

# Meðfætt sársaukaleyfi af völdum áður óþekktrar SCN9A-arfgerðar

• Sjúkratilfelli •

Þorsteinn Björnsson<sup>1</sup> læknir

Elías Ólafsson<sup>2,3</sup> læknir

Hildigunnur Katrínardóttir<sup>4</sup> sérfræðingur í erfðavísindum

Ásgeir Sigurðsson<sup>4</sup> sérfræðingur í erfðavísindum

Guðný A. Árnadóttir<sup>4</sup> sérfræðingur í erfðavísindum

Brynjart Ö. Jónsson<sup>4</sup> sérfræðingur í erfðavísindum

Ásmundur Oddsson<sup>4</sup> sérfræðingur í erfðavísindum

Arnór Víkingsson<sup>2</sup> læknir

Guða Björnsdóttir<sup>4</sup> sérfræðingur í erfðavísindum

Thorgeir E. Thorgeirsson<sup>4</sup> sérfræðingur í erfðavísindum

Patrick Sulem<sup>4</sup> læknir

Ólafur Árni Sveinsson<sup>2,3</sup> læknir

<sup>1</sup>taugalækningadeild Sahlgrenska, Gautaborg, <sup>2</sup>læknadeild Háskóla Íslands,

<sup>3</sup>taugalækningadeild Landspítala, <sup>4</sup>Íslensk erfðagreining

Fyrirspurnum svarar Ólafur Árni Sveinsson, [olafursv@landspitali.is](mailto:olafursv@landspitali.is)

Greinin barst 18. desember 2025, samþykkt til birtingar 30. mars 2026

Höfundar fengu samþykki sjúklings fyrir þessari umfjöllun og birtingu.

## Inngangur

Meðfætt sársaukaleyfi (*congenital insensitivity to pain*, CIP) nær yfir ýmsa geysilega sjaldgæfa erfðasjúkdóma sem einkennast af vöntun á sársaukaskyni frá fæðingu.<sup>1</sup> Það vekur athygli að önnur starfsemi taugakerfisins er oftast, í stórum dráttum eðlileg.<sup>2,3</sup> CIP var fyrst lýst árið 1932, um var að ræða mann sem sýndi eiginleikann á sviði og var þá auglýstur sem „mannlegi nálapúðinn“ (*the human pincushion*).<sup>4</sup> CIP orsakast af ýmsum meinvaldandi erfðafrávikum sem hafa yfirleitt áhrif á skyn- taugafrumur úttaugakerfisins sem skynja sársauka.<sup>1</sup> Þar sem sársaukaskyn er mjög mikilvægt og ver líkamann fyrir áverkum, einkennist sjúkdómsgangurinn af endurteknum áverkum og vefjaskaða, örkuþun og hættu á snemmbúnum dauða.<sup>5</sup> Hornsteinar meðferðar eru snemmgreining, fyrirbyggjandi fræðsla, einkennameðferð og bæklunaraðgerðir.<sup>1,6</sup>

## ÁGRIP

Meðfætt sársaukaleyfi (*congenital insensitivity to pain*, CIP) nær yfir geysilega sjaldgæfa erfðasjúkdóma sem einkennast af vöntun á sársaukaskyni um allan líkama frá fæðingu. Það vekur athygli að önnur starfsemi taugakerfisins er í stórum dráttum, eðlileg. Við kynnum hér langtímaeftirfylgd 73 ára íslensks karlmanns sem ásamt tveimur bræðrum sínum greindist ungur að árum með CIP. Farið er yfir sjúkrasögu mannsins og taugaskoðun, ásamt niðurstöðu heilerfðamengisraðgreiningar sem sýnir að hann ber tvær ólíkar sjaldgæfar meinvaldandi breytingar í SCN9A-geni, eina í hvorri samsætu gensins, sem staðfestir greininguna og skýrir ástæðu hennar. Annarri breytingunni hefur áður verið lýst í CIP (p.Lys1659Ter). Hinni sem er fyrst lýst hér, er sjaldgæf úrfelling (c.417-15\_4174-14delAT), sem veldur því að útröð 23 splæsist út og 18 amínósýrur vantar í próteinið.

## Sjúkratilfelli

69 ára gamall íslenskur karlmaður hafði samband við göngu- deild taugalækninga á Landspítala fyrir um fimm árum síðan og lýsti sérstakri sögu. Hann væri yngstur þriggja bræðra sem greindust með CIP á unga aldri. Skýrt var frá bræðrunum, fjölskyldu þeirra og greiningunni í *Læknablaðinu* árið 1978 þar sem foreldrarnir voru einkennalausir. Þrjú af sex alsystkinum voru með CIP og fjögur hálf systkini voru einkennalaus.<sup>7</sup> Nú, tæpri hálfri öld síðar, velti sjúklingurinn fyrir sér erfðafræðilegri greiningu. Hvað varðar hina CIP-bræðurna tvo, var annar þeirra látinn nokkrum árum áður. Hinn var enn á lífi en mikið hreyfihamlaður vegna langvarandi stoðkerfisvanda af völdum slysa á yngri árum. Hér lýsum við sjúkrasögu mannsins, taugaskoðun og niðurstöðu erfðarannsóknar, með samþykki hans og eftirlifandi bróður.

Snemma kom í ljós að sársaukaskyn sjúklings og tveggja bræðra hans var mjög skert eða ekkert. Í greininni frá 1978 er því lýst að hann hafi verið ónæmur fyrir sársauka í bernsku.<sup>7</sup> Hann man takmarkað eftir uppvaxtarárunum hvað sjúkdómseinkennin varðar en lýsir því þó að hafa bitið fremst af tungunni án þess að finna fyrir því og brunnið á bakinu þegar hann sat við ofn. Bræðurnir þrír voru „svalari“ en aðrir, þöldu meira og voru áráðnari í leik sem börn. Þeir klifruðu hærra og hoppuðu úr meiri hæð. Eldri bræðurnir tveir urðu báðir fyrir endurtekn-

um beinbrotum og meiðslum og okkar sjúklingur hefur alla tíð glímt við erfið liðslit og hreyfihömlun vegna þessa. Sem barn fór hann reglulega til heimilislæknis sem tæmði vökva úr hnján-um. Vinstra hné var stíft með aðgerð þegar hann var um tvítugt og síðan endurskoðað tíu árum síðar og þá látið gróa saman. Hann fékk gervilið í hægra hné um þrítugt og aftur rúmlega fimmtugur. Ökklar mannsins hafa aflagast með árunum og notar hann sérstaka skó með innleggi vegna þessa. Önnur einkenni hafa verið endurteknar sáramyndanir og hann notar gervitennur vegna tannskemmda á barnsaldri. Sjúklingur lauk háskólanámi, hefur gegnt margvíslegum stjórnunarstörfum og hefur tekið mikinn þátt í félagsstarfi í gegnum árin. Hann á einn son sem finnur sársauka.

Sjúklingur lýsir því að hvassir hlutir séu meira eins og snerting og að hann hafi gríðarlega háan sársaukaþröskuld. Hann hefur lært að ákveðin hegðun geti leitt til vefjaskaða og reynir þannig að passa að fara sér ekki að voða. Hann telur sig aftur á móti stundum finna sársauka, og þá sérstaklega á seinni árum. Hann lýsir verk í tengslum við beinsýkingu í ökkla, þar sem sárið var opið og náði inn að beini. Í sjúkraskránni kemur þó fram að hann afþakkaði verkjalyf og umbúðaskiptin voru verkjalaus. Hann telur sig einnig hafa fundið sársauka í tengslum við lungnasegarek, bráða þvagteppu og nýrna- og skjóðabólgu. Í sjúkraskránum er verkjum þó ekki lýst og verkjalyfjum ekki beitt. Nýlega hefur hann fundið fyrir óljósum verkjum á vinstra mjaðmasvæði. Þá getur hann fundið óþægindi þegar hann sér einhvern meiðast, til dæmis í kvikmynd. Hann finnur ekki sársauka við blóðsýnatöku.

Hvað varðar önnur taugaeinkenni þá hefur hann á síðustu árum fundið fyrir dofa og máttminnkun í höndum og fótum. Hann finnur kulda, fær hroll og klæðir sig betur þegar honum er kalt. Hann finnur hita og stillir heita vatnið þegar hann fer í sturtu. Hann finnur ekki til óþæginda vegna sólbruna. Hann svitnar eðlilega eins og aðrir. Sögutaka með tilliti til annarra einkenna frá ósjálfráða taugakerfinu er eðlileg. Lyktarskyn vantar. Bragðskyn er óljóst.

Hvað varðar aðra sjúkdóma þá greindist hann með sýkursýki af týpu 2 rúmlega sextugur. Stuttu síðar greindist hann með fjórða stigs sortuæxli og fór á líftæknilyfið nivolumab með góðri svörun. Hann fékk hins vegar líklega vöðvarýrnun af meðferðinni og fór á háskammta sterameðferð vegna þessa, sem leysti úr læðingi tímabundna versnun á sýkursýkinni sem er þó stöðug í dag á töflumeðferð.

## Taugaskoðun og erfðagreining

Við nýlega skoðun finnur sjúklingur ekki sársauka þegar þrýst er djúpt á naglbeð eða hásin. Hann greinir á milli odds og hauss á nælu í andliti en stungan sjálf er honum ekki óþægileg. Ólíkt taugaskoðuninni sem lýst er í *Læknablaðinu* 1978, sem var eðlileg hvað varðar snerti-, stöðu- og titringsskyn, sinaviðbrögð og kraft,<sup>7</sup> finnast nú merki um fjöltaugakvilla (*polyneuropathy*) í höndum og fótum, sem er staðfest með tauga- og vöðvariti. Hann gengur með hækjur og notar stundum göngugrind. Hné og ökklar eru aflöguð. Ristar eru mjög háar með dæmigerðu útliti Charcot-liðs. Það vantar hluta úr tungu.

Í samráði við sjúkling, sendum við taugalæknar beiðni til

Íslenskrar erfðagreiningar um klíniska raðgreiningu á öllu erfðamengi hans. Hún sýnir að sjúklingur er með sjaldgæfar meinvaldandi breytingar í báðum samsætum (*biallelic*) *SCN9A*-gensins sem kóðar fyrir spennustýrðu natríumjónagöngunum Nav1.7.<sup>8</sup> Um er að ræða tvær *SCN9A*-breytingar af ólíkri gerð þar sem önnur erfist frá móður og hin frá föður (*compound heterozygous genotype*):

- Annars vegar breytingin p.Lys1659Ter (c.4975A>T) sem veldur tapi á virkni (*loss-of-function*) Nav1.7 jónaganganna í skyntaugum. Þessi breyting finnst arfblendin (*heterozygous*) hjá 0,07% Íslendinga og hefur áður verið lýst í CIP.<sup>9</sup>
- Á hinna samsætunni er hins vegar breyting í innröð gensins sem er úrfelling á tveimur basapörum c.4174-15\_4174-14delAT, staðsett 13 basapörum frá splæsímótum (*splice junction*). Þessi úrfelling verður til þess að útröð 23 (54bp) er splæst út og þar með vantar 18 amínósýrur í próteinið. Þessi breyting finnst í arfblendnu formi hjá aðeins 0,02% Íslendinga og hefur ekki áður verið lýst í CIP. Til að rannsaka möguleg áhrif þessarar nýju breytingar notuðum við fyrst tölvugreiningu eða SpliceAI sem spáði miklum líkum á að erfðabrigðið hefði áhrif á viðtaka-splæsiset (*acceptor splice site*) á mörkum innraðar 22 og útraðar 23 í *SCN9A* með vísbendingu um að útröðin væri ekki umrituð (*exon-skipping*). Næst, til að rannsaka nánar áhrif breytingarinnar á umritun, notuðum við PCR-greiningu á blóðsýnum frá 11 arfblendnum berum og 11 einstaklingum sem ekki báru breytinguna, úr sýnasafni Íslenskrar erfðagreiningar. Í arfberunum greindust tvær PCR-afurðir *SCN9A*-mRNA en einungis lengri afurðin greindist í þeim sem ekki eru arfberar. Raðgreining á styttri mRNA afurðinni sýndi 54 basapara úrfellingu (18 amínósýrur) úr cDNA hefðbundinnar umritunar. Að lokum sýndi próteinbyggingargreining á *SCN9A* með breytinguna c.4174-15\_4174-14delAT að þær 18 amínósýrur sem vantar (amínósýrur 1403–1420) eru staðsettar í einum af fjórum alfa-helixum sem mynda jónagöng próteinsins. Amínósýrurnar sem vantar breyta þannig verulega byggingu Nav1.7 jónaganganna sjálfra.

Þessi samsetta *SCN9A*-arfgerð fannst einungis hjá tveimur öðrum einstaklingum í lífssýnasafni Íslenskrar erfðagreiningar, í bræðrum sjúklings, sem einnig höfðu CIP og höfðu áður gefið sýni og samþykki fyrir þátttöku í rannsóknum Íslenskrar erfðagreiningar.

## Umræða

Skynjun sársauka hefst í vefjum þegar skaðareiti (*noxious stimuli*), til dæmis hiti, kuldi eða þrýstingur, virkjar sérstaka himnubundna viðtaka á útlægum skyntaugafrumum sem kallast sársaukanemar (*nociceptors*).<sup>10</sup> Nóbelsverðlaunin í lífeðlis- og læknisfræði 2021 voru einmitt veitt fyrir uppgötvun á þessum viðtökum.<sup>11</sup> Sársaukanemar flytja síðan aðlægt boð með hæg-fara ómýldum C-þráðum og meira hraðfara mýldum Aδ-þráðum til mænu- og stúkubrautar (*spinothalamic tract*), sem endar í heilaberki þar sem óþægileg skynjun og frekari upplifun fer fram.

Mendelskir erfðasjúkdómar sem einkennast af vöntun á sársaukaskyni eru fjölbreyttir en geysilega sjaldgæfir.<sup>1,3</sup> Þeir flokkast í meðfætt sársaukaleyfi (*congenital insensitivity to pain*, CIP) og ættlæg úttaugamein sem kallast HSAN (*hereditary sensory and autonomic neuropathies*, HSAN). CIP og HSAN hefur verið lýst í tengslum við meinvaldandi breytingar í yfir 20 genum, sem yfirleitt gegna hlutverkum í sársaukanemum úttaugakerfisins.<sup>1,3</sup>

Algengi CIP á heimsvísu er óþekkt, en áætlað algengi í Bretlandi er einn á hverja milljón íbúa.<sup>12</sup> Fram til 2007 hafði aðeins um 30 tilfellum af CIP verið lýst í heiminum.<sup>2</sup> CIP erfirst víkjandi með sjaldgæfum undantekningum. Flest CIP-tilfelli hafa verið rakin til vanvirknibreytinga (*loss-of-function mutation*) í báðum samsætum SCN9A-gensins á litningi 2q24.3.<sup>3,8</sup> SCN9A-CIP einkennist af vöntun á sársaukaskyni um allan líkama frá fæðingu og lyktarleysi (*anosmia*), á meðan önnur starfsemi taugakerfisins er eðlileg.<sup>2</sup> Þannig eru snerti-, stungu-, hita- og stöðuskyn eðlileg, sem og sjálfvirka taugakerfið, hreyfikerfið og vitræn geta. Vert er þó að nefna rannsókn sem sýndi fram á væga skerðingu á snerti-, hita og kuldaskyni hjá nokkrum einstaklingum með SCN9A-CIP.<sup>13</sup> Í SCN9A-CIP eru hefðbundnar taugarannsóknir eðlilegar, þar á meðal tauga- og vöðvarit. Sýnt hefur verið fram á að vefjaskoðun frá kálfataug (*sural nerve*) er eðlileg á meðan rannsóknir á húðþekju hafa sýnt bæði eðlilegan og minnkaðan þéttleika smátaugaþráða (*small fibers*).<sup>2,14,15</sup> Hin einangraða klíníska mynd SCN9A-CIP er afar sérstök í samanburði við HSAN sem einkennast af úttaugameini og dreifðari taugakerfis-truflun.<sup>1,2</sup>

Fyrsta birtingamynd CIP getur verið þegar ungabarn bregst ekki við byltum eða gjöf bólusetninga.<sup>5</sup> Sjálfskaði er dæmigerður með tilkomu tanna, til dæmis að tyggja eigin varir, tungu og fingur. CIP börn þykja einnig klaufsk þar sem þau læra ekki af sársauka og unglíngar stunda gjarnan áhættuhegðun. Endurteknir áverkar, beinbrot og liðskemmdir leiða smám saman til flókens og langvarandi stoðkerfisvanda með tilheyrandi hreyfifötlun. Charcot-liðir eru dæmigerðir. CIP-einstaklingar eru einnig í aukinni hættu á snemmkomnum dauða.<sup>5</sup> Þeir skynja ekki mikilvægar sársaukaviðvaranir líkamans, svo sem alvarlegar sýkingar eða yfirvofandi hjartaáfall. Verkjalausar fæðingar eru þekktar hjá konum með CIP.<sup>2,12</sup> Dæmigert er að CIP-einstaklingar læra að ákveðin hegðun getur valdið vefjaskaða og ber að forðast.<sup>5</sup> Hornsteinar meðferðar eru snemmgreining, fyrirbyggjandi fræðsla og einkennameðferð, svo sem bæklunar-aðgerðir.<sup>1,6</sup>

SCN9A-kóðar fyrir Nav1.7 sem eru spennustýrð natriumjónagöng.<sup>8</sup> Nav1.7 er ríkulega tjáð í sársaukanemum úttaugakerfisins og stýrir ertanleika þeirra með áhrifum á himnuspennu.<sup>16</sup> Í SCN9A-CIP verður tap á virkni Nav1.7, á meðan aukin virkni Nav1.7 sést í nokkrum erfðasjúkdómum sem einkennast af auknum verkjum.<sup>5</sup> Nav1.7 gegnir þannig lykilhlutverki í skynj-

un sársauka og hafa lyfjafyrirtæki sýnt því mikinn áhuga. Erfitt hefur þó reynt að þróa nægilega sértækar sameindir sem hafa einungis áhrif á Nav1.7 jónagöngin, en ekki á sambærileg jónagöng í öðrum vefjum.<sup>17</sup>

Lýsing á umræddu tilfelli birtist árið 1978 í *Læknablaðinu* þegar skýrt var frá þremur bræðrum með sársaukaleyfi frá unga aldri, lyktarleysi, eðlilegri taugaskoðun og eðlilegu tauga- og vöðvariti.<sup>7</sup> Samrýmdist klíníska myndin CIP. Í þessari grein kynnum við langtímaeftirfylgd eins bræðranna sem hafði náð 73 ára aldri við skoðun. Hann ber með sér dæmigerða áverka CIP og glímur við erfiðan langvinnan stoðkerfiskvilla vegna sjúkdómsins. Hann hefur lært að lifa með sársaukaleyfinu. Hann telur sig aftur á móti stundum finna sársauka og þá sérstaklega á seinni árum. Þetta er þekkt úr öðrum tilfellaröðum CIP.<sup>18</sup> Á síðustu árum hefur sjúklingur þróað með sér fjöltaugakvilla, sem samrýmist ekki CIP. Líklegasta skýringin er sykursýkin sem hann greindist með rúmlega sextugur og/eða krabbameinslyfjameðferðin sem hann fékk stuttu síðar, þó ekki sé hægt að útiloka áður óþekktan síðbúinn fylgikvilla CIP. Við skoðun finnur sjúklingur ekki sársauka.

Í tilfellinu sem hér er lýst sýnir erfðagreining tvær ólíkar meinvaldandi breytingar í báðum samsætum SCN9A. Annars vegar p.Lys1659Ter sem áður hefur verið lýst í CIP og veldur tapi á virkni Nav1.7, og hins vegar c.4174-15\_4174-14delAT sem hér er lýst í fyrsta sinn í CIP. Við sýnum einnig fram á að nýja breytingin veldur mjög líklega tapi á virkni Nav1.7. Þessi samsetta arfgerð fannst einungis hjá tveimur öðrum einstaklingum í lífsýnasafni Íslenskrar erfðagreiningar, í bræðrum sjúklings sem einnig höfðu CIP. Þar sem sjúklingur hefur náð háum aldri teljum við mögulegt að svipgerðin sé aðeins vægari en hjá þeim sem eru arfhreindir fyrir þekktu CIP breytinguna. Að mati greinarhöfundanna staðfestir og skýrir niðurstaða erfðarannsóknarinnar klínísku greininguna á CIP sem gerð var fyrir tæpri hálfri öld síðan. Ekki er vitað um önnur CIP-tilfelli á Íslandi.

## Þakkir

Heilerfðamengisráðgreining var framkvæmd sem hluti af klínískri ráðgreiningarþjónustu sem Íslensk erfðagreining hefur um árabíl veitt íslenskum læknum, skjólstæðingum þeirra og íslensku heilbrigðiskerfi þeim að kostnaðarlausu. Rannsókn Íslenskrar erfðagreiningar á erfðum þrálátra verkja hefur með leyfi Vísindasiðanefndar (VSN-17-035) rannsakað og skilgreint meðal þeirra sem hafa gefið sýni og upplýst samþykki til rannsókna Íslenskrar erfðagreiningar, sjaldgæfa sársaukatengda erfðabreytileika svo sem lýst er hér, og kannað svipgerðir þeim tengdar. Sú rannsókn er að hluta kostuð með styrk frá Evrópusambandinu: European Commission to the painFACT project to T.E.T. (H2020-2020-848099).

## Heimildir

- Lischka A, Lassuthova P, Çakar A, et al. Genetic pain loss disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2022;16;8(1):41.
- Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML, et al. Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 2007;71(4):311-9.
- Lischka A, Eggermann K, Record CJ, et al. Genetic landscape of congenital insensitivity to pain and hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Brain* 2023; 146(12):4880-4890.
- Dearborn NV, George MD. A case of congenital general pure analgesia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1932; 75(6):612-615.
- Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 2014;13(6):587-99.
- Hirsch E, Moye D, Dimon JH 3rd. Congenital indifference to pain: long-term follow-up of two cases. *South Med J* 1995;88(8):851-7.
- Jóhannesson G, Guðmundsson G. Analgesia Congenita. *Læknablaðið* 1978; 64: 15-19.
- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006; 444: 894–898.
- Drenth JP, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest* 2007;117(12):3603-9.
- Middleton SJ, Barry AM, Comini M, et al. Studying human nociceptors: from fundamentals to clinic. *Brain* 2021; 144(5):1312-35.
- Ólafsson E. Hvernig skynjum við sársauka? Nóbelsverðlaun í lífeðlis og læknisfræði 2021. *Læknablaðið* 2021; 107: 513.
- Schon KR, Parker APJ, Woods CG. Congenital Insensitivity to Pain Overview. *GeneReviews* [online]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481553/>. – desember 2025.
- Middleton SJ, Perini I, Themistocleous AC, et al. Nav1.7 is required for normal C-low threshold mechanoreceptor function in humans and mice. *Brain* 2022;145(10):3637-3653.
- McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, et al. Defining the Functional Role of Nav1.7 in Human Nociception. *Neuron* 2019;101(5):905-919.e8.
- Klein CJ, Wu Y, Kilfoyle DH, et al. Infrequent SCN9A mutations in congenital insensitivity to pain and erythromelalgia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013; 84:386-391.
- Sangameswaran L, Fish LM, Koch BD, et al. A novel tetrodotoxin-sensitive, voltage-gated sodium channel expressed in rat and human dorsal root ganglia. *J Biol Chem* 1997;272(23):14805-9.
- Eagles DA, Chow CY, King GF. Fifteen years of NaV 1.7 channels as an analgesic target: Why has excellent in vitro pharmacology not translated into in vivo analgesic efficacy? *Br J Pharmacol* 2022;179(14):3592-3611.
- Losa M, Scheier H, Rohner P et al. Long-term course in congenital analgesia. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:1303–1308.

## ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/lbl.2026.06.897

## Congenital insensitivity to pain caused by a novel SCN9A genotype

Thorsteinn Björnsson<sup>1</sup>  
 Elias Ólafsson<sup>2,3</sup>  
 Hildigunnur Katrínardóttir<sup>4</sup>  
 Asgeir Sigurdsson<sup>4</sup>  
 Guðný A. Arnadóttir<sup>4</sup>  
 Brynjar Jensson<sup>4</sup>  
 Asmundur Oddsson<sup>4</sup>  
 Arnor Víkingsson<sup>2</sup>  
 Gyða Björnsdóttir<sup>4</sup>  
 Thorgeir E. Thorgeirsson<sup>4</sup>  
 Patrick Sulem<sup>4</sup>  
 Ólafur Arni Sveinsson<sup>2,3</sup>

Congenital insensitivity to pain (CIP) refers to a group of extremely rare genetic disorders characterized by a lifelong inability to sense pain. Interestingly, in most cases, other neurological functions remain essentially intact. Here, we present the long-term follow-up of a 73 year old Icelandic male who, along with his two brothers, were diagnosed with CIP in childhood. This report details his clinical history, neurological findings, and whole genome sequencing results, which confirm and elucidate the genetic basis of his condition, explained by compound heterozygosity of two rare mutations in SCN9A. One has previously been described in CIP (p.Lys1659Ter). The other is a novel CIP variant consisting of a rare deletion (c.417-15\_4174-14delAT) that causes exon 23 to be spliced out, and loss of 18 amino acids from the protein.

<sup>1</sup>Department of Neurology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg,

<sup>2</sup>University of Iceland, Faculty of Medicine, <sup>3</sup>Department of Neurology, University Hospital of Iceland, <sup>4</sup>Amgen deCODE Genetics (ADG), Reykjavik, Iceland

Correspondence: Ólafur Arni Sveinsson, olafursv@landspitali.is

**Key words:** Congenital insensitivity to pain, case report, long-term follow-up, SCN9A, novel compound heterozygous genotype