
Diagnostisk DNA-testing for Huntingtons sykdom

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

JOHAN ROBERT HELLE

Email: j.r.helle@ioks.uio.no.

GEIR JULIUS BRAATHEN

TOVE SKODJE

Avdeling for medisinsk genetikk

KÅRE BERG

Institutt for medisinsk genetikk

Universitetet i Oslo

og

Avdeling for medisinsk genetikk

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Direkte DNA-test for den autosomt dominant arvelige nevrodegenerative Huntingtons sykdom kan utføres diagnostisk, presymptomatisk eller hos fostre.

Artikkelen henvender seg til leger utenfor medisinsk-genetiske avdelinger som overveier DNA-undersøkelse for å stille sykdomsdiagnose hos pasienter med symptomer eller tegn som kan være forenlige med Huntingtons sykdom. Den gir en kortfattet oversikt over praktisk relevante kliniske, epidemiologiske, molekylærgenetiske og juridiske forhold ved diagnostisk DNA-testing for Huntingtons sykdom i Norge. Vi understreker behovet for adekvat informasjon før prøvetaking og etter at testen er utført og for nær kontakt med det genetiske senter som utfører testingen for Huntingtons sykdom og som tilbyr genetisk veiledning.

Ved diagnostiske tester er behandlende lege ansvarlig for å informere pasienten om resultatet av DNA-undersøkelsen og for å sikre adekvat oppfølging. Rekvirenten kan gjerne anmode om assistanse fra en ekspert i klinisk genetikk. En positiv diagnostisk

DNA-test for Huntingtons sykdom hos en pasient kan få vidtrekkende følger for familiemedlemmer, og disse bør tilbys genetisk veiledning. Siden symptomfrie familiemedlemmer med sykdomsrisiko kan komme til å be om presymptomatisk testing i fremtiden, er det indikasjon for bekreftelse av diagnosen med DNA-undersøkelse hos enhver person som undersøkes på grunn av kliniske tegn på Huntingtons sykdom, selv om diagnosen betraktes som klinisk sikker.

Huntingtons sykdom er en sjelden, arvelig nevrodegenerativ lidelse med autosomt dominant arvegang. De vanligste symptomer og tegn kan inndeles i tre hovedgrupper:

- – Bevegelsesforstyrrelser, vanligvis med motorisk uro med ufrivillige koreatiske bevegelser, eventuelt rigiditet og øyemotilitetsforstyrrelser. Etter hvert kan det opptre styringsvansker med ustø gange. Uttalte svelgevansker og den økte motoriske aktiviteten kan medføre en tiltakende ernæringssvikt og avmagring
- – Utvikling av ofte alvorlig psykiatrisk lidelse og endring av personligheten
- – En gradvis tiltakende kognitiv svikt

Debutalder, symptomer, tegn og progrediering kan variere betydelig, også innenfor samme slekt. Sykdommen opptrer typisk fra rundt 40-årsalderen. Det forekommer en sjelden juvenil form i barne- og ungdomså, og også tilfeller med debut av beskjedne symptomer og tegn i 60 – 70-årsalderen. Ved den juvenile formen er det beskrevet hyppigere forekomst av rigiditet, dystoni og tidlig epilepsi enn hos pasienter som blir syke i voksen alder. Enkelte pasienter får hovedsakelig motoriske tegn, med ustø gange og klossethet, og mindre uttalte nevropsykologiske og psykiatriske utfall.

Debutalder for symptomer og tegn er i praksis vanskelige å tidfeste hos den enkelte pasient. Dermed er også antall leveår etter sykdomsstart vanskelig å angi presist, både hos den enkelte pasient og hos større pasientgrupper, men den er i litteraturen anslått til å være mellom 10 – 25 år (1).

Prevalens

Prevalensen er i de fleste undersøkte europeiske folkegrupper anslått til 4 – 8 per 100 000 (2). Det finnes etter dette mellom 180 og 360 pasienter med Huntingtons sykdom i Norge. Også pasienter med andre psykiatriske eller nevrologiske diagnoser kan etter DNA-testing vise seg å lide av Huntingtons sykdom, slik at fremtidige prevalensundersøkelser vil kunne vise høyere tall enn de nevnte. Graden av åpenhet om sykdommen innad i familier og mellom grener av samme slekt kan variere, og manglende åpenhet kan medvirke til at diagnosen ikke fastslås hos enkelte slektsmedlemmer, eller stilles svært sent.

Arvegang, penetrans og antesipering

Den autosomt dominante arvegangen innebærer at hvert enkelt barn til en person som har arveanlegget for Huntingtons sykdom, har 50 % risiko for å arve dette, uavhengig av kjønn. Huntingtons sykdom hopper derfor ikke over en generasjon.

Penetransen er aldersavhengig og praktisk talt fullstendig ved tilnærmet normal livslengde. Ved den juvenile formen er anlegget for sykdommen hyppigst nedarvet gjennom far. Denne formen for forsterkning av sykdommen, med tidligere debutalder og eventuelt med alvorligere klinisk forløp fra én generasjon til neste kalles antesipering. Antesiperingen er et klinisk uttrykk for den molekylære instabiliteten i deler av genet under danning av kjønnsceller. Antesiperingen ved Huntingtons sykdom forekommer i all hovedsak når arveanlegget er nedarvet fra far, fordi instabiliteten er mest uttalt ved danning av mannlige kjønnsceller (3).

Lovverk rundt testingen

Lov om medisinsk bruk av bioteknologi av 5. august 1994 (4) regulerer bruken av genetiske undersøkelser. Rekvirenter av genetiske undersøkelser, som DNA-undersøkelse for Huntingtons sykdom, vil i praksis stå overfor tre ulike testsituasjoner: diagnostisk undersøkelse, presymptomatisk undersøkelse og prenatal diagnostikk.

En diagnostisk undersøkelse kan rekvireres av enhver lege og ethvert sykehus for pasienter med symptomer eller tegn som kan tyde på Huntingtons sykdom. Ved diagnostiske undersøkelser for påvisning eller utredning av sykdom er rekvirenten ansvarlig for forhåndsinformasjon til pasienten om hva et eventuelt positivt testresultat vil innebære, meddelelse av testresultatet og oppfølging når testresultatet foreligger.

Tilbud om genetisk veiledning til pasient og familie bør inngå som en del av oppfølgingen. Dette gjelder særlig når sykdommen påvises i slekten for første gang, fordi ringvirkningene av en positiv test kan være betydelige for familie og øvrig slekt.

Presymptomatisk undersøkelse for Huntingtons sykdom skjer ved Avdeling for medisinsk genetik, Ullevål sykehus, når det foreligger en søknad om testing av en person uten klare symptomer eller tegn til Huntingtons sykdom, men med antatt risiko for fremtidig utvikling av sykdommen. Loven forutsetter da at det gis omfattende genetisk veiledning før prøvetaking, under undersøkelsesprosedyren i perioden frem til svaret foreligger og etter at svaret er avgitt. Resultatet av en presymptomatisk test meddeles personlig og formidles verken til henvisende lege eller til andre instanser, med mindre dette er nødvendig for diagnostikk og behandling. Ifølge lovpresisering er det bare godkjente institusjoner som kan rekvirere presymptomatiske laboratorieundersøkelser.

Fosterdiagnostikk kan tilbys når den ene av foreldrene har arveanlegget for Huntingtons sykdom. Etter genetisk veiledning kan fosterdiagnostikk utføres i 10. svangerskapsuke ved morkakeprøve (chorionbiopsi), eller eventuelt i 13. – 14. svangerskapsuke etter fostervannsprøve (amniocentese). Det er derfor viktig at den medisinsk-genetiske avdelingen kontaktes så tidlig som mulig i svangerskapet.

Praktiske forhold

Blodprøven sendes til den medisinsk-genetiske avdelingen som pasienten sogner til. Det må vedlegges klare medisinske opplysninger om symptomer og tegn som tyder på Huntingtons sykdom, og nødvendige slektsopplysninger. Uten medisinske opplysninger

er det ellers ikke mulig for avdelingen å skille en diagnostisk fra en presymptomatisk testsituasjon, noe som er nødvendig på grunn av loven.

De regionale medisinsk-genetiske avdelingene tilbyr genetisk veiledning til pasienter med Huntingtons sykdom og til deres familier. Rikshospitalets Senter for sjeldne sykdommer og syndromer tilbyr informasjon til pasienter, pårørende og instanser som kommer i kontakt med pasienter med Huntingtons sykdom.

Genet for Huntingtons sykdom

Genet for Huntingtons sykdom befinner seg på den korte arm av kromosom 4. Ut fra koblingsstudier i familier hadde man kjent lokaliseringen i ti år før selve genet ble klonet og karakterisert i 1993 (4). Dette førte til at de mer usikre koblingsbaserte DNA-undersøkelsene (5) kunne erstattes av direkte undersøkelse av mutasjoner i genet.

Genet koder for et normalt forekommende protein med ukjent funksjon som har fått navnet huntingtin og som uttrykkes i de fleste undersøkte vev. Det første av genets 67 kodende områder (ekson 1) rommer et område med et antall gjentakelser av en sekvens med de tre basene cytosin, adenin og guanin (CAG), herav uttrykket ”trinucleotide repeats”. Normalt finnes det 9 – 35 CAG-gjentakelser (6). Det forekommer altså en normal genetisk variasjon av antall CAG-gjentakelser – (CAG)_n – i denne delen av huntingtingenet. Testen kan vise at en person f.eks. har en versjon av genet (allel) med 17 CAG-gjentakelser og en med 21 CAG-gjentakelser (ett gen arvet fra far og ett fra mor), altså et normalt antall CAG-gjentakelser i begge kromosom 4.

Pasienter med Huntingtons sykdom har et patologisk økt antall på 36 eller flere CAG-gjentakelser. Alleler med 36 – 39 CAG-gjentakelser medfører ikke alltid klinisk manifest Huntingtons sykdom, men alleler med 40 eller flere CAG-gjentakelser medfører alltid Huntingtons sykdom. Det er i dag allment akseptert at dette økte antall CAG-gjentakelser i huntingtingenet er en forutsetning for utvikling av sykdommen. Et normalt antall gjentakelser utelukker derfor i praksis Huntingtons sykdom.

Antall CAG-gjentakelser i huntingtingenet kan endre seg mellom generasjoner, og denne tendensen til instabilitet er klart mest uttalt hos menn (6).

Instabiliteten forekommer også i alleler med normalt antall gjentakelser, særlig i området 27 – 35 CAG-gjentakelser. Disse normale, men ustabile, allelene utgjør bare 1 – 2 % av allelene i publiserte større serier (7 – 9). Man antar at disse allelene i sjeldne tilfeller kan ekspandere og være kandidater for nymutasjoner. Nymutasjoner er imidlertid meget sjeldne. Instabiliteten kan også føre til en kontraksjon, dvs. en reduksjon av antall CAG-gjentakelser, innen det patologiske området, f.eks. fra 39 til 37.

Populasjonsstudier viser en klar tendens til en tidligere sykdomsdebut og et alvorligere forløp med økende antall repetisjoner (10). Det er imidlertid en betydelig individuell variasjon i debutalder og klinisk forløp mellom pasienter med samme patologiske antall CAG-gjentakelser, også innen slekter. Et patologisk antall CAG-gjentakelser hos en frisk person forteller dermed ikke når sykdommen vil bryte ut.

Undersøkelse av huntingtingenet

DNA-laboratoriet som mottar blodprøven, må få opplyst at det ønskes assistanse med å stille en sykdomsdiagnose (diagnostisk test). Ved tvil om det foreligger en diagnostisk eller en presymptomatisk testsituasjon, innhentes nødvendige presiseringer fra rekvirenten før analysen kan finne sted.

Etter mottak av blodprøven og konsentrasjonsbestemmelse av ekstrahert DNA utføres det ved polymerasekjedereaksjon (polymerase chain reaction, PCR) en amplifisering av det området i huntingtingenet som rommer det varierende antall CAG-gjentakelser. Etter elektroforese av PCR-produktet, hvis størrelse avhenger av antall CAG-gjentakelser, kan man beregne antall CAG-gjentakelser i begge alleler. Klonede PCR-fragmenter med kjent antall CAG-gjentakelser benyttes som referansemateriale.

Et normalt resultat kan f.eks. være 18 og 23 CAG-gjentakelser, mens et patologisk resultat f.eks. kan være 19 og 42 CAG-gjentakelser (ett PCR-produkt fra hvert av personens to huntingtingener, dvs. ett fra hvert kromosom 4).

Metoden skiller ikke mellom PCR-produktet fra ett allel og produktet fra to alleler med samme antall CAG-gjentakelser. I enkelte tilfeller avleses det derfor kun ett enkelt antall CAG-gjentakelser. Dette skjer når den undersøkte har arvet alleler med samme antall CAG-gjentakelser fra begge foreldre, og derfor er homozygot. Dette vil oftest inntreffe med de vanligste allelene, med eksempelvis 19 CAG-gjentakelser. I slike situasjoner bør DNA fra foreldre eller barn kunne undersøkes som bekreftelse på at den undersøkte kan være homozygot. Også ved den direkte DNA-undersøkelsen kan derfor tilgang til DNA fra slektninger bidra til kvalitetssikringen av undersøkelsen og til tolkingen av testresultatet.

Konklusjon

Før rekvirering av en DNA-test for Huntingtons sykdom må det klargjøres om det foreligger en diagnostisk eller en presymptomatisk testsituasjon.

Ved innsending av blod til DNA-undersøkelse av en person med symptomer eller tegn til Huntingtons sykdom (diagnostisk test) må det foreligge relevante kliniske opplysninger. Rekvirenten er ansvarlig for å meddele resultatet til pasienten og for å sikre adekvat oppfølging. Pasienten og familien bør tilbys genetisk veiledning ved den regionale avdeling for medisinsk genetik.

DNA-undersøkelsen vil vise om den undersøkte personen har et patologisk antall CAG-gjentakelser på ett av sine huntingtingener. Påvisning av genet hos den enkelte pasient sier ikke hvordan sykdommen vil progrediere, eller hvilke symptomer som vil oppstå. Selv om man i dag kan tilby en direkte DNA-undersøkelse, kan tilgang til blodprøver fra familiemedlemmer bidra til kvalitetssikring av undersøkelsen.

Det oppdages fortsatt tilfeller av Huntingtons sykdom i slekter hvor sykdommen tidligere ikke har vært erkjent eller omtalt. Negativ slektsanamnese må derfor ikke tillegges for stor vekt ved klinisk mistanke. Diagnosen Huntingtons sykdom bør overveies også hos eldre mennesker med beskjedne symptomer eller tegn.

LITTERATUR

1. Roos RA, Hermans J, van der Vegter V, van Ommen GJ, Bruyn GW. Duration of illness in Huntington's disease is not related to age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 98 – 100.
2. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet* 1992; 89: 365 – 76.
3. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993; 72: 971 – 83.
4. Lov av 5.8.1994, nr. 56 om medisinsk bruk av bioteknologi.
5. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 343 – 50.
6. Berg K. DNA-undersøkelser i familier med Huntingtons chorea. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 815 – 7.
7. ACMG/ASHG statement. Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. The American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1243 – 7.
8. Ranen NG, Stine OC, Abbott MH, Sherr M, Codori AM, Franz ML et al. Anticipation and instability of IT-15 (CAG)_n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 593 – 602.
9. Goldberg YP, McMurray CT, Zeisler J, Almqvist E, Sillence D, Richards F et al. Increased instability of intermediate alleles in families with sporadic Huntington disease compared to similar sized intermediate alleles in the general population. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1911 – 8.
10. Brinkman RR, Mezei MM, Theilman J, Almqvist E, Hayden MR. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1202 – 10.

Publisert: 30. august 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 10. juli 2026.