

HUNTINGTONS SJUKDOM - EN MYTOMSPUNNEN DEMENSSJUKDOM

Tarja-Brita Robins Wahlin
Docent, Leg. Sjuksköterska, Leg. Psykolog, Specialist inom neuropsykologi
Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Sektionen för klinisk geriatrik,
Karolinska Institutet
Tarja-Brita.Robins.Wahlin@ki.se

Maria U. Larsson
Fil. Mag Psykologi, Doktorand vid Karolinska Institutet
Mia.Larsson@ki.se

Historik

Huntingtons sjukdom (HS) har beskrivits på varierande sätt genom historien, men 1872 publicerade en ung läkare vid namn George Huntington en beskrivning av HS som till stora delar är giltig än idag. Sjukdomen som ibland också benämns Huntingtons Chorea fick därefter bära hans namn. 1983 identifierades genetiska markörer för den gen som är orsak till HS, lokaliserad på den korta armen av kromosom fyra. Tio år senare identifierades genen. HS blev därigenom från mitten av 1980-talet en av de första sjukdomar där det blev möjligt att förutsäga om en individ som är symptomfri har ärvt sjukdomsanlaget och därmed kommer att insjukna i framtiden. HS har i folkmun gått under olika benämningar och har ibland kallats danssjukan eller Anundsjösjukan. Namnet danssjuka kommer från de ofrivilliga rörelser som är karaktäristiska för sjukdomen (chorea = dans, grekiska). Anundsjöjukan kommer efter sjukdomens geografiska anhopning i norra Sverige. Den korrekta benämningen idag är Huntingtons sjukdom. Prevalensen i Sverige är inte helt kartlagd men ligger kring 4,7 – 5,6 per 100.000 invånare. Förekomsten är lägre hos ursprungsbefolkningen i Afrika och Asien.

Orsak och ärftlighet

HS är en monogen sjukdom och orsakas alltså av en muterad gen. Nedärvningen är autosomal dominant vilket innebär att det räcker med ett anlag från mamman eller pappan. Detta innebär också att de barn som saknar anlaget förblir friska. Både flickor och pojkar kan ärva genen och föra den vidare. Eftersom det är en dominant gen kommer alla som har en muterad HS-gen att uppvisa symptom på sjukdomen förutsatt en för övrigt normal livslängd. Mutationen består av en expansion av upprepande sekvenser av CAG (koden för glutamin). Vid en expanderad sekvens CAG produceras ett abnormt protein som leder till neurodegeneration i hjärnan. Proteinet benämns 'huntingtin'. Neurodegenerationen sker främst i hjärnans djupare strukturer (striatum).

En person med en normal funktion av huntingtin har mellan 9 – 35 repetitioner av dessa CAG-sekvenser, i en HS-gen är dessa upprepningar 36 eller fler. Upprepningar mellan 36 – 39 kännetecknas av reducerad penetrans, det är alltså inte säkert att en individ med detta antal kommer att uppvisa karaktäristiska symptom på HS under sin livstid, men barnen är fortfarande i riskzonen. Detta för att antalet CAG upprepningar har en tendens att utökas vid köncellsbildning. Detta sker främst när genen ärvs från pappan. En sekvens med 40 CAG-repetitioner eller fler har definitivt full penetrans. Det finns också ett samband mellan antalet upprepningar och insjukningsålder, men detta förklarar inte all variation vilket betyder att andra faktorer troligen samspelar och avgör när sjukdomssymptomen kommer att visa sig. Nya mutationer är mycket ovanliga och kan förklara 0.1% av sjukdomsfallen.

Klinisk bild

HS är progressiv subkortikal demenssjukdom. Frontalloben är också tidigt involverad i sjukdomen. Patienten kommer långsamt att bli sämre och sjukdomstiden är kring 15-20 år innan patienten avlider av följderna av sjukdomen. De första symptomen uppkommer vanligen kring 40-50 års ålder. Tidig debut, under 20 år (Juvenil HS), och debut i senare i livet förekommer också, men är mindre vanligt. Den kliniska bilden innefattar en allvarlig motorisk dysfunktion, kognitiva nedsättningar som slutar i demens, neurologiska och psykiatriska symptom.

Motoriska störningar

En allvarlig motorisk dysfunktion med hyperkinesier, dvs. ofrivilliga ”slingrande” rörelser först i fingrar och tår, sedan i bålen, karaktäriserar HS. Gångrubbing uppträder och tendenser till fall finns. HS-patienter går ofta bredbent, som på hal is, för att kompensera en bristande balans och kontroll. Den sjuka kan för omgivning te sig som berusad. Nästan alla patienter får

s.k. ”kaströrelser” och för att hindra att armarna ”slängs” iväg, stoppar patienten ibland händerna i fickorna.

Ansiktsmuskulaturen är också påverkad och karaktäristiska ”grimaser” i form av trutningar med mun, nickande huvudrörelser och höjningar av ögonbryn uppkommer. Ögonrörelser blir störda på ett tidigt stadium. Patienten har svårt att fästa blicken på rörliga föremål och ögonrörelserna blir ryckiga. Eftersom finmotoriken påverkas uppkommer en slags fumlighet och det blir lätt att till exempel tappa saker. En patient kan diagnostiseras när subtila neurologiska symptom är identifierbara t. ex. i tungans och ögonens rörelser.

Cirka 10% av HS-patienterna får hypokinesi och rigiditet som liknar Parkinsons sjukdom.

Kognitiva nedsättningar och Demens

De kognitiva nedsättningarna yttrar sig tidigt i sjukdomsbilden och kan indelas i tre faser:

Presymptomatisk fas

Neurologiska symptom kan inte upptäckas i denna fas och därför kallas den presymptomatisk fas. Ofta rapporterar patienter förändringar i kognition eller psykiatriska symptom innan sjukdomen definitivt kan diagnostiseras. Förändringar i beteendet, antingen i relationen till familjen eller vänner, är mycket subtila och förstås oftast bara efter att sjukdomen har diagnostiserats. Kognitiva förändringar kännetecknas av en förlångsammad tankeförmåga och problem med närminnet. Exekutiva funktioner såsom en nedsatt initiativförmåga och bristande besluts- och planeringsförmåga samt flexibilitet tillhör den tidiga bilden. Förmågan att föra komplexa resonemang och simultankapacitet försämras också gradvis. Arbetsminne (att hålla två saker i minnet samtidigt och laborera med dem) visar tidiga nedsättningar. Koncentrationssvårigheter och nedsatt inlärningsförmåga orsakar problem i vardagslivet, men är svåra att upptäcka. Ofta söker patienten läkare pga. stress eller psykosomatiska symptom såsom magbesvär, sömnproblem och blir också symptomatisk behandlade. Tilltagande svårigheter att behärska känslor leder ibland till aggressiva utbrott, som omgivningen kan ha svårt att förstå.

Klinisk fas

Neurologiska symptomen framträder med bl. a. ofrivilliga rörelser och patienten kan nu få diagnosen HS. De ofrivilliga rörelserna gör att många patienter går ner i vikt och aptitförändringar kan uppstå. Kognitiva och beteendemässiga symptom märks ofta av familjen. När sjukdomen progredierar blir planeringsförmågan och omdömesförmågan alltmer nedsatt, ibland blir patienten apatisk. Depressionen och social isolering är karaktäristiska också i den här fasen. Förståelsen bibehålls länge och patienten har sjukdomsinsikt. Långsamhet med nedsatta uppmärksamhetsfunktioner gör att patienten oftast förlorar sitt körkort.

Individer med HS har ett välbevarat semantiskt minne, d.v.s. kunskapsminne. De känner också igen sina nära och sin omgivning. Däremot förekommer episodiska minnesproblem, särskild prospektiva minnesstörningar, t.ex. att komma ihåg att göra saker (gå till ett avtalat möte, stänga av spisen). Nedsatt förmåga att tänka abstrakt ersätts av ett mer konkret tänkande. Ordförrådet minskar och patienten har svårt att hänga med i samtal.

Demensfas

Alla intellektuella funktioner är nedsatta i slutstadiet. Demenssymptomen vid HS skiljer sig delvis från det vi ser vid t.ex. Alzheimers sjukdom och vaskulär demens såtillvida att de fyra stora ”AAAA:na” inte finns i den tidiga symptom bilden: Apraxi (oförmåga att utföra tidigare inlärda rörelser), Agnosi (inte känna igen ett föremål eller kunna namnge det), Anomi (svårigheter att hitta rätta ord eller namnge föremålet) och Afasi (språkstörning beroende på hjärnskada). Dessa är inte kännetecknande för HS, men kan yttra sig senare i demensbilden. Tilltagande demens kan också uttrycka sig i passivitet, i förlust av det icke-verbala kroppsspråket och t.o.m. apati. Allteftersom sjukdomen fortskrider, blir

talförmågan och det språkliga flödet allt sämre, och i slutet kan patienten bli stum. Patienten blir oförmögen att röra sig och muskelstelhet samt andra demenssymptom ingår i slutstadiet.

Beteendeförändringar och psykiatriska störningar

Symptomen vid HS varierar från patient till patient, även om alla symptom finns närvarande, kan vissa dominera mer under sjukdomens olika faser. Cirka hälften av patienterna debuterar med psykiatriska symptom. Dessa kan uppkomma innan andra tydliga symptom finns och kan vara mycket svåra eller ibland helt dominerande. Förändringar i personlighet, initiativlöshet och irritabilitet är ofta de första symptomen, men kan vara svåra att upptäcka. Socialt avvikande beteenden kan förekomma utan att individen riktigt inser det felaktiga eller avvikande i sitt beteende.

Allmän nedstämdhet och depressioner förekommer ofta tidigt i sjukdomen.

Självordsfrekvensen är dubbelt så hög jämfört med normalpopulationen. Självordsrisken är högst i samband med sjukdomsdebut. Ibland kan sjukdomen yttra sig med maniska och depressiva skov. Man känner inte till om depression är en integrerad del av sjukdomen eller en reaktion till den svåra sjukdomstiden som väntar, eller en kombination. Depression kan vara ett uttryck för sorg och oro patienten känner för sina barn, ifall samma öde väntar dem. Psykosor kan i vissa fall också finnas med i sjukdomsbilden. Paranoia kan vara ett tidigt symptom. Hörsel, lukt, syn, smak och känsel hallucinationer förekommer i HS eftersom skadorna i hjärnan är omfattande. Feldiagnoser var vanliga före DNA-testning eftersom diagnosen kan vara svår att ställa. Oftast rörde det sig om schizofreni eller manodepressiv sjukdom, men även Alzheimers sjukdom. I dag kan mutationstest användas för att bekräfta en diagnos.

Neuropatologiska och kemiska förändringar

Sjukdomen leder till att striatala och frontala områden i hjärnan förtvinar och nervceller dör. Striatum (basala ganglier) har en viktig förmedlande och aktiverande funktion. Förlust av små interneuron och astroglia-celler i nucleus caudatus är den dominerande neuropatologiska förändringen, men putamen och globus pallidus är också drabbade. Neuronförlusten och astroglia-celler fortsätter gradvis i lager 3-5 i storhjärnsbarken (kortex). Utöver detta finns förändringar i vit substans och hjärnstammen. Neuronförlusten i striatum leder till minskning av neurotransmittorer såsom gamma-aminobutyrinsyra och kolinacetyltransferas (ChAT) i nucleus caudatus. Dopaminnivåerna är först ökade i striatum för att senare minska med neuronförlusten. En minskning i både postsynaptiska (D1 och D2 dopaminreceptorer) och presynaptiska ("dopamintransportör") dopaminmarkörer för det striatala dopaminsystemet har ett stort förklaringsvärde när det gäller kognitiva störningar hos HS patienter. Den komplexa, brokiga flora av sjukdomsyttringar förklaras av dessa neuropatologiska och neurokemiska förändringar.

Anlagstestning

Från mitten av 1980-talet har presymptomatisk testning eller också s.k. anlagstestning för HS funnits tillgänglig. Riskpersoner kan välja att ta reda på om de har ärvt det genetiska anlaget för HS. Det går numera med blodprov att fastställa om en person har ärvt anlaget. I Sverige finns anlagstestning tillgänglig på fem olika platser runt om i landet. Att välja att testa sig är alltid ett individuellt val och en psykosocial utvärdering är en viktig del i ett testprogram. Ett test får aldrig påtvingas en individ från något håll. Från 1993 används direkt mutationsanalys som med > 99% säkerhet kan avgöra om en individ har en muterad HS-gen eller ej. Fosterdiagnostik är också tillgänglig liksom fosterdiagnostik med kopplingsanalys om den blivande föräldern själv inte vill veta sin genetiska status. Information om HS ges vid avdelningen för klinisk genetik (eller motsvarande) på sjukhusen i Göteborg, Lund, Uppsala, Stockholm och Umeå. Även om HS är en ovanlig sjukdom så har den ofta tjänat som en

modellsjukdom eftersom den var en av de första sjukdomarna där presymptomatisk testning blev tillgänglig.

Okunnighet skapar fördomar

HS är ofta förknippad med skam och skuld känslor. Sjukdomen ses som en problematisk psykiatrisk sjukdom pga. tidiga psykiatriska symptom som ger avvikande beteende.

”Danssjukesymptomen” (ofrivilliga rörelser) har förhållandevis liten betydelse för den sjukes funktionella handikapp, men är tyvärr iögonfallande och ger ofta en felaktig bild av att den sjuke är alkoholpåverkad. Genom neurologiska tecken såsom vinglighet och ryckningar, och den psykiska förgrövningen kan HS av den drabbade och dennes familj upplevas som skamlig. Historier om hur patienter gömts eller förskjutits finns i många släkter. Många gånger är sjukdomen den stora familjehemligheten som är förknippad med mycket förnekande. Det finns en rädsla för att insjukna, och sjukdomens smygande debut gör att många blir spant uppmärksamma på tidiga symptom som kan tolkas som tecken på sjukdomen.

Behandling och vård

Det finns endast symptomatisk behandling för närvarande. I tidiga faser av sjukdomen är neuroleptika använt i låga doser för de ofrivilliga rörelserna. Depression borde alltid behandlas med medicinering och om möjlig med psykoterapi. Oro och ångest kan också behandlas symptomatiskt. Om patienten har vanföreställningar eller hallucinationer, är kontakt med psykiater önskvärt, eftersom neuroleptikabehandling kan vara kontraindikerad pga. HS-symptom. Biverkningar av neuroleptika kan också vara ogynnsamma för patientens kognition och måste alltid avvägas i behandlingen. I sjukdomens slutskede gör svårigheter att äta, svälja, sköta personlig hygien, inkontinens och balansproblem patienten beroende av total omvårdnad.

Länkar till mer information om Huntingtons sjukdom:

Socialstyrelsen:

<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/Huntingtons+sjukdom.htm>

Neurologiskt Handikappades Riksförbund (NHR)

www.nhr.se

Hereditary Disease Foundation

<http://www.hdfoundation.org/>

Tarja-Brita Robins Wahlin & Maria U. Larsson

Tarja-Brita Robins Wahlin

Docent, Leg. Sjuksköterska, Leg. Psykolog, Specialist inom neuropsykologi

Karolinska Institutet, Stockholm

Tarja-Brita.Robins.Wahlin@ki.se

Maria U. Larsson

Fil. Mag. Psykologi, Doktorand

Karolinska Institutet

mia.larsson@ki.se

Allt material på dessa sidor är upphovsrättsligt skyddade och får inte användas i kommersiellt syfte. Använd gärna texten för eget bruk men ange var materialet har hämtats.

Ange referensen på följande sätt:

Robins Wahlin, T- B, & Larsson, M.U. (2008). Huntingtons sjukdom – En mytomspunnen demenssjukdom. Svenskt Demens Centrum, Stockholm.
