

ARVELIG DEMENS BELYST VED HUNTINGTONS CHOREA

Sven Asger Sørensen

Der findes et stort antal arvelige tilstande, hvor demens indgår som en væsentlig del af sygdomsbilledet. Disse tilstande er forholdsvis sjældne, men rejser en række problemer for familien til den syge, som man ikke ser ved den »klassiske« form for demens. Disse problemer omtales med en af de hyppigste arvelige demenssygdomme, Huntingtons chorea, som eksempel.

Sven Asger Sørensen er speciallæge og dr. med. i klinisk genetik. Han har været ansat på Afdeling for Medicinsk Genetik ved Københavns Universitet, hvor han specielt har arbejdet med forskning af arvelige neurologiske sygdomme.

Gerontologi og samfund 2004, 20, 4: 87-89

FORSKELLIGE DEMENSTYPER

Den hyppigste form for demens, Alzheimers sygdom, er en tilstand, der oftest skyldes en kombination af flere gener og miljøfaktorer og derfor betegnes som en multifaktoriel eller polygen sygdom. Arvegangen er således kompleks, og risikoen for at børn af en person, som lider af den hyppige form for Alzheimers sygdom, selv skal udvikle sygdommen, er relativt lille. Der vil således ikke være mange andre tilfælde – om nogen – i familien til en person med klassisk Alzheimers sygdom. Foruden denne hyppige form findes der imidlertid flere andre former for demenssygdomme, som er relativt sjældne, men hvor den genetiske komponent har stor betydning, mens miljøfaktorer spiller en beskeden rolle. De sjældne typer er altså i langt højere grad arvelige end den hyppige.

De sjældne demensformer adskiller sig fra den hyppige ved, at de har en tendens til at optræde i en tidligere alder, nemlig omkring 60 års alderen eller tidligere, hvorfor man taler om præsenil demens. Hver af disse sjældne demensformer skyldes ændringer – mutationer – i et enkelt gen, og disse arvelige sygdomme betegnes derfor som monogene sygdomme.

Sven Asger Sørensen
Falkoner Allé 80, 3.tv
2000 Frederiksberg
sa.s@dadlnet.dk

Der kendes over 200 forskellige monogene tilstande, hvor demens indgår i sygdomsbilledet. Alle disse tilstande er sjældne, og mange følger en tydelig arvegang, hvorfor man ser dem optræde i generation efter generation. I nogle af de monogene demenstilstande ser man hovedsagelig demenssymptomer hos den syge. Det er fx Picks sygdom og forskellige former for frontotemporal demens (pandelapsdemens). I andre monogene demenstilstande indgår demensen derimod blot som et delsymptom i det samlede sygdomsbillede. Dette kan fx være Huntingtons chorea og Jacob-Creutzfeldts sygdom.

Nogle af disse sygdomme er så sjældne, at der kun kendes én enkelt familie med sygdommen. Men samlet er gruppen af arvelige demenssygdomme så stor, at man bør have disse in mente, når man står over for en patient med nyudviklet eller nydiagnosticeret demens.

Det er vigtigt at være opmærksom på de monogent arvelige demenssygdomme, fordi de ikke alene rammer den demente patient, men berører hele familien direkte. Disse sygdomme må betragtes som familiesygdomme. En anden vigtig faktor er forskningen: Erkendelse af den genetiske årsag for hver sygdom kan bidrage til afklaring af de mekanismer, som fører til demens; ikke alene ved de sjældne former, men også ved de hyppige og mere komplekse. En forståelse af disse mekanismer vil kunne bidrage til at udvikle en effektiv behandling mod demens.

Såvel de forskningsmæssige som de familiemæssige forhold ved arvelig demens vil i det følgende blive belyst med sygdommen Huntingtons chorea som eksempel².

HUNTINGTONS CHOREA (HC)

George Huntington, der var praktiserende læge i New York, var kun 21 år gammel, da han i 1872 i sin eneste videnskabelige publikation gav en beskrivelse af den sygdom, der kom til at bære hans navn³. Sygdommen havde været beskrevet før, men det var George Huntingtons eminente beskrivelse af sygdommen, der retfærdiggør, at det blev hans navn, som blev knyttet til sygdommen. Undertiden betegnes sygdommen som Sct. Veits dans, men denne betegnelse bruges ikke mere på Huntingtons chorea, idet flere forskellige sygdomme har betegnelsen Sct. Veits dans.

SYMPTOMER

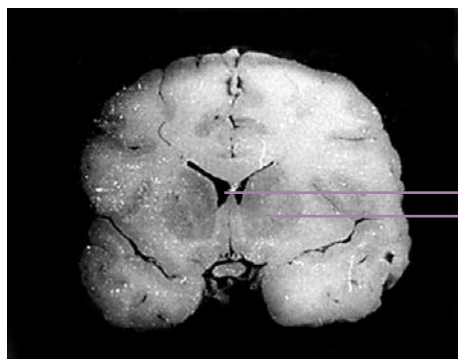
Det andet ord i sygdommens navn »chorea« stammer fra græsk og betyder dans. Det hentyder til de trippende, danselignende bevægelser, som ofte ses hos disse patienter. I neurologien definerer man chorea som ufrivillige, vedholdende og vridende bevægelser af hoved, lemmer og krop. Disse bevægelser udvikles langsomt og fører efterhånden til en usikker gang, som gør, at patienterne undertiden opfattes som værende berusede. Før de neurologiske symptomer ser man ofte psykiske symptomer, der først ytrer sig som en ændring af personligheden. Endvidere kan der opstå paranoide forestillinger med aggressivitet, depressioner og demens. Tilstanden er stadigt fremadskridende, kan ikke helbredes eller standses i sin udvikling, og patienten dør oftest af lungebetændelse 15 til 20 år efter, at sygdommen er debuteret. På det tidspunkt er patienten i en psykisk og fysisk totalt hjælpeløs tilstand.

Sygdommen debuterer oftest mellem 35 og 45 års alderen, men kan begynde i den tidlige barndom eller i seniet. Den yngste henholdsvis ældste patient i Danmark var 4 år og 72 år, da sygdommen blev diagnosticeret. I øvrigt er sygdomsbilledet hos børn helt præget af psykiske symptomer og i seniet af neurologiske symptomer.

ARVEGANG

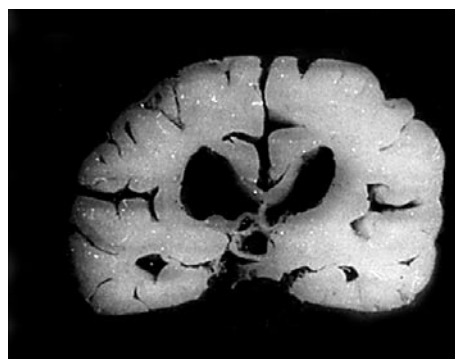
HC skyldes en mutation i et gen på kromosom 4. Mutationen er helt speciel og er karakteriseret ved en øgning af en række af det, man kalder »nukleotider« i genet i forhold til det normalt forekommende. Samme mutationsform er siden fundet ved flere andre neurologiske sygdomme, hvilket tyder på, at denne række af nukleotider i flere gener har betydning for nervesystemets funktion. Mutationen betegnes som en dynamisk mutation, idet den kan ændres fra generation til generation ved, at antallet af nukleotider kan blive større eller mindre. Jo længere genet bliver, jo tidligere vil sygdommen opstå. Yderligere er det ejendommeligt, at forlængelser i genet specielt sker ved dannelsen af sædceller. Dette forklarer, at når sygdommen optræder i barnealderen, er den næsten altid arvet fra en far.

Vi har alle vores gener i dobbelt dosis, idet vi arver et gen fra vores mor og et fra vores far. For at få HC (og andre arvelige demens-



Ventricler
Basalganglie

Normal hjerne



Hjerne fra patient med Huntingtons Chorea.

Figur 1.

En normal hjerne og hjerne fra patient med Huntingtons chorea. Bemærk, at de naturlige hulrum (ventrikler) i den normale hjerne bliver større ved Huntingtons chorea som følge af, at basalganglierne forsvinder.

former) er det tilstrækkeligt, at der er en mutation i det ene af de to gener. Det vil sige, at når en person, som har genet, selv får børn, vil han enten kunne give et normalt gen eller et sygdomsgen til sine børn. Risikoen for, at et barn af en HC-patient er HC-genbærer, er således 50%.

Genet for HC danner et proteinstof, der kaldes huntingtin. Til trods for, at det er 10 år siden, genet blev fundet og karakteriseret, ved man fortsat ikke, hvad proteinet laver; hverken i normal eller muteret form. Men der er almindelig enighed om, at der er tale om en »gain of function«, det vil sige, at det muterede gen får en anden funktion end det normale gen. Det muterede gen får formentlig en toksisk funktion (det »forgifter«), hvilket indebærer, at celler i de såkaldte basalganglier i hjernen dør (Se figur 1). Basalganglierne har først og fremmest betydning for den motoriske funktion, men der er forbindelser til andre dele af hjernen også, blandt andet til frontallapperne, hvilket kan være en årsag til nogle af de psykiske forstyrrelser, der ses ved HC.

HC SOM FAMILIESYGDOM

Som nævnt optræder HC oftest mellem 35 og 45 års alderen, altså på et tidspunkt, hvor de fleste vil have fået børn allerede. Man kan således komme i en situation, hvor en patient med HC har både børn og børnebørn,

som er raske, men som måske er bærere af sygdomsgenet. Og de som har genet, vil få sygdommen før eller senere.

I de fleste tilfælde vil børnene vide, at sygdommen er arvelig, da de har set den hos en bedsteforælder og/eller andre familiemedlemmer. De vil kunne følge sygdommen med personlighedsændringen og den fysiske og psykiske nedbrydning hos den syge forælder og vide, at de selv har en stor risiko for at komme i samme situation. De skal gå med uvisheden om, hvorvidt de har genet eller ej.

De kan også vælge at lade sig teste for, om de har sygdomsanlægget, hvilket er en simpel procedure og kun kræver en blodprøve. Et positivt svar på, at man har genet, betyder, at man vil få sygdommen, men resultatet siger intet om, hvornår sygdommen kommer, eller hvordan den vil ytre sig. Der er kun at vente og se. Bliver man testet som 20-årig, kan der gå 25 år eller mere, inden sygdommen udvikles, og gennem alle årene ved man, at den vil komme.

Viser en test, at man har genet, ved man med det samme, at der er en betydelig risiko for, at ens børn også kan have det. Og reglerne siger, at man ikke tester børn, før de er myndige som 18-årige, idet de selv skal have lov til at tage stilling til, hvorvidt de vil testes. Det er altså kun muligt at vente og se, hvad der sker.

Man kan også komme i den situation, at flere søskende bliver testet. Måske ikke samtidigt, men i løbet af en årrække. Og resultatet kan meget vel blive, at nogle søskende er bærere af genet, mens andre ikke er det. Hos de, der har det, kan resultatet blive vrede og bitterhed over for den forælder, der har givet dem sygdomsgenet, og en følelse af uretfærdighed og jalousi over for de søskende, som ikke har arvet anlægget. Og omvendt vil de søskende, som bliver frikendt, kunne få en skyldfølelse over for de mindre heldige søskende.

Ægtefællen til en patient med HC vil møde de samme problemer, som en ægtefælle til en person med Alzheimers sygdom. Den arvelig komponent kan også tynde ægtefællen. Jeg kender eksempelvis en kvinde med fem børn, hvis mand udviklede HC, og hvor de tre ældste én efter én over en årrække også fik sygdommen. Og nu har det ene af børnebørnene fået det. Hvad med resten?

ETISK DILEMMA

Kun ca. 12% af dem, der er i risiko, lader sig teste, mens de øvrige vælger at leve med usikkerheden. Her kan man komme i en situation, hvor fx en 20-årig mand ønsker at blive testet, fordi hans morfar har HC. Hans 42-årige mor vil imidlertid ikke testes, for hvad skal hun bruge resultatet til? Hun har fået den uddannelse, hun skal have, hun skal



ikke have flere børn, og økonomisk er der ikke nogen ændringer i fremtiden. Men sønnen står i den situation, at han skal vælge en uddannelse, stifte familie og få børn, købe hus eller foretage andre økonomiske dispositioner. Han føler, det er vigtigt for ham at vide, om han har genet. Men hvis det viser sig, at han har sygdomsgenet, så ved man, at moderen også har det, for det kan ikke komme andre steder fra. Det vil sige, at man får et resultat om en person, som ikke selv ønsker at kende det. Bør man derfor ikke undlade at teste sønnen? Man kan omvendt spørge, om det er rimeligt, at moderen, som ikke har brug for testen, kan forhindre at hendes søn bliver undersøgt, da han har et legitimt behov for at kende sin genstatus. Det er almindelig anerkendt, at det er den unges ret at kende sin status, og derfor bliver der foretaget tests af de unge, hvor forælderen ikke ønsker at kende resultatet på sig selv. Men det indebærer, at sønnen eller datteren kan sidde inde med en viden om sin forælder, som denne ikke har og ikke ønsker at få.

Man kan også komme i den situation, at forældre, hvor den ene er testet positivt for HC, viger tilbage for at fortælle det til børnene for at beskytte dem. Naturligvis er det svært at skulle fortælle sine børn, at de har en betydelig risiko for at have et gen for en særdeles alvorlig sygdom. Men at fortie det kan medføre, at man sætter børnene i

en yderligere vanskelig situation. I det lange løb vil det ikke kunne forties, og senest vil børnene få kendskab til det, når forælderen udvikler symptomerne. På det tidspunkt er børnene måske blevet gift og har selv fået børn uden at have haft mulighed for at tage stilling til, om der skulle have været foretaget en fosterundersøgelse, inden børnene blev født. – Og uden at de har haft mulighed for at tage stilling til, om de overhovedet ville have børn under de omstændigheder.

En anden situation kan være den, at et af børnene selv venter barn, og at forældrene derfor beslutter sig for at fortælle deres børn, at en af dem er genbærer, og at børnene derfor har en risiko for også at have genet. Den gravide kan da vælge at få foretaget en fosterundersøgelse med den mulighed, at den viser, at det ventede barn har anlægget. De vordende forældre får på én gang besked om, at én af dem må have anlægget, at det ventede barn, som de har ønsket, også har det, og at de skal tage stilling til, om barnet skal aborteres. Fortielse kan således sætte børnene i en kritisk situation, hvor det nok havde været bedre at give dem besked på et tidligere tidspunkt.

KONKLUSIONER

De forhold, der her er skitseret for Huntingtons chorea vil også gælde for andre arvelige demenssygdomme, mens de problemer og

dilemmaer, som disse sygdomme giver anledning til, ikke gør sig gældende i nær så høj grad ved den klassiske form for Alzheimers sygdom. Når man derfor bliver konfronteret med en patient med demens, er det vigtigt at vurdere og bestemme, om der eventuelt er tale om en arvelig form. Det optimale vil derfor være en grundig samtale med familien mhp. at finde ud af, om der findes andre med demens i familien. Er det tilfældet, bør man stærkt overveje at undersøge, hvorvidt det kan være en arvelig form, og i så fald hvilken arvelig tilstand, der er tale om. Når disse forhold er klarlagt, bør familien informeres omhyggeligt om de mange problemer, som arvelig demens giver anledning til. Uden denne information vil den enkelte person i familien ikke kunne tage stilling til de mange muligheder, der foreligger. ■

REFERENCER

- 1 G. Bates, P. Harper, L. Jones (eds.) Huntington's Disease. Third edition. Oxford University Press, 2002.
- 2 Gydesen S, Brown JM, Brun A, Chakrabarti L, Gade A, Johannsen P, Rossor M, Thusgaard T, Grove A, Yancopoulou D, Spillantini MG, Fisher EM, Collinge J, Sorensen SA. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology* 2002, 26: 1585-94.
- 3 Huntington G. On chorea. *Medical and Surgical Reporter* 1982, 26: 320-321.