

# Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser – dystoni, tremor og chorea

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Mange dystonier, Huntingtons sykdom, essensiell tremor og andre bevegelsesforstyrrelser er arvelige. De er heterogene både genetisk og klinisk, men økt kunnskap om genetik og patofysiologi vil forhåpentligvis muliggjøre bedre håndtering av tilstandene.

**Materiale og metode.** Vi gir en oversikt bygd på litteraturgjennomgang og personlige erfaringer.

**Resultater.** 13 typer av dystonier er definert genetisk. Så langt synes DYT1 å være viktigst. Genet for Huntingtons sykdom er også lett tilgjengelig for symptomatisk og presymptomatisk testing. Essensiell tremor nedarves tilsynelatende også autosomt dominant, men ansvarlig(e) gen(er) er ikke påvist.

**Fortolkning.** Som for andre arvede bevegelsesforstyrrelser kan affeksjon av forskjellige gener gi fenotyper som likner hverandre, og mutasjoner i ett og samme gen kan gi svært forskjellige fenotyper.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Espen Dietrichs

[espen.dietrichs@klinmed.uio.no](mailto:espen.dietrichs@klinmed.uio.no)  
Nevrologisk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

### Chantal M.E. Tallaksen

Nevrologisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus

Vi gir i denne artikkelen et overblikk over kliniske og genetiske aspekter ved dystoni, chorea og essensiell tremor. Sammen med to andre artikler (1, 2) vil den dekke de viktigste typene av arvede bevegelsesforstyrrelser.

## Dystonier

Dystoni er vedvarende muskelkontraksjoner med gjentatte vridende bevegelser og/eller abnorme kroppsstillinger. Dystonien kan være primær («idiopatisk»), ofte kalt primær torsjonsdystoni eller sekundær. Sekundær dystoni kan skyldes bruk av dopaminblokerende medikamenter eller være ledd i annen hjernesykdom, inkludert Parkinsons sykdom og enkelte arvelige ataksier (2). Vi skiller mellom fokale (blefarospasme, oromandibulær, spastisk dysfoni, torticollis, skrivekrampe), segmentale og generaliserte dystonier. Minst 13 genetisk betingede primære dystonier er beskrevet. Loci kalles DYT1-13.

## Forekomst

Torticollis er vanligste manifestasjon. Tall fra Minnesota og Oslo viser prevalens av fokale og segmentale dystonier på minst 30/100 000 (3, 4), men forekomsten er trolig mye høyere (4). En prevalens på 2–4/100 000 har vært rapportert for generaliserte dystonier (3), men minst halvparten av tilfellene blir ikke diagnostisert på grunn av varierende klinisk uttrykksform (5).

## Klinikk

*DYT1* gir en tidlig debuterende (før 28 år) autosomt dominant generalisert primær torsjonsdystoni. Den starter som regel i én ekstremitet, men sprer seg raskt. I sjeldnere tilfeller kan den starte som ansiktsdystoni eller torticollis eller forbli lokalisert til én arm som skrivekrampe (6).

*Doparesponsiv dystoni (DYT5)* er autosomt dominant, debuterer ofte i barnealder med dystoni i beina og sprer seg gradvis (7). Den kan også arte seg som fokal dystoni eller som parkinsonisme. Alle kliniske former har frapperende symptomatisk effekt av levodopa.

## Genetikk

Tabell 1 viser detaljer vedrørende DYT1-13 (8). Både for rene dystonier og «dystoni pluss»-syndromer, slik som doparesponsiv dystoni, er ekspresjonen variabel og penetrasjonen lav. Derfor kan positiv familieanamnese være vanskelig å avsløre. *DYT1* er best karakterisert, med locus på kromosom 9q34. Den hyppigste mutasjonen, en GAG-delesjon, er blitt sporet tilbake til askenaser i Litauen eller Hviterussland for 350 år siden (5), men tilsvarende mutasjon er påvist i familier med ulik etnisk bakgrunn. *DYT1*-genet koder for proteinet TorsinA.

Siden mRNA for TorsinA viser sterkest ekspresjon i dopaminerge celler i substantia nigra, kan det ha betydning for dopaminerg neurotransmisjon.

For *DYT5* er det påvist mer enn 60 forskjellige mutasjoner i *GCH1*-genet på kromosom 14q22. *GCH1*-enzymet er indirekte nødvendig for dopaminsyntese. En autosomt recessiv sykdom med mutasjon i tyrosinhydrolasegenet (ansvarlig for syntese av dopamin) gir en tilsvarende doparesponsiv dystoni.

En mutasjon i mitokondrie-DNA kan gi progredierende generalisert dystoni og bilateral nekrose i striatum (9). En T-til-C-punktmutasjon i mitokondrie-ND6-genet gir valin i stedet for metionin som 63. aminosyre. Dette medfører markert fall i aktiviteten i kompleks I i respirasjonskjeden.

## Huntingtons sykdom

Huntingtons sykdom er autosomt dominant, kjennetegnet ved koreatiske bevegelser, demensutvikling og tidlig død. Debutalderen varierer betydelig, og symptomene kan vise stor variasjon. Ved tidlig debut (før 20 år) kan pasientene ha en rigid-akinetisk form, mens pasienter med svært sen debut kan ha chorea uten vesentlig kognitiv svikt. Tilstanden ble først beskrevet i Setesdalen av Lund (10), først 12 år senere av Huntington.

## Forekomst

Huntingtons sykdom forekommer hyppigst hos europere og folk med europeisk avstamning, der prevalensen er beregnet til 5–8/100 000 (11).

## Genetikk

Huntingtons sykdom skyldes ekspansjon med et økt antall CAG-repetisjoner i ekson 1 på huntingtongenet på kromosom 4p16.3 (12). Genet koder for proteinet huntingtin,



## Hovedbudskap

- En rekke bevegelsesforstyrrelser er genetisk betinget
- Genet for Huntingtons sykdom er tilgjengelig for symptomatisk og presymptomatisk testing
- Mange dystonier er arvelige. *DYT1* kan testes rutinemessig
- Den genetiske årsak til essensiell tremor er ennå ikke kartlagt

**Tabell 1** Genetisk klassifikasjon av dystonier (modifisert etter Aguiar & Ozelius (8))

Navn	Locus/ev. protein	Arv	Symptomer
DYT1	9q34/TorsinA	Autosomalt dominant	Tidlig debuterende primær torsjonsdystoni
DYT2	Ukjent	Autosomalt recessiv	Tidlig debuterende primær torsjonsdystoni
DYT3 – «lubag»	Xq13.1	X-bundet	Dystoni og parkinsonisme
DYT4	Ukjent	Autosomalt dominant	Hviskedysfoni
DYT5 – doparesponsiv dystoni	14q22.1-2/GCH1	Autosomalt dominant	Dystoni, ofte med parkinsonisme Frapperende levodopaeffekt
DYT6	8p21-22	Autosomalt dominant	Segmental primær torsjonsdystoni
DYT7	18p11.3	Autosomalt dominant	Fokal dystoni, voksen debut
DYT8 – paroksysmal ikke-kinesiogen dyskinesi	2q25-33	Autosomalt dominant	Anfall med chorea/dystoni utløst av stress, fatigue, alkohol, sjokolade
DYT9	1p13.3-p21	Autosomalt dominant	Anfall med choreatetose/episodisk ataksi, med spastisk paraparese mellom anfallene
DYT10 – paroksysmal kinesiogen dyskinesi	16p11.2-q12.1 og 16q13-q22.1	Autosomalt dominant	Anfall med chorea/dystoni utløst av plutselige bevegelser
DYT11 – myoklonusdystoni	7q21-31/e-sarkoglykan 11q23/dopamin D2-reseptor	Autosomalt dominant	Myoklonus sammen med dystoni, alkoholresponsiv
DYT12	19q13	Autosomalt dominant	Akutt/subakutt parkinsonisme og generalisert dystoni
DYT13	1p36.13	Autosomalt dominant	Mild fokal eller segmental dystoni

som har ukjent funksjon. Klinisk sykdom forekommer bare når det er mer enn 37 CAG-repetisjoner, som gir en ekstra lang polyglutaminkjede i huntingtin. Normalt huntingtin blokkerer proapoptotiske proteiner i nevronene. Patologisk huntingtin med lang polyglutaminkjede har tilsynelatende ikke samme blokkerende virkning. Dette fører til progredierende nevrontap ved apoptose.

Også Huntingtons sykdom viser genetisk antepasjon: CAG-ekspansjonen kan øke fra generasjon til generasjon. Sykdommen viser tendens til tidligere symptomdebut med mange CAG-repetisjoner. Gjennomsnittlig økning i CAG-ekspansjon er størst ved paternell overføring (gjennomsnittlig økning på ni repetisjoner per generasjon, mot 0,4 ved maternell overføring) (13). Sporadiske tilfeller kan forekomme, og kan da skyldes at en av foreldrene har et grenseantall CAG-repetisjoner (fra 34 til 37) som ekspanderer ved overføring til neste generasjon.

### Essensiell tremor

Essensiell tremor er normalt en aksjonstremor (postural tremor og/eller intensjonstremor) som særlig rammer armene. Tilstanden synes å ha autosomalt dominant arvegang, men det er uklart om alle tilfeller er genetisk betinget, og om tilstanden skyldes ett enkelt gen eller flere gener.

### Forekomst

Essensiell tremor er hyppig forekommende, men med vekslende alvorlighetsgrad. Tall fra USA tyder på en forekomst på nær 2% i befolkning av kaukasiske opprinnelse (14).

### Genetik

Store familiestudier har knyttet essensiell tremor til to loci: kromosom 2p22-25 og kromosom 3q13. I en tvillingstudie ble essensiell tremor funnet hos 60% av monozygote og 27% av dizygote tvillinger. Dette tyder på at

miljøfaktorer kan ha betydning, men ingen ikke-genetisk faktor er påvist (15).

### Genetisk diagnostikk

For dystonier er bare testing på DYT1 aktuelt i klinisk praksis. Siden nesten alle DYT1-dystonier har samme GAG-delesjon, er screening lett. Det anbefales å screene pasienter som debuterer med primær dystoni før 26 års alder. Likeledes er det aktuelt å teste pasienter med senere debut hvis de har en familiehistorie med dystoni med tidlig start.

Gentesting ved Huntingtons sykdom er enkel, sensitiv og spesifikk. Den kan både utføres diagnostisk (16) og som preklinisk testing. Preklinisk testing innebærer etiske og sosiale problemer og bør bare utføres etter grundig genetisk veiledning (17).

Ingen gentest finnes ved essensiell tremor.

### Behandling

Fokale og segmentale dystonier kan ofte behandles effektivt med intramuskulære botulinumtoksininjeksjoner (18). Alvorlige generaliserte dystonier kan i enkelte tilfeller behandles med implantasjon av hjernestimulatur i globus pallidus (19).

Det finnes ingen nevroprotektiv behandling for Huntingtons sykdom. Behandlingen må derfor ta sikte på symptomatisk lindring. Nevroleptika kan redusere ufrivillige bevegelser. Antidepressiver kan være aktuelt, siden mange pasienter utvikler depresjon.

Essensiell tremor er tilstanden der behandlingalternativene er best. Betablokkere er førstevalg, men klonazepam, primidon og gabapentin kan ha effekt. I behandlingsrefraktære tilfeller er implantasjon av hjernestimulatur i thalamus et alternativt (20).

### Litteratur

- Toft M, Aasly J. Genetikk ved Parkinsons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 922–4.
- Tallaksen CME, Dietrichs E. Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser – spinocerebellære lidelser. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2233–5.

- Nutt JG, Muenter MD, Aronson A et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. Mov Disord 1988; 3: 188–94.
- Le K-D, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. Neurology 2003; 61: 1294–6.
- Risch N, deLeon D, Ozelius L et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews suggests autosomal dominant inheritance. Am J Human Genet 1995; 9: 152–9.
- Bressman SB, Sabatti C, Raymond D et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. Neurology 2000; 54: 1746–52.
- Farbu E, Bindoff LA. Doparesponsiv dystoni – en arvelig dystoni som er lett å behandle. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 379–81.
- Aguiar PM, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. Lancet Neurol 2002; 1: 316–25.
- Solano A, Roig M, Vives-Baza C et al. Bilateral striatal necrosis associated with a novel mutation in the mitochondrial ND6 gene. Ann Neurol 2003; 54: 527–30.
- Lund JC. Chorea St. Viti i Sætersdalen. Beretning om Sundhetstilstanden m.m. i Norge, 1860: 137–8.
- Folstein SE, Chase GA, Wahl WE et al. Huntington's disease in Maryland: clinical aspects and racial variation. Am J Hum Genet 1987; 41: 168–79.
- Sutton-Brown M, Suchowersky O. Clinical and research advances in Huntington's disease. Can J Neurol Sci 2003; 30 (suppl 1): 45–52.
- Zuhlke C, Riess O, Bockel B et al. Mitotic stability and meiotic variability of the (CAG)<sub>n</sub> repeat in the Huntington's disease gene. Hum Mol Genet 1993; 2: 2063–7.
- Louis ED, Fried LP, Fitzpatrick AL et al. Regional and racial differences in the prevalences of physician diagnosed essential tremor in the United States. Mov Disord 2003; 18: 1035–40.
- Sethi KD. Tremor. Curr Opin Neurol 2003; 16: 481–5.
- Helle JR, Braathen GJ, Skodje T et al. Diagnostisk DNA testing for Huntingtons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2408–10.
- Helle JR, Braathen GJ, Pedersen JC et al. Genetisk veiledning ved presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2412–6.
- Kerty E, Gjerstad L, Nyberg-Hansen R. Botulinumtoksinbehandling av spastisk torticollis. Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 2660–2.
- Lozano AM, Abosch A. Pallidal stimulation for dystonia. Adv Neurol 2004; 94: 301–8.
- Vaillancourt DE, Sturman MM, Verhagen Metman L et al. Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. Neurology 2003; 61: 919–25.