

Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser – spinocerebellære lidelser

Sammendrag

Bakgrunn. Arvelige degenerative spinocerebellære lidelser inkluderer en rekke heterogene syndromer der ataksi eller spastisitet er hovedsymptom. Til tross for formidabel klinisk og genetisk heterogenitet fremkommer etter hvert patogene genetiske mønstre som vil gi bedre forståelse og bedre behandlingsmuligheter av disse tilstandene.

Materiale og metode. Dette er en oversikt basert på litteraturgjennomgang og personlige erfaringer.

Resultater. Hereditær spastisk paraparese var lite kjent inntil 1990, men siden er over 20 typer blitt knyttet til bestemte loci. Blant de dominante spastiske parapareser er SPG4 og SPG3, med mutasjoner i henholdsvis spastin- og atlastingenene, identifisert i en rekke land. Den hyppigst forekommende recessive ataksi i Europa er Friedreichs ataksi, som er blitt til en modell for integrert klinisk-molekylær-terapeutisk forskning. To typer recessive ataksier (AOA1 og AOA2) er nøyere kartlagt. Det finnes mer enn 20 ulike dominante ataksier, blant dem 12 identifiserte gener og ni loci. En type (SCA7) synes å være hyppig forekommende i Norden.

Fortolkning. Det mest påfallende ved hereditære spinocerebellære lidelser er at vidt forskjellige genmutasjoner gir fenotyper som likner hverandre, og at endret funksjon i ett og samme gen kan gi vidt forskjellige fenotyper. Det er gjort store fremskritt i den kliniske og molekylære kartleggingen av disse tilstandene i løpet av det siste tiåret.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Chantal M.E. Tallaksen
chantal.tallaksen@ullevaal.no
Nevrologisk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Espen Dietrichs
Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet

Vi gir en kort oversikt over de vesentligste kliniske og genetiske aspekter ved spinocerebellære degenerasjoner. Genetiske aspekter ved de øvrige bevegelsesforstyrrelser er omtalt i to andre artikler (1, 2).

Hereditær spastisk paraparese

Hereditær spastisk paraparese eller paraplegi ble først beskrevet av Strümpell i 1880 (3). Klinisk ses progredierende spastisitet i under-ekstremitetene med mer eller mindre svekket muskelkraft. Fenotyper deles i «rene» og «komplekse» former, avhengig av assosierte symptomer (4, 5).

Blant de hyppigst assosierte symptomer rapporteres polyneuropati, cerebellær ataksi, ekstrapyramidale symptomer, kognitiv svikt og oftalmologiske symptomer (4, 5).

Det er bestemte kliniske kriterier for å stille diagnosen (tab 1). I tillegg må kjente årsaker til spastisitet være utelukket. Uten positiv familieanamnese blir hereditær spastisk paraparese en eksklusjonsdiagnose. Viktige differensialdiagnoser er strukturelle anomalier i ryggmargen, andre degenerative lidelser, infeksjose og metabolske sykdommer, spesielt adreno-myelo-neuropati (5). Den aller hyppigste i vanlig nevrologisk praksis er multipel sklerose. Cervikal og cerebral MR, EMG og nevrografi og spinalvæskeundersøkelse bør utføres.

Forekomst

Epidemiologien er lite kjent i Norden, spesielt i Norge, til tross for at noen av de første studier ble utført her i landet av Skre (6). Han rapporterte en prevalens på 12/100 000 og 2/100 000 for henholdsvis dominant og recessiv spastisk paraparese i Vest-Norge. I Europa for øvrig regner man i dag med en prevalens på 2–10/100 000, alle grupper slått sammen.

Genetikk

Det er rapportert tre X-bundne former, ti autosomalt dominante former, 11 recessive og en både dominant og recessiv form (tab 2).

Recessive former har ofte tidlig debutalder og alvorligere forløp. 13 gener er identifisert med proteinet de koder for. Navn «Spastic Gait 1–2 etc», forkortet SPG1–2 etc, har vært brukt for de respektive loci, og etter hvert også for genene og sykdommens navn. Unntatt SPG1, SPG2, SPG4 og Charlevoix-Saguenays ataksi (ARSACS), som er identifisert i over 100 familier, er det kun et fåtall familier rapportert for hver type (4, 5, 7).

Genene tilhører forskjellige hovedfamilier og koder for proteiner med ulike funksjoner. L1-genet koder for et glykoprotein av betydning for celleadhesjon, nevronvekst og migrasjon (L1CAM: neural cell adhesion molecule L1) (4). Proteolipidproteingenet koder for et protein (PLP1) som er essensielt for normal funksjonsutvikling av oligodendroglia (4). Paraplegin og Hsp60 (heat shock protein 60) har en mitokondriell funksjon, det første med proteinmetabolisme, det andre som hjelpeprotein (chaperon) (8). Spartin, spastin, kinesin og atlastin er involvert på forskjellig vis i mikrotubulimedierte molekylær transport, og mutasjoner fører til aksondegenerasjon både i det sentrale og det perifere nervesystem. En fellesnevner for sykdommens patogenese kunne være en defekt intracellulær transport: Dette ville forklare hvorfor mutasjoner i forskjellige gener, som dessuten er uttrykt i de fleste organer, fører til en spesifikk celledød, som igjen resulterer i en bestemt fenotype (8).

Fenotype-genotype-korrelasjoner er foreløpig bare rapportert i SPG4, oppfattet som den hyppigst forekommende formen i Europa og Nord-Amerika (4, 7). Sykdommen har variabel penetrans, med 20–25 % asymptomatiske bærere i SPG4-familier. Mange forskjellige mutasjoner er identifisert i alle eksoner av SPG4-genet (7). Tidlig debut (før 20 års alder) er assosiert med mildere forløp, og mutasjonsbærere kan forbli gangføre hele livet. En mer alvorlig form med lett

! Hovedbudskap

- Ataksi og spastisk paraparese er del av en stor gruppe hereditære neurodegenerative tilstander som mer og mer identifiseres som genetiske lidelser
- Fenotypene og genotypene er svært heterogene
- Diagnosen stilles klinisk. Få genetiske tester er foreløpig tilgjengelig

Tabell 1 Kliniske kriterier for diagnosen spastisk paraparese

Obligatoriske funn	Hyppig assosierte funn
Progredierende spastisitet i underekstremitetene	Pareser i underekstremitetene
Hyperrefleksi i underekstremitetene	Svekktet vibrasjonssans
Plantar inversjon	Hyperrefleksi i overekstremitetene
	Blæreproblemer

Tabell 2 Hereditær spastisk paraparese, forenklet genetisk klassifikasjon. De tilstandene der gen og protein er identifisert, er merket i fet skrift

Arv	Navn	Identifiserte proteiner	Form
Autosomalt dominant	SPG 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 17, 19 , SAX1	Atlastin, spastin, Kinesin 5A, Heat Shock protein 60, seipin	7 rene, 4 komplekse
Autosomalt recessiv	SPG5A, 7, 11, 14, 15, 17, 20, 21, 23, 24, ARSACS¹, IAHS²	Paraplegin, seipin, spartin, maspardin, sascin, alsin	1 ren, 11 komplekse
X-bundet	SPG1, 2, 16	L1-protein, proteolipidprotein	2 komplekse, en ren

¹ Autosomalt recessiv spastisk ataksi av Charlevoix-Saguenays type

² «Infantile-onset ascending hereditary spastic paraparesis»-ascenderende hereditær spastisk paraparese med start i tidlig barndom

Tabell 3 Hereditære ataksier, forenklet genetisk klassifikasjon. De tilstandene der gen og protein er identifisert, er merket i fet skrift. Ataksier med polyglutaminekspansjoner er markert i kursiv skrift

Arv	Navn	Identifiserte proteiner	Form
Autosomalt dominante	SCA 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 22, DRPLA¹ , episodiske ataksier 1, 2	Ataxin 1, kalsiumionekanalprotein, proteinfosfatase 2, proteinkinase C, «TATA-box binding protein», DRPLA, kaliumkanalprotein, kalsiumkanalprotein	7 rene, 17 komplekse
Autosomalt recessive	Friedreichs ataksi 1, 2, ataksi med E-vitaminmangel, ataksiteleangiektasi, ataksi med okulomotorisk apraksi 1, 2	Frataxin, α -tokoferol transfer protein, ATM, aprataxin, senataxin	Alle komplekse

¹ Dentatorubro-pallidolysisk atrofi

kognitiv svikt er påvist hos bærere av misensmutasjoner (9, 10).

SPG3 er sannsynligvis den nest hyppigst forekommende i Europa (11). De kliniske symptomene likner dem som man finner hos SPG4-pasienter, men det er tidligere debutalder, hyppigere skoliose og kraftsvikt i underekstremitetene.

I gruppen recessive spastiske parapareser er over 100 ARSACS-familier identifisert i Nord-Amerika, noen færre i Europa og Nord-Afrika (12).

Hereditære ataksier

Autosomalt dominante hereditære ataksier deles i spinocerebellære ataksier 1–22 (SCA1–22), dentatorubropallidolysisk atrofi (DRPLA) og episodiske ataksier (EA). De recessive er Friedreichs ataksi type 1 og 2, ataksi-teleangiektasi, ataksi med vitamin E-mangel og ataksi med okulomotorisk apraksi 1 og 2 (AOA1, AOA2) (13, 14) (tab 3).

Forekomst

I Vest-Norge fant Skre en prevalens på 3,2/100 000 for dominante ataksier, på 1,2/100 000 for recessive ataksier, og mer spesifikt på 1/100 000 for det som ble definert som Friedreichs ataksi (15). I litteraturen anslås prevalensen av dominant ataksi til 0,8–3,5/100 000 (14).

Symptomer og funn

Recessive ataksier rammer oftest barn, mens dominante oftest debuterer i ung voksen eller voksen alder. Hovedfunn er progredierende gangataksi med eller uten ekstremitetsataksi og dysartri, og som regel cerebellær atrofi. Både rene og komplekse former er beskrevet for de dominante, mens de recessive som regel er komplekse, alvorlige syndromer med multiorganaffeksjon. Kun omtrent halvparten av de dominante ataksier kan knyttes til et kjent locus eller gen (publiserte data). Selv om det er noen vel etablerte

te fenotype-genotype-korrelasjoner, er klinisk diagnostikk verken sensitiv eller spesifikk. Differensialdiagnostikk av ataksi uten familiær anamnese er omfattende og en stor neurologisk utfordring (16).

Friedreichs ataksi er den mest utforskede recessive ataksi. Sykdommen starter typisk før 20 års alder med ekstremitetsataksi, dysartri, arefleksi, sensoriske utfall og pyramidebanefunn. Ledsagende symptomer som kardiomyopati, diabetes og skoliose er hyppige (17). En sjelden atypisk fenotype med progredierende spastisk ataksi som starter først i voksen alder, er rapportert (18).

Ataksia-teleangiektasi ser ut til å forekomme hyppigere i Norge enn i øvrige europeiske land. Diagnosen stilles hos barn eller unge på basis av de kliniske symptomene og assosierte funn, spesielt immunologisk svikt (lymfopeni, lave immunglobulinverdier og sterkt økt infeksjonstendens og malignitetsutvikling) og typiske hudforandringer (teleangiektasier), først i conjunctiva, senere i andre hudområder. Betydelig forkortet levetid er regelen.

Ataksi med vitamin E-mangel og abetalipoproteinemi (sekundær vitamin E-mangel) starter tidlig med ataksi, nevropati, oftalmoplegi. Fordi begge responderer på vitamin E-tilførsel, er vitamin E-måling et viktig differensialdiagnostisk hjelpemiddel i ataksiutredning (16).

Ataksi med okulomotorisk apraksi, type 1 og 2, starter før 20 års alder. I AOA1 er det funnet mutasjoner i aprataxingenet. Syndromet er relativt nylig beskrevet (19). Ataksi, nevropati, okulomotorapraksi, hypoalbuminemi og hyperkolesterolemi er hyppige funn. Type 2 er assosiert med en liknende fenotype, ofte uten okulomotorapraksi, men med økt α -føtoprotein og mutasjoner i senataxingenet (upubliserte data).

De dominante ataksiene ble tidligere delt i komplekse (ADCA I og II) og rene (ADCA III) typer (16). Sykdommen begynner oftest i voksen alder med progredierende ustøhet og ekstremitetsataksi, i de komplekse formene assosiert med en rekke pyramidale og ekstrapyramidale symptomer, oftalmologiske anomalier, bulbære symptomer, nevropati, tremor, epilepsi og av og til demens. Forskjellige assosierte symptomer er rapportert for hver enkelt type, men de kliniske tegn er langt fra spesifikke (14). SCA3, opprinnelig kalt for Machado-Josephs sykdom, er den hyppigste i Europa (13). Stor klinisk heterogenitet er beskrevet, både intra- og interfamiliært. SCA2 er hyppigst i et stort koreansk materiale, og SCA7 overraskende hyppig i et nordisk materiale.

DRPLA er særlig rapportert fra Japan. Ved tidlig debut er myoklon epilepsi og demens vanlige assosierte symptomer, ved sen debut er fenotypen mer lik Huntingtons sykdom.

Episodiske ataksier er sjeldne paroksysmale tilstander som responderer på acetazolamid eller karbamazepin (i allfall delvis). Myokimier og vermistrøfi er hyppige funn.

Genetikk

Vidt forskjellige gener som koder for vidt forskjellige proteiner er involvert i hereditære ataksier (16) (tab 3). Både ekspansjoner og punktmutasjoner er rapportert, og proteinene er funnet i mitokondriene, nukleus eller cytoplasma. En ustabil ekspansjon i GAA-triplett i frataxingenets første intron er den vanligste årsak til Friedreichs ataksi (17). En minimal GAA-ekspansjon er rapportert i den voksne formen (19). Frataxin er et mitokondrielt protein som er bredt uttrykt i organismen, og mangel fører til jernakkumulering i mitokondriene. Et annet locus på den korte armen av kromosom 9 (9p23-p11) er nylig blitt assosiert med Friedreichs ataksi-fenotype, men intet gen er identifisert (16).

Seks av de dominante ataksier (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17) og DRPLA er resultat av en CAG-ekspansjon i genene. Genene koder for proteiner (ataxin 1, 2, etc.), hvis funksjon ikke er kartlagt. Translasjon av CAG-ekspansjonene gir proteiner med økte polyglutaminområder og derfor endret konfigurasjon. De muterte proteinene virker toksisk i en rekke celler, men eksakte patogenetiske mekanismer er ikke kartlagt. Nukleære inklusjoner har vært påvist i nevroner intracerebralt, men deres betydning er ikke avklart. Lengden av ekspansjonen er korrelert med sykdommens alvorlighetsgrad, og genetisk antepasjon rapporteres. SCA8 og SCA10 er også ekspansjonssykdommer, med CTG- og ATTCT-intron-ekspansjon, respektive (13).

Mutasjoner i gener for spenningsavhengige kalium- eller kalsiumkanaler resulterer i EA1 eller EA2. Det er oppsiktsvekkende at tre fenotyper, SCA6, EA2 og familiær hemiplegisk migræne, er assosiert med mutasjoner i samme gen, CACNA1, som koder for α -1A-subenhet av en kalsiumkanal, i form av CAG-ekspansjoner for det første og punktmutasjoner for de to andre.

Genetisk diagnostikk

Det er ingen genetisk rutinetest for hereditær spastisk paraparese. Direkte molekylære tester kan anvendes til påvisning av ekspansjoner ved polyglutaminsykdommer (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA), SCA8 og 10 og Friedreichs ataksi. Rutinemessig testes kun SCA1, 2, 3, 6 og Friedreichs ataksi 1 i Norge.

Behandling

Det finnes i dag ingen kurativ behandling for noen av de omtalte tilstander. Viktigst for spinocerebellære lidelser er målbevisst, regelmessig fysioterapi i samarbeid med motiverte fysioterapeuter. Trening i basseng er spesielt gunstig ved ataksi. Fokal spastisitetshandling kan anvendes (akillesnekirurgi, botuliniumtoksin) og også perorale spasmolytika, som bør titreres etter pasientens behov. Baklofenpumpe har også vært forsøkt, dessverre oftest uten godt resultat. Behandling av assosierte symptomer (vannlatingsbesvær, smer-

tefulle nevropatier) er viktig. For Friedreichs ataksi har Idebenone (en koenzym-Q-analog) vært forsøkt i en rekke land, og det er vist bremsende effekt på utvikling av hjertesymptomer hos barn (20). Behandlingsforsøket har vært oppmuntrende, som første kontrollerte behandlingsprotokoll for en spinocerebellær lidelse.

Litteratur

- Toft M, Aasly J. Genetikk ved Parkinsons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 922-4.
- Dietrichs E, Tallaksen CME. Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser – dystoni, tremor og chorea. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2236-7.
- Strümpell A. Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1880; 10: 676-717.
- Tallaksen CM, Dürr A, Brice A. Recent advances in hereditary spastic paraplegia. Curr Opin Neurol 2001; 14: 457-63.
- McDermott CJ, Shaw PJ. Hereditary spastic paraplegia. Int Rev Neurobiol 2002; 53: 191-204.
- Skre H. Hereditary spastic paraplegia in Western Norway. Clin Genet 1974; 6: 165-83.
- Dürr A, Tallaksen C. SPG4 Hereditary Spastic Paraplegia. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1997-2003. <http://www.genetests.org>. (april 2003).
- Crosby AH, Proukakis C. Is the transportation highway the right road for hereditary spastic paraplegia? Am J Hum Genet 2002; 71: 1009-16.
- Tallaksen CME, Guichart-Gomez E, Verpillat P et al. Subtle cognitive impairment but no dementia in patients with spastin mutations. Arch Neurol 2003; 60: 1113-8.
- Bönsch D, Schwindt A, Navratil P et al. Motor system abnormalities in hereditary spastic paraparesis type SPG4 (SPG4) depend on the type of mutation in the spastin gene. J Neurol Neurosurg 2003; 74: 1109-12.
- Dürr A, Camuzat A, Tallaksen CME et al. Atlastin mutations are frequent in young onset autosomal dominant spastic paraplegia. Arch Neurol 2004, akseptert for publisering.
- Engert JC, Bérubé P, Mercier J et al. ARSACS, a spastic ataxia common in northwestern Quebec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. Nat Genet 2000; 24: 120-5.
- Rosa AL, Ashizawa T. Genetic ataxia. Neurol Clin 2002; 20: 727-57.
- Margolis RL. The spinocerebellar ataxias: order emerges from chaos. Curr Neurol Neurosci Rep 2002; 2: 447-56.
- Skre H. Spino-cerebellar ataxia in Western Norway. Clin Genet 1974; 6: 265-88.
- Perlman SL. Spinocerebellar degenerations: an update. Curr Neuro Neurosci Rep 2002; 2: 331-41.
- Dürr A, Cossee M, Agid Y et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich ataxia. N Engl J Med 1996; 335: 1169-75.
- Berciano J, Mateo I, De Pablos C et al. Friedreich ataxia with minimal GAA expansion presenting as an adult spastic ataxia. J Neurol Sci 2002; 194: 75-82.
- Le Ber I, Moreira MC, Rivaux-Péchoux S et al. Cerebellar ataxia with oculomotor ataxia type 1: clinical and genetic studies. Brain 2003; 126: 2761-72.
- Buyse G, Mertens L, Di Salvo G et al. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia. Neurology 2003; 60: 1679-81.