

Episodiske ataksier

Sammendrag

Bakgrunn. Episodiske ataksier er klinisk og genetisk heterogene lidelser. Økt kunnskap vil forhåpentligvis føre til bedre håndtering av tilstandene.

Materiale og metode. Oversikten er bygd på litteraturgjennomgang og personlige erfaringer.

Resultater. Episodiske ataksier er sjeldne autosomt dominant arvelige paroksysiske lidelser. Det finnes fem former. Episodisk ataksi type 1 er forårsaket av mutasjoner i KCNA1-genet på kromosom 12p13 som koder for en K⁺-ionekanal, type 2 i CACNA1A-genet på kromosom 19p13 og type 5 i CACNBβ4-genet på kromosom 2q22-q23 som begge koder for en Ca²⁺-ionekanal. Episodisk ataksi type 3 og 4 er ikke genetisk karakterisert. Episodiske ataksier gir klinisk paroksysisk ataksi. Type 1 er i tillegg karakterisert av myokymier. Episodiske ataksier utviser både locusheterogenitet og allelheterogenitet, idet mutasjoner i forskjellige gener kan gi ens symptomer og forskjellige mutasjoner i samme gen kan gi forskjellige sykdommer. Således kan mutasjoner i KCNA1-genet også forårsake partiell epilepsi og myokymi, mutasjoner i CACNA1A kan også forårsake familiær hemiplegisk migræne og spinocerebellar ataksi type 6 (SCA6), og mutasjoner i CACNBβ4 kan også forårsake generalisert epilepsi og juvenil myoklon epilepsi. Acetazolamid har ofte god effekt på episodiske ataksier.

Fortolkning. De episodiske ataksier er genetisk og fenotypisk heterogene sjeldne autosomt dominant arvelige lidelser. Sykdommene er ikke livstruende, men er ofte invalidiserende uten behandling eller hvis medikamentell behandling er ineffektiv eller tolereres dårlig.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Antje Herrmann

antje.herrmann@ahus.no
Neurologisk avdeling
Akershus universitetssykehus
1478 Lørenskog

Geir J. Braathen

Fakultetsdivisjonen Akershus universitetssykehus
Universitetet i Oslo
og
Institutt for klinisk epidemiologi og molekylær
biologi (Epi-Gen)
Akershus universitetssykehus
og
Neurologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Michael Bjørn Russell

Neurologisk avdeling
Akershus universitetssykehus
og
Fakultetsdivisjonen Akershus universitetssykehus
Universitetet i Oslo

En rekke neurologiske tilstander som episodiske ataksier, epilepsi og familiær hemiplegisk migræne er paroksysiske (1–2). Sykdommene kan være forårsaket av mutasjoner i nevronale ionekanaler som enten transporterer K⁺, Na⁺ eller Ca²⁺. I denne artikkelen gis det en kort oversikt over de vesentlige kliniske og genetiske aspekter ved episodiske ataksier, som ikke må forveksles med spinocerebellare ataksier (SCA) som er jevnt progredierende lidelser (3).

Forekomst

Episodiske ataksier forekommer både sporadisk og familiært (1, 4). Begge former er relativt sjeldne, men antakelig underdiagnostisert. Ved søk på «episodic ataxia» på PubMed fant vi 244 artikler, hvorav langt hovedparten er publisert etter 1980 (5). Det er foreløpig beskrevet seks typer av episodiske ataksier. Her omtales type 1–5, mens episodisk ataksi med paroksysisk koreoatetose og spastisitet er karakterisert av spastisk paraparese mellom anfallene og er omtalt annetsteds (6). Episodisk ataksi type 1 og 2 er hyppigst forekommende (1, 2, 7–10). Type 3 er foreløpig kun beskrevet i familier fra North Carolina, antakelig på grunn av en felles mutasjon (founder effect). Episodisk ataksi type 4 er beskrevet i en enkelt kanadisk familie og type 5 i en enkelt fransk-kanadisk familie (11–13)

Klinikk

Episodiske ataksier er en klinisk heterogen gruppe av sykdommer som er karakterisert

av residiverende anfall med cerebellar ataksi. I tabell 1 beskrives de kliniske symptomene ved de forskjellige typene. Symptomene varierer både intra- og interfamilært. Ved episodisk ataksi type 1 er det fravær av nystagmus (7–9). Myokymi (ramme 1) ses interiktalt periorbitalt, perioralt og ved laterale bevegelser av fingrer når hånden er avslappet, og kan påvises med EMG (7). Noen pasienter med episodisk ataksi type 2 og 3 utvikler en progredierende cerebellar ataksi med gangvansker, trunkal instabilitet og dysartri (10, 11). EEG kan ved både episodisk ataksi type 1 og 2 vise uspesifikk paroksysmal, langsom aktivitet (14).

Genetikk

Episodiske ataksier er en genetisk heterogen gruppe av autosomt dominant hereditære ataksier, men sporadiske tilfeller er beskrevet (4). Genene for episodisk ataksi type 1, 2 og 5 er identifisert, mens type 3 og 4 skyldes ukjente gener hvor det fortsatt heller ikke er funnet kobling. Noen mutasjonsbærere av de forskjellige former for episodiske ataksier er asymptomatiske (inkomplett penetrans).

Ramme 1

Terminologi

Myokymier = grove, bølgeaktige og ofte rytmiske muskelbevegelser

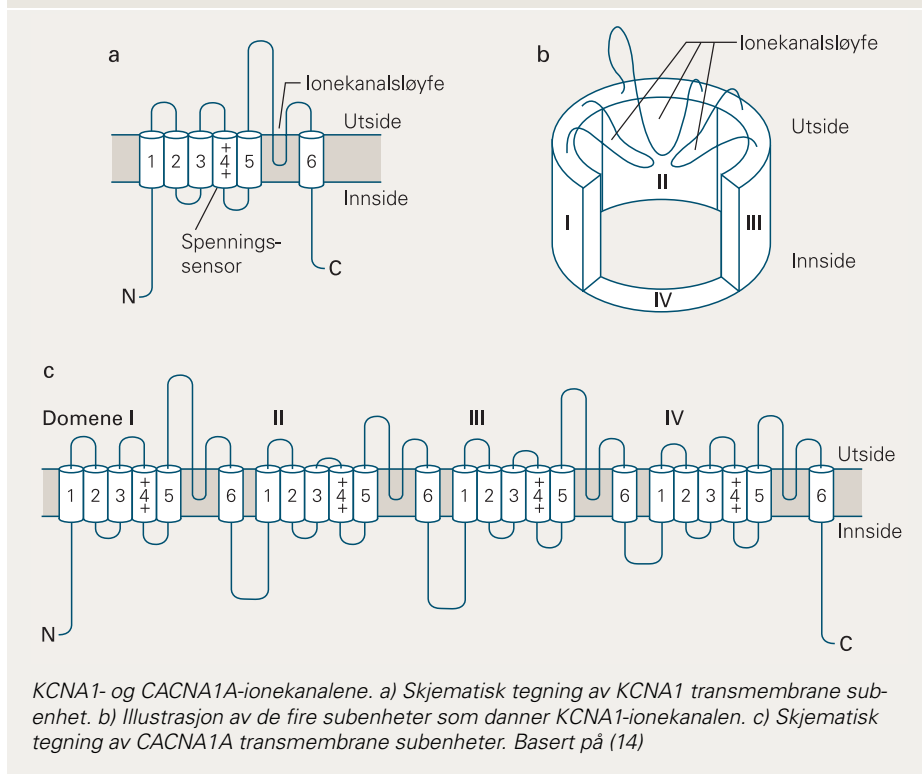
Paroksysme = anfallsvis opptreden eller forverring av en sykdom eller sykdommens symptomer

Ataksi = (gr. manglende orden) manglende eller påvirket orden av bevegelsesmønstre

Hovedbudskap

- Episodisk ataksi er sjeldne autosomt dominante lidelser
- Barn av affiserte har 50 % risiko for å arve mutasjonen
- Penetransen er inkomplett
- Symptombildet kan variere betraktelig
- Symptomer og neurologiske utfall kan være av forbigående eller permanent karakter
- Det finnes symptomatisk behandling

Figur 1



tiell epilepsi og myokymi eller myokymialene (7–9). Det at forskjellige mutasjoner i det samme gen kan forårsake forskjellige sykdommer, kalles allelheterogenitet.

Episodisk ataksi type 2 forårsakes av forskjellige mutasjoner i CACNA1A-genet på kromosom 19p13, som koder for $\alpha 1A$ -subenheten av en hjernespesifikk P/Q type spenningsavhengig Ca^{2+} -ione kanal (2). Subenheten er sammensatt av fire homologe domener, hvert bestående av seks transmembrane segmenter. Disse er forbundet via ekstra- og intracellulære slynger. Slyngen mellom det femte og sjette segmentet av alle fire domener danner selve ioneporten. Figur 1C viser CACNA1A-ionekanalen. Sammensetning av aminosyrene i slyngene bestemmer kanalens ioneselektivitet. CACNA1A-genet består av 47 eksoner som særlig uttrykkes i de cerebellare purkinjecellene. Det er beskrevet missens- og nonsensmutasjoner, delejser, innersjser og CAG-repetisjoner i CACNA1A. Episodisk ataksi type 2 er forårsaket av mutasjoner som gir anledning til et trunkert protein og dermed tap av funksjon. En familie med episodisk ataksi type 2 hadde en punktmutasjon i CACNA1A (18). Forskjellige punktmutasjoner i det samme gen forårsaker familiær hemiplegisk migrene 1, som er en sjelden autosomalt dominant lidelse karakterisert av migrene og forbigående lammelser og sensoriske forstyrrelser (2). Mange av familiær hemiplegisk migrene 1-familier har også paroksysiske eller progredierende cerebellare symptomer som nystagmus og gangataksi. Økt antall CAG-repetisjoner i den C-terminale ende gir anledning til spinocerebellar ataksi type 6 (SCA6) som er en jevnt progredierende cerebellar ataksi (19). Det er beskrevet en enkelt familie med svær progredierende cerebellar ataksi med en punktmutasjon i

Episodisk ataksi type 1 skyldes punktmutasjoner i KCNA1-genet på kromosom 12p13, som koder for den poredannende $\alpha 1A$ -subenheten av en spenningsavhengig K^{+} -ione kanal (7–9). Figur 1A og B viser KCNA1 ionekanalen. Denne ione kanal forekommer i sentralnervesystemet, og finnes også i hjertet, skjelettmuskulatur, retina og bukspyttkjertelen, men pasienter utvikler bare symptomer fra hjerne og skjelettmus-

kulatur (14, 15). De forskjellige mutasjoner i KCNA1-genet antas å øke den nevronale eksitabilitet. KCNA1-genets ekspresjon i de inhibitoriske GABAerge purkinjenerverner kan forklare de cerebellare symptomer (16), mens ekspresjon i de motoriske nevrons terminaler kan forklare myokymien (17). Mutasjoner i KCNA1-genet kan klinisk presentere seg som episodisk ataksi type 1, episodisk ataksi type 1 og partiell epilepsi, par-

Tabell 1 Kliniske symptomer ved episodisk ataksi

Symptomer	Episodisk ataksi				
	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5
Debut	10–20 år	Barne- og ungdomsalderen	30–60 år	1–42 år	20–30 år
Varighet	Sekunder-minutter	Minutter-timer (dager)	15–30 min	< 30 min	Timer-dager
Hypighet	Opptil flere ganger daglig	Meget varierende	–	–	Sjelden til hyppig
Iktale symptomer	Ataksi, ustøhet, myokymier og enkelte har partiell epilepsi Ingen nystagmus	Ataksi, ustøhet, manglende truncuskontroll, dysartri og nystagmus. Vertigo, kvalme, oppkast, diplopi og generell svakhet kan også forekomme. Hemiplegisk migrene forekommer sjelden	Ataksi, svimmelhet, diplopi, kvalme, oppkast og tinnitus	Ataksi, svimmelhet, tinnitus, hodepine og diplopi	Ataksi, ustøhet og for øvrig symptomer som ved episodisk ataksi type 2. Febrile kramper kan forekomme
Interiktale symptomer	Myokymier	Blikkretningsnystagmus, ev. down-beat-nystagmus og mild gangataksi	–	Myokymi	Spontan, nedadrettet nystagmus og blikkretningsnystagmus, mild dysartri og trunkal ataksi
Utløsende faktorer	Fysisk aktivitet, stress og forskrekkelse	Fysisk og psykisk belastning, alkohol og kaffe	–	Fysisk aktivitet	–

CACNA1A-genet (20). Dette er igjen et eksempel på allelheterogenitet, hvor forskjellige mutasjoner i det samme gen kan være årsak til forskjellige sykdommer.

Episodisk ataksi type 5 er forårsaket av en punktmutasjon i CACNB4 β 4-genet på kromosom 2q22-q23, som koder for β_4 -delen av en spenningsavhengig Ca^{2+} -ionekanal (13). Foreløpig er det kun beskrevet en fransk-kanadisk familie med episodisk ataksi forårsaket av denne punktmutasjonen. Den samme mutasjon i en tysk familie forårsaker generalisert epilepsi som kan utløses ved søvnmangel eller komplekse kognitive funksjoner (13). En annen mutasjon i det samme gen som er årsak til et stoppkodon gir juvenil myoklon epilepsi og absenser (13). Dette er igjen et eksempel på allelheterogenitet.

Behandling

Acetazolamid, en karbonanhydrasehemmer, brukes i behandlingen av episodisk ataksi. Virkningsmekanismen antas å være en stabilisering av ionekanalene ved å senke den intracellulære pH-verdien i hjernevev. Effekten av acetazolamid varierer mellom de forskjellige typer av episodiske ataksier. Omkring halvparten av dem som har type 1 og 90 % av dem som har type 2, har effekt av acetazolamid (14). Pasienter med episodisk ataksi type 3 har ingen effekt av acetazolamid, mens det virker på pasienter med type 4 og 5 (11–13). 4-aminopyridin, en K^+ -kanalblokker, er rapportert effektivt hos to personer med episodisk ataksi type 2 med påvist mutasjon (21).

Konklusjon

Episodisk ataksi type 1–5 er sjeldne autosomt dominante lidelser forårsaket av mutasjoner i nevronale ionekanaler. Tilstandene kjennetegnes av paroksyttisk cerebellar ataksi, med stor intra- og interfamilær symptomvariasjon. Det er svært viktig å diagnostisere sykdommene siden det finnes medikamentell behandling.

Litteratur

1. Kullmann DM, Hanna MG. Neurological disorders caused by inherited ion-channel mutation. *Lancet Neurology* 2002; 1: 157–66.
2. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543–52.
3. Tallaksen CM, Dietrichs E. Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser – spinocerebellære lidelser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2233–5.
4. Julien J, Denier C, Ferrer X et al. Sporadic late onset paroxysmal cerebellar ataxia in four unrelated patients: a new disease? *J Neurol* 2001; 248: 209–14.
5. PubMed www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi (15.10.2004).
6. Dietrichs E, Tallaksen CM. Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser – dystoni, tremor og chorea. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2236–7.
7. Browne DL, Gancher ST, Nutt JG et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 1994; 8: 136–40.
8. Comu S, Giuliani M, Narayanan V. Episodic ataxia and myokymia syndrome: a new mutation of potassium channel gene Kv1.1. *Ann Neurol* 1996; 40: 684–7.
9. Eunson LH, Rea R, Zuberi SM et al. Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol* 2000; 48: 647–56.
10. Jen J, Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 2004; 62: 17–22.
11. Damji KF, Allingham RR, Pollock SC et al. Periodic vestibulocerebellar ataxia, an autosomal dominant ataxia with defective smooth pursuit, is genetically distinct from other autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1996; 53: 338–44.
12. Steckley JL, Ebers GC, Cader MZ et al. An autosomal dominant disorder with episodic ataxia, vertigo, and tinnitus. *Neurology* 2001; 57: 1499–502.
13. Escayg A, De Waard M, Lee DD et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1531–9.
14. Baloh RW, Jen JC. Genetics of familial episodic vertigo and ataxia. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 956: 338–45.
15. Kullmann DM, Rea R, Spauschub A et al. The inherited episodic ataxias: How well do we understand the disease mechanisms? *Neuroscientist* 2001; 7: 80–8.
16. Zhang CL, Messing A, Chiu SY. Specific alteration of spontaneous GABAergic inhibition in cerebellar Purkinje cells in mice lacking the potassium channel Kv1.1. *J Neurosci* 1999; 19: 2852–64.
17. Zhou L, Zhang CL, Messing A et al. Temperature-sensitive neuromuscular transmission in Kv1.1 null mice: a role of potassium channels under the myelin sheath in young nerves. *J Neurosci* 1998; 18: 7000–15.
18. Denier C, Ducros A, Durr A et al. Missense CACNA1A mutation causing episodic ataxia type 2. *Arch Neurol* 2001; 58: 292–5.
19. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA 6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15: 62–9.
20. Yue Q, Jen JC, Nelson SF et al. Progressive ataxia due to a missense mutation in a calcium channel gene. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1078–87.
21. Strupp M, Kalla R, Dichgans M et al. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004; 62: 1623–5.