ 1 i tre dager, deretter 50 mg intravenøst $\times$ 1 daglig, og dette hadde frapperende effekt på hele sykdomsbildet. Tilleggsundersøkelser ga ingen holdepunkt for virusinfeksjon eller aterosklerotisk hjerて sykdom som årsak til den alvorlige akutte hjerて svikten. Operasjonspreparatet fra det aktuelle kolonresektatet ble revurdert av patologer, som påviste utbredt betennelse gjennom tarmveggen og tegn til blodpropper i små blodkar. Det var likevel fortsatt usikkert om funnet passet best med en alvorlig infeksjon eller en variant av Behçets sykdom.

Pasienten ble deretter behandlet med høydosert prednisolon i gradvis nedtrapping sammen med cyklofosfamid pulskurer à 15 mg/kg, som ble gitt hver andre uke $\times$ 3 og deretter hver tredje uke $\times$ 3, etterfulgt av azatioprin 2 mg/kg. Den alvorlige betennelsen i indre organer gikk tilbake, og hjerてfunksjonen normaliserte seg innen få uker, men i årene som fulgte, hadde kvinnen kroniske magesmerter som preget hverdagen.

Vevstyping av pasienten hadde tidligere vist at hun var negativ for HLA-B51, noe som svekket, men ikke utelukket muligheten for diagnosen Behçets sykdom. Hun hadde tidligere fortalt at enkelte slektninger over flere generasjoner hadde lignende sår tendens, uten at dette hadde vært nærmere undersøkt. Noen av disse slektningene ble etter hvert også utredet ved lokal revmatologisk avdeling. De var da i tenårene og

hadde residiverende smertefulle aftøse sår, men ingen andre spesifikke symptomer. Kollegiet hadde lenge stusset på den hyppige forekomsten av dette sjeldne sykdomsbildet i den norskfødte kaukasiske kvinnens familie.

Familiær opphopning av Behçets sykdom er rapportert flere ganger i litteraturen, men i all hovedsak blant pasienter fra Tyrkia og Japan (7). I 2016 ble det beskrevet en nyoppdaget Behçets sykdom-lignende monogen autoinflammatorisk sykdom (8) (se ramme 1 for ordforklaringer). Sykdommen ble kalt haploinsuffisiens av A20 og har autosomal dominant arvegang. De sykdomsgivende prosessene ved den arvelige, monogene tilstanden synes å ha mange likhetstrekk med de immunologiske prosessene ved den ervervede, multifaktorielle tilstanden Behçets sykdom (9).

Ramme 1 Forenklet ordforklaring.

Kimbane: Cellerekken som stammer fra den befruktete eggcellen. I genetisk terminologi brukes det for å beskrive medfødte, konstitusjonelle genetiske varianter, til forskjell fra ervervede, somatiske varianter.

Funksjonstapsvarianter (loss-of-function-varianter): Genetiske varianter som fører til tap av proteinfunksjon eller -uttrykk fra det aktuelle allelet.

Haploinsuffisiens: At heterozygositet for en funksjonstapsvariant, og dermed teoretisk 50 % redusert proteinuttrykk, ikke er tilstrekkelig for å opprettholde normal fenotype.

Autoimmune sykdommer: Sykdommer som skyldes en reaksjon fra det adaptive immunforsvaret mot komponenter eller antigener i egen organisme. Etiologien er typisk multifaktoriell.

Autoinflammatoriske sykdommer: Sykdommer som skyldes en medfødt eller ervervet svikt i reguleringen av det medfødte immunforsvaret. Årsaken kan være en spesifikk genvariant.

Sykdomshistorien til vår pasient hadde svært mange likhetstrekk med denne arvelige sykdomsvarianten. Genetiske analyser ble etter hvert tilgjengelig for bruk i klinisk praksis, og pasienten ble påvist å være heterozygot for en sykdomsgivende funksjonstapsvariant i *TNFAIP3*-genet, som er knyttet til haploinsuffisiens av A20 (NM_006290.3(*TNFAIP3*):c.[296 - 1G>C];[=]). Varianten ble først vurdert som sannsynlig sykdomsgivende basert på at den ødelegger konsensus-spleisesete, og ikke er oppført i databaser for genetisk variasjon blant friske individer. Senere ble den oppjustert til sykdomsgivende etter at den også ble påvist hos alle de affiserte slektningene som ble testet. Friske slektninger ble ikke testet. Etter 20 år med utredning og behandling kunne indekspasienten endelig få riktig diagnose.

Diskusjon

Den monogene Behçets sykdom-lignende tilstanden haploinsuffisiens av A20 ble først beskrevet i 2016 (8). Hos flere pasienter fra seks ubeslektede familier fra ulike verdensdeler, som alle hadde Behçets sykdom-lignende symptomer, ble det påvist heterozygote varianter i *TNFAIP3*-genet. I alle tilfellene dreide det seg om funksjonstapsvarianter påvist i kimbane. *TNFAIP3*-genet koder for A20-proteinet, som

er en sterk hemmer av viktige proinflammatoriske molekyler. Svekket A20-aktivitet fører dermed til økt produksjon av proinflammatoriske cytokiner som interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) og tumornekrosefaktor α (TNF- α) (8). Sykdommen omtales også som autosomal dominant familiær Behçets syndrom (2) og familiær Behçet-lignende autoinflammatorisk syndrom type 1 (OMIM 616744).

Hovedsymptomene ved haploinsuffisiens av A20 er sår i munnhule, genitalia eller gastrointestinaltraktus. Artritt og uveitt kan også forekomme. Tilstanden skiller seg fra Behçets sykdom ved at den ofte debutterer i barnealder, at forekomsten er globalt jevnere, at det ikke er noen assosiasjon med HLA-B51, og at det er mer vanlig med tilbakevendende feber og gastrointestinal affeksjon enn ved Behçets sykdom. Ved haploinsuffisiens av A20 er det økt forekomst av enkelte autoimmune sykdommer som Hashimotos tyreoiditt (2, 10), hvilket vår pasient også hadde fra tidlig barnealder. Nedsatt penetrans og variabel ekspressivitet er dokumentert ved haploinsuffisiens av A20. Symptombilde og alvorlighetsgrad kan variere mye, også mellom pasienter innenfor samme familie (2, 11). Varierende alvorlighet ble også observert i den aktuelle familien, der flere av slektningene hadde vesentlig mildere symptomer enn indekspasienten.

Det foreligger ingen retningslinjer om valg av type immunsuppressiv behandling ved haploinsuffisiens av A20, men basert på observasjoner av et svært begrenset pasientgrunnlag antydes det at medikamenter som hemmer TNF- α eller IL-1, kan være førstevalg i behandlingen (8, 11). Da tilstanden regnes som en ren autoinflammatorisk sykdom, er lymfocyttrettet immunsuppressiv behandling alene kanskje mindre egnet ved haploinsuffisiens av A20 enn ved Behçets sykdom. Derimot vil man hos en pasient med haploinsuffisiens av A20 og sterke symptomer sannsynligvis allerede ved diagnosetidspunkt starte cytokinrettet immunsuppressiv behandling med f.eks. en TNF- α -hemmer.

Patergi er en hypersensitiv hudreaksjon på et nålestikk eller et mindre traume. En positiv patergitest kan påvises ved enkelte autoinflammatoriske tilstander som Behçets sykdom og regnes som relativt spesifikk. Imidlertid er testen sjelden positiv hos pasienter fra Nord-Europa (7). Reaksjonen ligner på Köbner-fenomenet. Vår pasient hadde aldri tidligere fått patergireaksjon etter sprøytestikk eller kirurgiske inngrep. Retrospektivt kan det likevel diskuteres om den akutte, svært alvorlige forverringen var trigget av kirurgi, som en kraftig patergireaksjon fra et aktivert immunsystem på det aktuelle tidspunktet (12).

Mange revmatiske systemsykdommer er klinisk heterogene og årsaksmessig multifaktorielle, og ofte antas sykdomsårsaken å være et ervervet dysfunksjonelt immunsystem. Autoinflammatoriske tilstander er derimot ofte monogene og livslange med symptomdebut i barnealder. Både arvelige genvarianter i kimbane og ervervede somatiske mutasjoner kan forårsake immunmedierte sykdomsbilder som ligner de kjente klassiske revmatiske systemsykdommene. Eksempler på dette er periodiske febersyndromer, for eksempel familiær middelhavsfeber, tumornekrosefaktorreseptorassosiert periodisk syndrom (TRAPS) og autoinflammatoriske tilstander, som STING-assosiert vaskulopati hos barn (SAVI) og det nylig oppdagede VEXAS-syndromet (vakuoler, E1-enzym, X-bundet, autoinflammatorisk, somatisk) hos voksne (13). Imidlertid er det i mange tilfeller uklare grenser mellom autoinflammasjon og autoimmunitet (14, 15). Klassifisering av

immundysregulatoriske tilstander er et stort og pågående arbeid, blant annet på bakgrunn av et stadig økende antall klinisk overlappende syndromer med immundysregulering eller immunsvikt (14, 15).

Genetiske undersøkelser er i stadig økende grad basert på heleksom- eller helgenomsekvensering, med påfølgende analyse av utvalgte gener i relevant genpanel. *TNFAIP3*-genet inngår i genpanel for febersyndromer, autoinflammasjon eller immundysregulering ved de fleste norske medisinsk-genetiske avdelinger. Det er viktig at genetiske analyser forbeholdes pasienter med et påfallende sykdomsforløp som ikke stemmer med øvrige aktuelle diagnoser. På nettstedet genetikkportalen.no finnes oversikt over de genetiske analysene som utføres i Norge. For klinikere som mistenker genetisk årsak til et sjeldent sykdomsbilde, kan det være nyttig å konsultere en genetiker for rådgivning. Pasienter med bekreftet monogen sykdom bør tilbys henvisning til genetisk veiledning ved en medisinsk-genetisk avdeling.

Mange leger var involvert i utredningen av vår pasient: både fastlege og en rekke spesialister fra ulike fagområder på lokalsykehus, universitetssykehus og klinikker i utlandet. Vi antar at den genetiske varianten bak dette sykdomsbildet er relativt ukjent. For indekspatienten var det svært viktig å få en diagnose som kunne forklare den usedvanlige sykehistorien. Flere av de affiserte familiemedlemmene kunne raskt få en bedre tilpasset medikamentell behandling. Fagfeltet om autoinflammatoriske sykdommer er i stor utvikling. Vi håper at denne historien kan bidra til økt oppmerksomhet om en sjelden tilstand som ubehandlet kan gi mye lidelse.

Pasienten og de aktuelle familiemedlemmene har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 14405–11. [PubMed][CrossRef]
2. Berteau F, Rouviere B, Delluc A et al. Autosomic dominant familial Behçet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 809–15. [PubMed][CrossRef]
3. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 137–48. [PubMed][CrossRef]
4. Horie Y, Meguro A, Ohta T et al. HLA-B51 Carriers are Susceptible to Ocular Symptoms of Behçet Disease and the Association between the Two Becomes Stronger towards the East along the Silk Road: A Literature Survey. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25: 37–40. [PubMed][CrossRef]
5. Davatchi F. Behcet's disease. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 355–7. [PubMed][CrossRef]
6. Davis-Kankanamge CN, Bercaw-Pratt JL, Santos XM et al. Crohn's Disease and Gynecologic Manifestations in Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29:

582–4. [PubMed][CrossRef]

7. Yilmaz S, Cimen KA. Familial Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1107–9. [PubMed][CrossRef]

8. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet* 2016; 48: 67–73. [PubMed][CrossRef]

9. Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R et al. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol* 2014; 35: 22–31. [PubMed][CrossRef]

10. Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1485–1488.e11. [PubMed][CrossRef]

11. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-κB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 728–35. [PubMed][CrossRef]

12. Melikoglu M, Uysal S, Krueger JG et al. Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. *J Immunol* 2006; 177: 6415–21. [PubMed][CrossRef]

13. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 2628–38. [PubMed][CrossRef]

14. Peckham D, Scambler T, Savic S et al. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol* 2017; 241: 123–39. [PubMed][CrossRef]

15. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y et al. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 823–74. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 29. mai 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0650

Mottatt 11.10.2022, første revisjon innsendt 17.1.2023, godkjent 3.4.2023.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 13. september 2026.