

# Dystoni

*Klassifisering, utredning og genetikkens rolle*

Are Kongshaug  
Lars Sunde Strand



Litteraturstudie ved det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

24.9.2012

## Innholdsfortegnelse

<b>1. Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Innledning</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Metode</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Resultater</b> .....	<b>7</b>
4.1. <i>Symptomer, klassifisering og kliniske former</i> .....	7
4.1.1. Symptomer.....	7
4.1.2. Klassifisering.....	7
4.1.3. Kliniske former.....	9
4.2. <i>Differensialdiagnoser</i> .....	10
4.3. <i>Genetiske og sporadiske former for dystoni</i> .....	11
4.3.1. Arvelige primære dystonier.....	13
4.3.2. Late-onset dystoni – arvelig eller sporadisk?.....	15
4.3.3. Sekundære dystonier.....	16
4.4. <i>Genetisk utredning av dystoni</i> .....	18
4.4.1. Tilgjengelige genetiske tester.....	18
4.5. <i>Behandling av dystoni</i> .....	20
<b>5. Diskusjon</b> .....	<b>21</b>
5.1. <i>Er dagens inndeling hensiktsmessig?</i> .....	21
5.2. <i>Kan en skille mellom de ulike formene klinisk på bakgrunn av alder, symptomer og forløp? Hvordan bør en i så fall gå frem?</i> .....	23
5.3. <i>Hva kan de genetiske diagnosene hjelpe oss med?</i> .....	26
<b>6. Konklusjon</b> .....	<b>27</b>
6.1. <i>Er dagens inndeling hensiktsmessig?</i> .....	27
6.2. <i>Kan en skille mellom de ulike formene klinisk på bakgrunn av alder, symptomer og forløp? Hvordan bør en i så fall gå frem?</i> .....	27
6.3. <i>Hva kan de genetiske diagnosene hjelpe oss med?</i> .....	31
<b>7. Kilder</b> .....	<b>32</b>

## 1. Abstract

**Objective:** The aim of this review is to investigate whether or not the current classification systems of dystonia is appropriate, and if not to present suitable alternatives. Additional goals are to investigate if and how the different sub groups of dystonia can be separated clinically, when to suspect a genetic cause and identify when further investigations are indicated. Finally we want to illuminate the importance and the possibilities achieved by understanding the genetic background of the disease.

**Background:** Dystonia is a rare syndrome characterised by involuntary muscle contractions, producing twisting and repetitive movements in a predictable pattern, or abnormal postures. In many cases an underlying genetic cause is identified. Dystonia is commonly classified by age of onset, distribution of symptoms and aetiology.

**Method:** Literature searches in McMaster Plus, PubMed, Ovid, Cochrane, Google Scholar and Medline performed mainly in the period between January 2012 and August 2012. Only articles written in English and Norwegian are included. Searches were based on relevant key words concentrating on the correlation between dystonia and genetics. A total of 40 articles were reviewed.

### **Result and Conclusion:**

*Are the current classification systems appropriate?*

The classification by age into early onset (< 26 years) and late onset (> 26 years) dystonia is appropriate from a clinical point of view. The categorisation by means of distribution into focal, segmental and generalized dystonia is also useful for the clinician. The genetic classification, i.e. various types of DYT's, should be reserved for specialists in genetics.

*Is it possible to separate the different sub groups of dystonia clinically?*

In many cases of dystonia, an investigation based on age of onset, symptoms and the development of the disease is sufficient for the diagnosis. Genetic testing is sometimes necessary in finding an exact diagnosis, but should be reserved for specialists in genetics. Specific guidance for various clinical situations is presented in the article.

*Importance of a genetic diagnosis*

An understanding of genetics is crucial to drive the field forward. Specialized centers should be responsible for this.

## 2. Innledning

Dystoni er en bevegelsesforstyrrelse bestående av retningsbestemte, ufrivillige muskelkontraksjoner som følger et forutsigbart mønster (1), (2), (3). Det kan også defineres som stereotypiske, repetitivt vridende co-kontraksjoner av agonistiske og antagonistiske muskler (4). Det ble første gang beskrevet i litteraturen i 1911, av Hermann Oppenheim. Tilfellet han omtalte var en generalisert dystoni hos et barn, og han ga det navnet 'dystonia musculorum deformans' (1). Etter dette har flere ulike kliniske presentasjonsformer blitt belyst, og med genetikkenes inntog ble forståelsen løftet til et nytt nivå.

Oppgavevalget vårt baserer seg hovedsakelig på interesse innen feltet nevrologi. Vi ønsket derfor et nevrologisk tema å fordype oss i. Vi tok kontakt med Jeanette Koht, som igjen anbefalte Chantal Tallaksen som veileder. Sammen med henne ble vi enige om å skrive en litteraturstudie hvor vi skulle undersøke hvordan de ulike typene dystoni artet seg klinisk, hvordan de inndeles og den genetiske bakgrunnen som grunnlag for utredning, forståelse og behandling. Det førte frem til en tredelt problemstilling:

1. Er dagens klassifisering av dystoni hensiktsmessig, og i så fall ut fra hvilket synspunkt?
2. Kan en skille de ulike undergruppene klinisk? Bør en tenke genetikkk hver gang en har et tilfelle av mulig dystoni foran seg?
3. Hvilke muligheter har de genetiske diagnosene gitt oss?

### 3. Metode

Vi har valgt å gjøre en litteraturstudie innenfor fagfeltet nevrologi. Vi har sammen valgt tema og problemstilling. Vi har fordelt arbeidsoppgaver oss i mellom, og gjort litteratursøk hver for oss. Begge forfattere har imidlertid satt seg inn i alle de benyttede referansene, og arbeidet er fordelt likt.

Tidsperioden for søk er hovedsakelig fra januar 2012 til august 2012. Dystoni er et felt i rask utvikling, men vi har valgt å ikke kategorisk ekskludere eldre artikler. Imidlertid har vi kritisk benyttet kunnskap i de ulike artiklene, for å best mulig gi et samlet og oppdatert produkt.

Vi har i hovedsak benyttet oss av oversiktsartikler, og gått systematisk igjennom disse og deres referanselister. Litteraturen ble funnet ved pyramidesøk i McMaster PLUS, der vi benyttet oss av alle trinnene i søkepyramiden. I tillegg gjorde vi søk på enkeltartikler i databasene PubMed, Medline, Ovid, Google Scholar og Cochrane. Søkeord:

- Dystonia
- Dystonia AND genetics
- Dystonia AND classification
- Sporadic AND dystonia
- Primary AND dystonia
- Secondary AND dystonia
- Primary AND secondary AND dystonia
- Dystonia AND DYT
- DYT1
- DYT6
- Dystonia AND treatment
- Dystonia AND aetiology
- Dystonia AND diagnosis

Vi har valgt å ekskludere artikler og oversikter skrevet på andre språk enn engelsk og norsk.

## 4. Resultater

### 4.1. Symptomer, klassifisering og kliniske former

#### 4.1.1. Symptomer

Dystoni er karakterisert av ufrivillige, vedvarende muskelkontraksjoner med konsistent retning, som resulterer i vridninger og repetetive bevegelser og/eller unormale holdninger i ulike kroppsdelene. Bevegelsene følger som regel et forutsigbart mønster, da involverte muskelgrupper er de samme, og skyldes en urettmessighet i samspillet mellom agonistiske og antagonistiske muskler (5). Repetitiv dystoni kan gi de samme rykninger som minner om tremor, men den dystoniske varianten av tremor viser en overvekt av retningsbestemthet (rykninger i én retning alternert av tregere bevegelser i motsatt retning) som kan skilles fra klassisk tremors sinusoidale svingninger (1).

Vanligvis vil dystoni forsterkes av frivillige bevegelser. Et eksempel på dette er oppgavespesifikk dystoni som skrivekrampe, der skrivebevegelsene med hånden er utløsende årsak. Utløses skrivekrampen av bruk av motsatt hånd, kalles det speildystoni (6). I noen tilfeller vil derimot frivillige bevegelser paradoksal nok dempe de repetetive muskelkontraksjonene til dystoni. Eksempel på dette er den mulige effekten av å bruke tyggemuskel for å motvirke den ufrivillige øyelukkingen forårsaket av blepharospasme (1). Dystoni forverres av stress og emosjoner og tretthet, bedres av hvile, og forsvinner ved søvn (7).

Gestes antagonistiske er sensoriske ticks, typisk for cervical dystoni, hvor lett berøring av ansikt eller hake kan dempe spasmer i nakkemuskelatur. Mekanismen for effekt er ukjent, men kan opptre på de fleste affekterte kroppsdelene og dempe dystoniske positurer og bevegelser(6).

#### 4.1.2. Klassifisering

Dystoni klassifiseres i dag ved hjelp av forskjellige systemer, der de vanligste er kroppslig distribusjon, alder ved sykdomsstart og etiologi. I litteraturen er det ofte uenighet om hvor de enkelte tilfellene av dystoni hører inn.

## Oversiktsfigur 1: (8), (6), (1)

### *Distribusjon*

- Fokal
  - F.eks. cervical dystoni, blepharospasme (beskrevet nedenfor)
- Segmental
  - F.eks. craniocervical dystoni
- Multifokal
- Hemidystoni
- Generalisert (oftere genetisk årsak)

### *Alder ved sykdomsdebut*

- "Early-onset"
  - Debut  $\leq$  26 år
- "Late-onset"
  - Debut  $>$  26 år

### *Etiologi*

- Primær dystoni
  - Ingen annen nevrologisk abnormalitet (kun tremor). Man tenker at patofysiologien skyldes forandring i funksjonen til baner i basalgangliene(3).
- Dystoni plus-syndromer
  - Dystoni sammen annen bevegelsesforstyrrelse. Deles igjen i tre:
    - Dopa-responsiv dystoni
    - Rapid-onset dystoni parkinsonisme
    - Myoklonus dystoni syndrom
- Paroksysmale dyskinesier
  - Episodiske anfall av dystoni
- Sekundær dystoni
  - Dystoni skyldes annen sykdom. F. eks. tumor, slag etc.
- Heredodegenerativ
- Psykogen dystoni



*Det finnes flere ulike måter å klassifisere på. Et alternativ er for eksempel å plassere dystoni pluss-syndromene under kategorien sekundær dystoni (2).*

#### **4.1.3. Kliniske former**

##### *Primær dystoni*

Primær Torsjons Dystoni (PTD) står for ca. 75 % av tilfellene, og yter stor variasjon; fra mer generaliserte former som starter i barnealder ("early-onset PTD"), til de varianter som oppstår som voksen ("adult-onset PTD"), de fokale og segmentale former for dystoni (9).

"Early-onset" PTD starter som regel i en ekstremitet (vanligvis en fot) og involverer etter hvert flere deler av kroppen, med et progressivt funksjonshemmende bilde. De aller fleste tilfeller er genetiske.

Fokal "Adult-onset" PTD er omtrent ti ganger hyppigere enn de generaliserte "early-onset" PTD, og oppstår som oftest i arm, nakke, ansikt eller larynx (10). Generalisering er sjelden. Fokal dystoni i kraniocervikale muskler er vanligere hos kvinner, mens en overvekt av menn har fokal dystoni i en overekstremitet (11), (12). Flere deler av kroppen kan være involvert, der de vanligste fokale nå nevnes:

- Cervical dystoni:  
Dette er den vanligste formen for fokal dystoni (13). Opptrer som horisontal vridning av hodet (torticollis), hyperekstensjon i nakke (retrocollis), lateral fleksjon av nakken (laterocollis) og fleksjon av hodet (anterocollis) (12).
- Blepharospasme:  
Blepharospasme er dystoniske kontraksjoner som involverer m. orbicularis oculi og andre periokulære muskler. Symptomer inkluderer eksessiv blinking og spastisk lukning av øyet (14), (15).
- Laryngeal dystoni:  
Dystoni som opptrer hos eldre. Kan affektere både abduktor- og adduktormuskler i larynx, noe som påvirker stemmen (16).
- Oromandibulær dystoni:

Involverer kjevemuskulatur, med sporadisk tilleggsinvolvering av tunge-, pharynx- og ansiktsmuskulatur. Vises som regel som åpning og lukking av kjeve samt tungeprotrusjon (9).

- Skrivekrampe:

En dystoniform som oppstår ved utførelse av spesifikk oppgave, er derfor også en såkalt oppgavespesifikk dystoni.

### *Sekundær dystoni*

Når dystoni oppstår på grunnlag av annen nevrologisk skade, og gir andre nevrologiske tilleggstilstander (unntatt tremor), kalles det sekundær dystoni.

## **4.2. Differensialdiagnoser**

De finnes flere sykdommer og patologiske endringer som kan imitere dystoniske bevegelser og positurer, kalt pseudodystoni. Sentrale og perifere nevrologiske tilstander, samt sykdommer utenfor nervesystemet, må utelukkes før en dystonidiagnose kan settes (1). Eksempler på ulike sykdommer inkluderer:

- Toniske anfall
  - Vurderes spesielt ved paroksysmale tilstander
- Vestibulopati\*, altså sykdom i det indre øres likevektsapparat.
- Skade/lammelse av n. trochlearis\*  
(\*kan gi skjevhet i hodets stilling)
- Nevromyotoni
  - Isaac syndrom (unormal muskelaktivitet med perifer opprinnelse(17))
- Myotone forstyrrelser
- Inflammatoriske myopatier
- Ulike elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hypokalsemi, hypomagnesemi)

Anamnesticke/kliniske tegn på at dystonien er sekundær (1):

- Tidligere skade av hjernen; slag, hodeskade, encefalitt etc.
- Atypisk sykdomsdebut; f.eks. nyoppstått dystoni hos voksen med utfall i ben, oppstart med kraniale utfall hos barn (motsatt av forventet)

- Tidlig innsettende taleutfall
- Hemidystoni
- Andre tilstander enn dystoni oppdaget ved nevrologisk/medisinsk undersøkelse; f.eks. parkinsonisme, demens, myoklonus, tap av syn, døvhet, dysartri, dysfagi, hypotoni, hyper-reflexi etc.
- Ikke-fysiologiske tegn som tilsier psykogen innblanding
- Unormal CT/MR caput
- Unormale laboratoriefunn

#### 4.3. Genetiske og sporadiske former for dystoni

Med økende kjennskap til det molekylære grunnlaget for dystoni, har det blitt avdekket et økende antall mutasjoner i gener som fører til ulike former for primære og sekundære dystonier. Dette gir grunnlag for å bedre kunne forutsi sykdomsforløp og prognose, og øker forutsetningene for bedre behandling (2).

Både primære og sekundære former for dystoni kan ha en monogen årsak (6), se tabell 1. I disse tilfellene har hvert locus hvor de ulike mutasjonene sitter fått akronymet *DYT*. I dag kjenner man rundt 20 *DYT*s, se tabell 1. Disse er ordnet kronologisk etter når de først ble omtalt i litteraturen. En alternativ måte å ordne de monogene formene på er i de tre gruppene 1. Rene dystonier, 2. Dystoni pluss, 3. Paroxysmale dyskinesier (3).

Den kliniske presentasjonen og den genetiske bakgrunnen for dystoni er svært heterogen. Familiære dystonisyndromer har blitt klassifisert basert på symptomer og klinikk som bakgrunn for inndelingen i *DYTer* (18). Av de omtrent 20 familiære monogene dystonisyndromene som er kjent i dag, finnes 8 "rene" former (*DYT*1, 2, 4, 6, 7, 13, 16 og 17). Genet for *DYT*1 (*TOR1A*), *DYT*6 (*THAP1*) og *DYT*16 (*PRKA*) er blitt identifisert (3). Disse vil bli omtalt mer utførlig senere i oppgaven.



#### 4.3.1. Arvelige primære dystonier

I de primære formene er det dystoni som er det dominerende symptomet, eventuelt ledsaget av mild tremor eller myoklonus (1), (7). Det er definisjonsmessig ingen strukturelle forandringer av hjernen, og ingen identifiserbare medfødte metabolske årsaker. De fleste primære dystonier er fokale eller segmentale i sin distribusjon, mens omtrent 10% av pasientene har en generalisert form for dystoni. De fokale og segmentale formene debuterer oftest i voksen alder, mens de generaliserte formene for dystoni vanligvis starter i barndom eller ungdom. (1)

Primære dystonier kan være nedarvede eller oppstå sporadisk. (7). Ofte kan det være vanskelig å avgjøre hva som er tilfellet, fordi mange av de primære dystoniene har en nokså lav penetrans (6). Det er sannsynlig at mange former for primær dystoni som tilsynelatende er sporadiske egentlig er nedarvede, men er maskert av den reduserte penetransen og den variable ekspresjonen (2).

De rene monogene formene utgjør altså de primære dystoniene, og antas å oppstå uten nevropatologiske forandringer. Hovedsakelig er det basalganglienes nervebaner som er affisert (3). Dystoniene som debuterer i ung alder, early-onset dystoniene, har ofte en arvelig årsak, som DYT1 eller DYT6. Etiologien av de fleste primære dystonier som debuterer i voksen alder er ikke kjent (2).

##### 4.3.1.1. DYT1

Early onset dystoni, med mutasjon i DYT 1 gir den vanligste og mest alvorlige formen for dystoni (19). De fleste pasientene med denne typen dystoni sykdomsdebuterer før 26 års alder (2). Årsaken er en delesjon av en GAG-triplett på kromosom 9q34 (19). Dette forandrer proteinproduktet torsinA, som igjen fører til tap av glutamat (20).

Grunnet en founder-mutasjon, har denne formen for dystoni høyest prevalens hos Ashkenazi-jøder (19). 90% av tilfellene med generalisert primær dystoni hos Ashkenazi-jøder, og 50% av tilfellene i andre populasjoner, skyldes denne mutasjonen, i følge enkelte studier (1). Andre studier viser at DYT1 kan være ansvarlig for så lite som 16% av early-onset dystoniene hos den ikke-jødiske populasjonen. Dette indikerer for det første en så mye som fem ganger høyere prevalens hos Ashkenazi-jøder. For det andre

viser det at en stor del av denne formen for dystoni, spesielt hos den ikke-jødiske delen av befolkningen, kan ha andre årsaker enn DYT1 (2).

Symptomene ved early onset dystoni starter typisk i en arm eller oftest et ben, deretter sprer de seg vanligvis videre og affiserer andre lemmer innen 5 år (19). I 1/3 av tilfellene forblir imidlertid symptomene fokale eller segmentale, for eksempel i form av en skrivekrampe (21). Symptomer starter omtrent rundt 12-års alder, selv om dette kan variere veldig (19).

DYT 1 dystoni har en autosomal dominant nedarving. Imidlertid er penetrasjonen kun 30%, noe som gjør at familiehistorien ofte er negativ. Alle tilfeller av DYT1 dystoni har samme mutasjon, så screening for denne formen er enkel og tilgjengelig. (22)

#### **4.3.1.2. DYT 6**

En stor gruppe av early-onset dystoniene, spesielt hos den ikke-jødiske befolkningen, har andre årsaker enn DYT1-GAG-delesjonen (2). Mutasjoner i genet THAP1 er identifisert som årsak til den primære dystonien DYT 6. I en studie ble 36 familier med non-DYT1 dystoni screenet for mutasjon i THAP1. I ni av disse familiene ble det funnet en mutasjon i dette genet. Ulike mutasjoner i de forskjellige familiene med ulikt opphav ble da identifisert. I tillegg til en founder-mutasjon i Amish Mennonite-familier, ble det oppdaget ulike former for THAP1-mutasjoner hos tyske, irske og italienske familier. Det kliniske bildet hos disse familiene var like som den tidligere beskrevne DYT 6 fenotypen, men avvok fra familier uten THAP1 mutasjonen. Mutasjonsbærere var yngre ved sykdomsdebut enn ikke-bærere, og dystonien startet typisk i brachiale muskler. Sannsynligheten for generalisering var større, og kraniale muskler ble oftere affisert. Dette igjen kunne føre til taleproblemer. Hos mutasjonsbærere var det tilsynelatende ingen forskjell i fenotype på bakgrunn av genotypen. (23) . DYT6 nedarves autosomt dominant med en penetrasjon på rundt 60%. Dystonien starter altså typisk i armene, etterfulgt av generalisering, og med lite påvirkning av underekstremitetene. Det er imidlertid stor påvirkning av craniocervikale muskler, og taleevnen er ofte affisert (3). Laryngeal og oromandibulær affeksjon er årsaken til dette (18).

#### 4.3.1.3. DYT16

En mutasjon i stressrespons-genet PRKRA på kromosom 2q31 er ansvarlig for DYT 16. Arvegangen her er autosomal recessiv, og gir et dystoni-parkinsonisme-syndrom. Disse pasientene har en early-onset, progressiv generalisert dystoni. Aksial muskulatur og oromandibulær og laryngeal involvering ses. I noen tilfeller ser en også parkinsonisme, som ikke responderer på levodopa (24). Ved DYT16 dystoni er det en prominent bulbær involvering, ofte med dysfoni, dysartri og dysfagi. Dette kan minne om rapid-onset dystonia parkinsonisme, RDP, (DYT12). Parkinsonismen er mindre uttalt ved DYT16 (25).

#### 4.3.2. Late-onset dystoni – arvelig eller sporadisk?

Primær fokal dystoni som debuterer i voksen alder, late-onset dystoni, er den vanligste formen for dystoni, med en prevalens på omtrent 1/2500 (18). Den er rundt ti ganger mer prevalent enn early-onset. Klinisk starter denne formen oftest i cervikale eller kraniale muskler, og generaliserer sjelden (2). Den har en kompleks genetisk bakgrunn, som ofte mangler mendelsk mønster (18). Ifølge enkelte studier oppstår de fleste tilfellene av late-onset dystoni sporadisk (6). Men i en studie fra nord-vest Tyskland ble det indikert at de fleste tilsynelatende sporadisk oppståtte dystoniene skyldes en autosomalt nedarvet mutasjon med redusert penetrans. Her ble DYT7-locuset lokalisert til kromosom 18 for denne populasjonen (26). Andre studier har imidlertid ikke klart å reprodusere disse resultatene, og relevansen er derfor uklar (6).

I en studie hvor det ble undersøkt sensoriske abnormaliteter hos familier med ulike former for dystoni, ble det oppdaget at i tillegg til pasientene med late-onset dystoni var det økt antall slektninger av disse med sensoriske abnormaliteter. På bakgrunn av dette ble det foreslått et genetisk mønster med nedarving av et til nå ukjent gen med redusert penetrans (27). Et annet alternativ er at det finnes undergrupper av familier med late-onset dystoni med høy penetrans, og at resten av tilfellene er sporadiske. En studie tok for seg en familie i Yorkshire med primær late-onset cranio-cervikal dystoni med høy prevalens av cranio-cervikal dystoni, hvor minst fem familiemedlemmer i tre generasjoner var affisert (28).

For de fleste primære dystonier er den genetiske årsakssammenhengen kompleks og ikke fullt avklart (2).

#### 4.3.3. Sekundære dystonier

Der de primære formene mangler en bakenforliggende årsak (sett bort fra genetikk), og har dystoni som hovedsakelig eneste symptom, er dette bare én av flere manifestasjoner ved de sekundære formene. Sekundære dystonier er ofte del av en underliggende sykdom (3). Disse kan være ervervede, som vaskulære, hypoksiske, toksiske etc. De kan også være sekundært for eksempel til en degenerativ parkinsonistisk sykdom. Men sekundær dystoni kan også inkludere *arvelige syndromer* hvor dystoni er en av flere manifestasjoner, som ved Wilsons sykdom, Huntingtion, Lesch-Nyhan og Rett syndrom. I tillegg kan de såkalte dystoni pluss-tilstandene klassifiseres som sekundære: (2)

##### 4.3.3.1. Dystoni plus syndromene

Denne gruppen dystonier er i likhet med de primære formene ikke assosiert med hjernedegenerasjon. Grunnen til at de kan defineres som sekundære er at de har andre prominente symptomer i tillegg til dystoni, som for eksempel myoklonus eller parkinsonisme. Denne gruppen består av tre lidelser; dopa-responsiv dystoni, myoclonus-dystoni og rapid-onset dystonia-parkinsonism (2).

###### 4.3.3.1.1. Dopa-responsiv dystoni (DYT5)

Dette er en form for dystoni som oftest skyldes en mutasjon i GCH-I-genet på kromosom 14q22. Arvegangen er autosomal dominant (29). Sykdommen har redusert penetrans, men i omtrent 60% av tilfellene finner man denne GCH-I-mutasjonen, (30) som har fått akronymet DYT5 (1). En annen sjeldnere årsak til DRD er en recessiv mutasjon i genet for tyrosin hydroxylase (31). Ved denne formen for dystoni er faktisk over hundre ulike mutasjoner påvist, og de novo mutasjoner er vanlig. Dette bidrar til å gjøre genetiske tester både komplekst og dyrt (1). DRD starter typisk i tidlig barndom, og affiserer jenter oftere enn gutter. Den kjennetegnes klinisk ved postural dystoni gjennom hele sykdomsforløpet. Etter en stund vil postural tremor også oppstå. Men det er ingen parkinsonistisk hviletremor, og ingen mentale eller psykologiske forandringer. Det er heller ingen symptomer fra det autonome nervestystemet. Symptomene varierer gjennom dagen, og blir ofte verre mot slutten av den. Søvn forbedrer symptomene (32).



Et viktig klinisk kjennetegn ved DRD er at bestemte symptomer tenderer til å oppstå ved bestemte aldre. Det typiske er postural dystoni i én ekstremitet rundt 6 års alder. Dette brer seg så til alle lemmene i løpet av de første 10-15 årene. Omtrent ved 10 års alder oppstår postural tremor i en av overekstremitetene. Dystonien progredierer med tiden, men flater ut mellom 30 og 40 års alder. Tremoren progredierer også. Oftest vil alle lemmene og nakkemusklene være affisert før pasienten har nådd 40 år (32).

Kardinalfunnet ved denne formen for dystoni er den markerte, vedvarende responsen til levo-dopa, uten noen form for sideeffekt. Derfor bør dette alltid forsøkes hos pasienter hvor DRD kan mistenkes (30), (32).

Viktige differensialdiagnoser ved DRD er cerebral parese, spastisk paraplegi, Duchenne´s muskeldystrofi og juvenil parkinsonisme (32).

#### 4.3.3.1.2. Myoklonus-dystoni (DYT11)

Myoklonus-dystoni er en sjelden variant av dystoni pluss, med påfallende myokloniske rykninger, som regel i armer, nakke og trunkus (1). De fleste arvelige versjoner av tilstanden skyldes en mutasjon i epsilon sarkoglykan-genet (SGCE) på kromosom 7q21, klassifisert DYT11 (33). Nedarvingen er autosomal dominant, og de fleste pasienter arver mutasjonen fra far. Denne mutasjonen står derimot ikke for alle tilfeller av M-D, og er sannsynligvis ikke årsak til de fleste sporadiske tilfeller. Et nytt M-D locus, 18p11 klassifisert DYT15, ble i 2002 kartlagt i en kanadisk familie (34).

Symptomene på myoklonus dystoni starter som oftest i 10- eller 20-årene, er likt utbredt mellom kjønnene i de fleste familier, og progredierer frem til voksen alder. Karakteristisk for sykdommen er at symptomene dempes vesentlig av alkohol. Alkoholavhengighet og OCD (obsessive compulsive disorder) er hyppigere utbredt blant affekterte individer enn familiemedlemmer uten mutasjonen (35).

#### 4.3.3.1.3. Rapid-onset dystoni parkinsonisme (DYT12)

Rapid-onset dystoni parkinsonisme er en annen, sjelden dystoni pluss-syndrom tilstand som skyldes mutasjon i kromosom 19q13 som koder for en Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase alpha3, en

katalytisk subenhet av en natrium-/kaliumpumpe. Mutasjonen er klassifisert som DYT12, og arvegangen er autosomal dominant.

Sykdommen starter plutselig med dystoni og parkinsonisme, oftest som ungdom eller ung voksen, og progredierer fra i løpet av timer til noen uker, før det stabiliserer seg (36).

#### 4.4. Genetisk utredning av dystoni

Dystoni mistenkes på bakgrunn av sykehistorie og kliniske symptomer, og eventuelt familiehistorie. Årsakene til dystoni kan være mange, og utredningen må skreddersys etter de aktuelle funnene i hvert tilfelle. Genetiske tester for enkelte av dystonitilstandene er tilgjengelig. I mange tilfeller er det imidlertid et stort antall aktuelle gener som kan være skyld i tilstanden. Dette gjør utredning og diagnostisering svært utfordrende (2).

##### 4.4.1. Tilgjengelige genetiske tester

###### *Primære dystonier:*

Early-onset generalisert dystoni i form av DYT1 er den vanligste formen for primær dystoni. Som tidligere nevnt skyldes dette en delesjon av en GAG-triplett i genet TOR1A på kromosom 9q34, som koder for torsinA. Sykdommen debuterer oftest før fylte 26 år (early onset), med en relativt rask progresjon til en generalisert form. Med denne fenotypen vil 90% av Ashkenazi-jøder ha en positiv molekylær test, hvor denne mutasjonen avdekkes (grunnet en vanlig foundermutasjon). Hos ikke-jødiske kaukasiere med denne fenotypen vil mutasjonen avdekkes hos 30-50%. Den mye vanligere late-onset fokale (cervikale eller kraniale) dystonien vil imidlertid ikke ha positiv test for denne mutasjonen. Fordi penetransen kun er på 30% for DYT1, vil en også kunne finne mutasjonen hos pasienter med negativ familiehistorie. Positiv familiehistorie er altså ikke en forutsetning for genetisk test. Molekylær testing for GAG-delesjonen i TOR1A-genet anbefales i alle tilfeller før 26 års alder, hvor dystonien starter i et lem for så å generalisere (31). Det er også tilgjengelig en genetisk test for DYT6 dystoni, som kan påvise en mutasjon i THAP1-genet. Denne bør utføres hos pasienter med early-onset dystoni med laryngeal eller oromandibulær affeksjon. I tillegg kan genetisk test for

denne mutasjonen vurderes hos pasienter med late-onset dystoni med positiv familiehistorie (18).

*Dystoni pluss-syndromene:*

I klinisk typiske tilfeller, kan mutasjon oppdages hos 40-80%. Hos pasienter som ikke lar seg klassifisere klinisk, vil en genetisk test derimot sjelden gi nyttig informasjon (31).

DRD skyldes oftest, som tidligere nevnt, en mutasjon i GCH-I-genet. Men en recessiv mutasjon i tyrosin hydroxylase-genet kan også være årsak. I tillegg finnes en rekke andre mutasjoner som kan gi DRD. Derfor bør en overbevisende effekt av L-dopa dokumenteres før en går videre med molekulære tester. Symptomene ved DRD kan imitere CP, derfor bør pasienter med denne diagnosen forsøksvis behandles med L-dopa. Hos en pasient med symptomer typisk for DRD, vil en finne mutasjonen i 80% av tilfellene. En bør altså utføre genetisk testing hos pasienter med typiske symptomer som har respondert på L-dopa, uavhengig av familiehistorie (31).

Pasienter med myokloniske rykninger og ellers et klinisk bilde passende med myoklonus-dystoni bør, ved samtidig positiv familiehistorie, testes for mutasjon i SGCE-genet (31).

For rapid-onset-dystoni-parkinsonisme, som er en ekstremt sjelden tilstand, tilbys vanligvis testing for mutasjoner kun i forskningsøyemed (31).

Det tilbys ingen genetisk test i de mye vanligere fokale dystoniene (31).

*For andre mulige genetiske tester, se tabell 1. Merk at selv om testene eksisterer, betyr det ikke at de er tilgjengelige i klinikken.*

#### 4.5. Behandling av dystoni

I lang tid har behandlingen av dystoni vært meget begrenset. De siste 20 årene har derimot flere nye behandlingsalternativer sett dagens lys, da spesielt botulinum toksin injeksjoner og kirurgisk behandling med dyp hjernestimulering. Det er viktig å ta hensyn til sykdommens etiologi med tanke på behandlingen, spesielt for flere sekundære dystonier, der det mulig foreligger behandling av bakenforliggende sykdom (2).

##### *Botulinumtoksin*

"Botox" har vært tilgjengelig siden slutten av 80-tallet, og virker ved å blokkere utslipp av acetylcholin i den nevromuskulære synapse, noe som skaper en midlertidig kjemisk nerveblokkade og muskelparalyse. Botox er førstelinjebehandling mot fokal dystoni. Senere studier har også vist at Botox burde bli tilbudt pasienter med cervikal dystoni og blepharospasme, fokal dystoni i overekstremiteter, samt laryngeal dystoni (37).

##### *Dopaminerge medikamenter*

En test med levodopa på minst 300 mg/dag bør gjøres på pasienter med "early-onset" dystoni med tanke på å ekskludere dopamin-responsiv dystoni.

##### *Anticholinerge medikamenter*

Slike medikamenter brukes mye i behandling av segmental og generalisert dystoni (38), og er førstevalg for "early-onset" primær generalisert dystoni.

##### *Andre farmakologiske muligheter*

- Benzodiazepiner; brukt mot blepharospasme og mykonus dystoni (33)
- Baclofen; brukt mot spastisk dystoni (39).

##### *Kirurgi*

Dyp hjernestimulering i behandlingen av Parkinsons sykdom var et stort steg fremover, og man bestemte derfor å teste dette mot dystoni, med stimulering av hovedsakelig globus pallidus interna. Flere studier har vist effekt på pasienter med primær generalisert dystoni (40).

## 5. Diskusjon

Dystoni er en svært heterogen tilstand, både når det gjelder klinikk, etiologi og patofysiologi. Betegnelsen "dystoni" omfatter alt fra enkle vridninger i en hånd til invalidiserende generaliserte bevegelsesforstyrrelser. En rekke ulike klassifiseringsmetoder er i bruk. Derfor var et av våre mål for oppgaven å undersøke om dagens inndeling er hensiktsmessig, og i så fall fra hvilket synspunkt. Videre ønsket vi å undersøke om de ulike formene for dystoni lot seg skille klinisk, og hvordan en rent konkret bør gå frem for å stille en diagnose når en har et mulig tilfelle av dystoni foran seg. Endelig ønsket vi å belyse hva de genetiske diagnosene har bidratt med, og hvilke muligheter de gir oss med tanke på for eksempel å kunne forutsi prognose og skreddersy behandling.

### 5.1. Er dagens inndeling hensiktsmessig?

Klassifiseringen av dystoni har vært kontroversiell og vært gjennom en rekke revisjoner. Et problem har vært at ordet dystoni har blitt brukt til å beskrive både et symptom, tegn, syndrom og en spesifikk diagnose (6).

Dystoni kan i dag klassifiseres på mange måter. Det vanligste er å dele dem opp etter alder for symptomdebut, distribusjon av symptomer (fokal, segmental eller generalisert) eller etiologi/årsak (3),(2),(6). Disse ulike klassifiseringsmetodene kan ha ulik nytte sett fra ulike perspektiv.

*Alder for symptomdebut og distribusjon:* Early-onset dystoni defineres historisk som symptomstart før 26 år, mens late-onset debuterer definisjonsmessig etter denne alderen (1), (3). Selv om denne oppdelingen er arbitrær, mener vi at den har relevans klinisk. Dystoniene som debuterer tidlig (early-onset dystoniene) har oftere en identifiserbar monogen årsak. For eksempel har DYT1, DYT6 og DYT16, som alle skyldes en identifiserbar mutasjon, en tidlig symptomstart. Disse starter fokalt, men vil senere generalisere. I motsetning til dette vil de langt vanligere late-onset dystoniene sjelden generalisere, og holder seg oftest fokale som en cervikal eller kranial dystoni. Disse har en langt mer kompleks arvegang som ikke er helt kartlagt ennå. En klassifisering etter alder vil kunne gi oss en pekepinn på hvilken type dystoni vi har å gjøre med. Dette kan igjen hjelpe med å si noe om sannsynlig sykdomsutvikling og prognose, og styre hva

slags videre utredning som er hensiktsmessig. Både sykdomsforløp, prognose, behandlingalternativer etc kan være veldig forskjellig ut fra om vi har å gjøre med en early-onset eller late-onset dystoni.

*Etiologi:* Primære former har kun dystoni som symptom, med eventuell tilhørende tremor. Det ses ingen patologiske forandringer ved CT eller MR av hjernen. Ei heller kan andre bakenforliggende årsaker avdekkes. De sekundære formene har andre dominerende nevrologiske symptomer, og som navnet tilsier er dystonien sekundært til en annen årsak. Dette kan være alt fra en hjernetumor til arvelige sykdommer. Inndelingen i primær og sekundær dystoni baserer seg både på klinikk, etiologi og patofysiologi. Dette gir et adekvat og deskriptivt skille mellom ulike former for dystoni for klinikeren, da en primær dystoni ofte behandles symptomatisk, mens en ved de sekundære formene er interessert i å behandle bakenforliggende årsak.

Mange former for dystoni, både primære og sekundære, har en underliggende genetisk årsak. Tabell 1 viser de ulike monogene formene, som omfatter primære dystonier, dystoni pluss-syndromer og andre former for sekundære dystonier. Disse DYTene er nummerert etter når de oppstod i litteraturen, men er ellers ikke logisk navngitt (3). Denne inndelingen på bakgrunn av DYT-locus viser en noe uhensiktsmessig klassifisering sett fra et klinisk perspektiv. Dette fordi det er så varierende korrelasjon mellom genotype og fenotype (stor fenotypisk-genotypisk heterogenitet). Altså kan en ikke alltid på bakgrunn av genotypen nødvendigvis si så mye om fenotypen og vice versa. I en og samme familie (med lik genotype) vil noen for eksempel kunne uttrykke ren dystoni, og andre dystoni pluss eller paroksysmal dystoni. En mer objektiv klassifisering kunne derfor være hensiktsmessig. Det er foreslått en alternativ inndeling, gruppert i 1. Rene dystonier, 2. Dystoni pluss syndromer og 3. Paroxysmale dyskinesier (3), som tar mer hensyn til det kliniske, fenotypiske bildet.

Ut fra et genetisk forskningsøyemed mener vi derimot det kan være praktisk å nummere DYTene kronologisk etter hvert som de oppdages. Når nye dystoni-loci eller gener oppdages, er det lett å legge dem inn i den allerede eksisterende listen. Dette er et felt i utvikling, og nye loci og gener oppdages stadig. Hvis man skulle forandre denne inndelingen, måtte man tatt høyde for nye DYTene og de forandringer i klassifiseringen

det ville medført. Derfor synes det hensiktsmessig å beholde den eksisterende inndelingen sett fra et forskningssynspunkt.

## **5.2. Kan en skille mellom de ulike formene klinisk på bakgrunn av alder, symptomer og forløp? Hvordan bør en i så fall gå frem?**

Dystoni er en tilstand med mange undergrupper. Noen av formene har særtrekk som kan gjøre det mulig å stille en tentativ genetisk diagnose før molekylær testing er iverksatt (25). Det kliniske bildet gjør derfor valget av den videre utredningen enklere. I denne delen av oppgaven ønsker vi å diskutere hvordan en bør forholde seg når en har et tilfelle av dystoni foran seg. På bakgrunn av resultatene vi har funnet ønsker vi å lage en plan for hvordan en skal gå frem for å skille de ulike formene klinisk, og hvordan en skal avgjøre hvilke videre undersøkelser som bør utføres.

DYT1 er årsaken til de fleste tilfeller av de arvelige early-onset dystoniene Dette gjelder i særdeleshet for Ashkenazi-jødene (19). I andre populasjoner spiller non-DYT1 dystonier en større rolle, og da i hovedsak DYT6 (2). Disse kan skilles klinisk ved at DYT1 oftest har sin fokale start i et lem, som regel en fot. Dette skjer typisk i 12 års alder, og de fleste tilfeller ses før 26 års alder. Men debutalder kan variere veldig, og tilfeller forekommer i alle aldre. De fleste generaliserer innen 5 år etter debut (19). DYT 6 derimot starter oftest brachialt i ungdomsårene, etterfulgt av generalisering. Underkstremitetene affiseres sjelden veldig uttalt. Laryngeal og oromandibular affeksjon ses, så taleproblemer kan være et viktig klinisk tegn her (3). De mye mer prevalente primære late-onset dystoniene (2), som ofte er sporadiske eller har kompleks non-mendelsk arvegang (18), starter senere i livet. Symptomene forblir som regel fokale, oftest cervikalt eller kranialt (2).

Sekundære dystonier er forbundet med andre bakenforliggende årsaker, som traume, metabolske, vaskulære etc. Symptomene vil derfor naturligvis avhenge av den bakenforliggende årsaken. Betegnelsen "sekundær" kan også brukes om arvelige former, som har andre nevrologiske symptomer i tillegg til dystoni. Disse kan betegnes som dystoni pluss, som igjen er gruppert i DRD, M-D og rapid-onset dystonia-parkinsonisme.

DRD oppstår typisk i én ekstremitet rundt 6 års alder, i form av postural dystoni. Dette brer seg så til alle lemmer i løpet av de første 10-15 årene. En progredierende tremor som starter i overekstremitetene rundt 10 års alder er et vanlig funn.

Symptomprogresjonen flater ut rundt 30-40 års alder(32). Det typiske funnet ved DRD er den gode responsen på lave doser L-dopa (30), (32).

Myoklonus dystoni har som regel en noe senere debut enn DRD, vanligvis i 10- eller 20-årene. Kardinalsymptomene i tillegg til dystoni er myokloniske rykninger, påfallende i armer, nakke og trunkus. Symptomprogresjon forekommer helt til voksen alder. Svært karakteristisk for sykdommen er den voldsomme effekten av alkohol for å dempe symptomene, noe som gjerne fører til avhengighetsdannelse hos pasienten (35).

Rapid-onset dystoni parkinsonisme er igjen ganske forskjellig fra de to andre typene av dystoni pluss. I motsetning til progresjon over flere år, er det her snakk om timer til uker før stabilisering oppnås. Sykdommen utvikler seg i form av kombinasjonen dystoni og parkinsonisme, oftest i ungdomsårene eller som ung voksen (36).

*Dette kan oppsummeres slik:*

**Alder:**

De arvelige early-onset dystoniene debuterer som oftest før fylte 26 år. Dystoni pluss-syndromene tenderer også til å debutere tidlig. Late-onset dystoniene, som har en kompleks genetisk arvegang eller er sporadisk betingede debuterer etter 26 års alder. De sekundære formenes debutalder avhenger av bakenforliggende årsak. Mer spesifikt om de vanligste formene kan vi si at:

DYT1 debuterer typisk ved 12 års alder. De fleste før fylte 26 år.

DYT6 debuterer vanligvis i ungdomsårene

DYT5, DRD, ved 6 års alder, progredierende utvikling

DYT11, M-D, debuterer vanligvis i 10- eller 20-årene

DYT12, rapid-onset dystoni parkinsonisme, debuterer som regel i ungdoms- eller ung voksen alder.

Late-onset dystoniene starter oftest etter fylte 26 år.

Sekundære dystonier andre enn dystoni pluss: Symptomstart avhenger av grunnsykdom.



## **Symptomer:**

Generelt starter de arvelige early-onset dystoniene typisk fokalt for så å generalisere.

Late-onset dystoniene forblir fokale, uten generalisering. Ellers gjelder følgende:

DYT1: fokal start, som regel i fot. Generaliserer ofte.

DYT6: brachial start. Laryngeal og oromandibulær affeksjon, med taleproblemer.

DYT5, DRD: starter som regel med postural dystoni. Progredierende tremor som starter i overekstremiteter.

DYT11, M-D: påfallende myokloniske rykninger i armer, nakke og trunkus.

Symptomlindrende effekt av alkohol.

DYT12, rapid onset dystoni parkinsonisme: dystoni kombinert med parkinsonisme, innslag av kardinalsymptomer som rigiditet, spastisitet, og tremor.

Late-onset dystoniene har oftest fokale kraniale eller cervikale symptomer.

Sekundære dystonier andre enn dystoni pluss-syndromene: symptomene vil avhenge av grunnsykdommen.

## **Forløp:**

Det er vanskelig å klinisk skille de ulike formene for dystoni kun basert på forløp, da dette ofte er langvarig. Følgende liste kan likevel være til hjelp:

DYT1: fokal debut, som oftest i en fot, som generaliserer innen 5 år.

DYT6: brachial start, etterfulgt av generalisering. Underekstremiteter er som regel spart.

DYT5, DRD: postural dystoni, starter i 6 års alder, som brer seg til lemmer 10-15 år. Progredierende tremor som starter i overekstremiteter rundt 10 års alder. Symptomavflatning rundt 30-40 års alder. God effekt av lave doser Levodopa.

DYT11, M-D: Debut i 10-, 20-års alder. Symptomprogresjon frem til voksen alder.

DYT12, rapid onset dystoni parkinsonisme: rask utvikling, fra timer til uker.

Late-onset dystoniene forblir i de fleste tilfeller fokale, og generaliserer sjelden.

Sekundære dystonier andre enn dystoni pluss: forløpet vil avhenge av grunnsykdom.

Ved hjelp av disse kliniske kjennetegnene er det mulig å komme et godt stykke på vei i utredningen av dystonipasientene. I enkelte tilfeller er det sågar mulig å komme med en tentativ genetisk diagnose kun basert på klinikk, og i hvert fall klargjøre neste steg i utredningen. I sykehistorien er det viktig å først utelukke sekundær årsak. Deretter er det viktig å få frem alder for debut, etnisitet, familieanamnese, effekt av medisiner som levodopa osv. Resultatene og diskusjonen i oppgaven vår har ført frem til konkrete råd som vi presenterer i konklusjonen.

### **5.3. Hva kan de genetiske diagnosene hjelpe oss med?**

Genetiske diagnoser har flere fordeler både for pasienten, klinikeren og forskeren. For pasienten betyr det bedre informasjon rundt egen sykdom, hjelp til å forstå rammevirkningene rundt egen prognose, familieplanlegging etc, og eventuelt et bedre behandlingstilbud, i hvert fall forhåpentligvis på sikt. For klinikere gir økt nøyaktighet en dypere forståelse av patofysiologien, samt mulighet til å skreddersy et behandlingstilbud ut i fra kjent undertype dystoni. Dette betyr igjen at man kan sikre bedre pasientoppfølging, og kanskje forsøke andre medikamenter med tanke på de avslørte mekanismene.

For forskningen er det viktig å beskrive den vitenskapelige virkeligheten for å kunne avdekke sykdomsmekanismer og utvikle terapier. Dermed er det avgjørende med en forståelse av genetikken for å drive feltet fremover. Imidlertid kan det virke uhensiktsmessig at hver enkelt kliniker systematisk skal tilstrebe seg de genetiske diagnosene. En løsning kunne være å opprette spesialiserte sentra hvor dette kunne gjøres.

## 6. Konklusjon

### 6.1. Er dagens inndeling hensiktsmessig?

#### Alder

Ut fra et klinisk perspektiv, er klassifiseringen i early-onset (før fylte 26 år) og late-onset (etter fylte 26 år) hensiktsmessig, fordi disse to gruppene oftest har ulike patofysiologi/etiologi, sykdomsforløp, behandlingsmuligheter og prognose.

#### Distribusjon

Å dele inn etter distribusjonen av symptomene oppfatter vi også som svært nyttig for klinikeren. Early-onset dystoniene starter ofte i et lem, for så å generalisere. Late-onset dystoniene tenderer til å forbli fokale, oftest som en cervikal eller kranial dystoni.

#### Etiologi

Den etiologiske inndelingen synes mest hensiktsmessig for forskere og spesialister i genetikk. I disse fagfeltene kan det være praktisk å nummere DYTene kronologisk etter hvert som de oppdages. Når nye dystoni-loci eller gener oppdages, er det lett å legge dem inn i den allerede eksisterende listen. Men at klinikeren skal tilstrebe seg de genetiske diagnosene virker uhensiktsmessig. Korrelasjonen mellom fenotype og genotype er varierende, slik at en ofte ikke på bakgrunn av den ene kan si så mye om den andre.

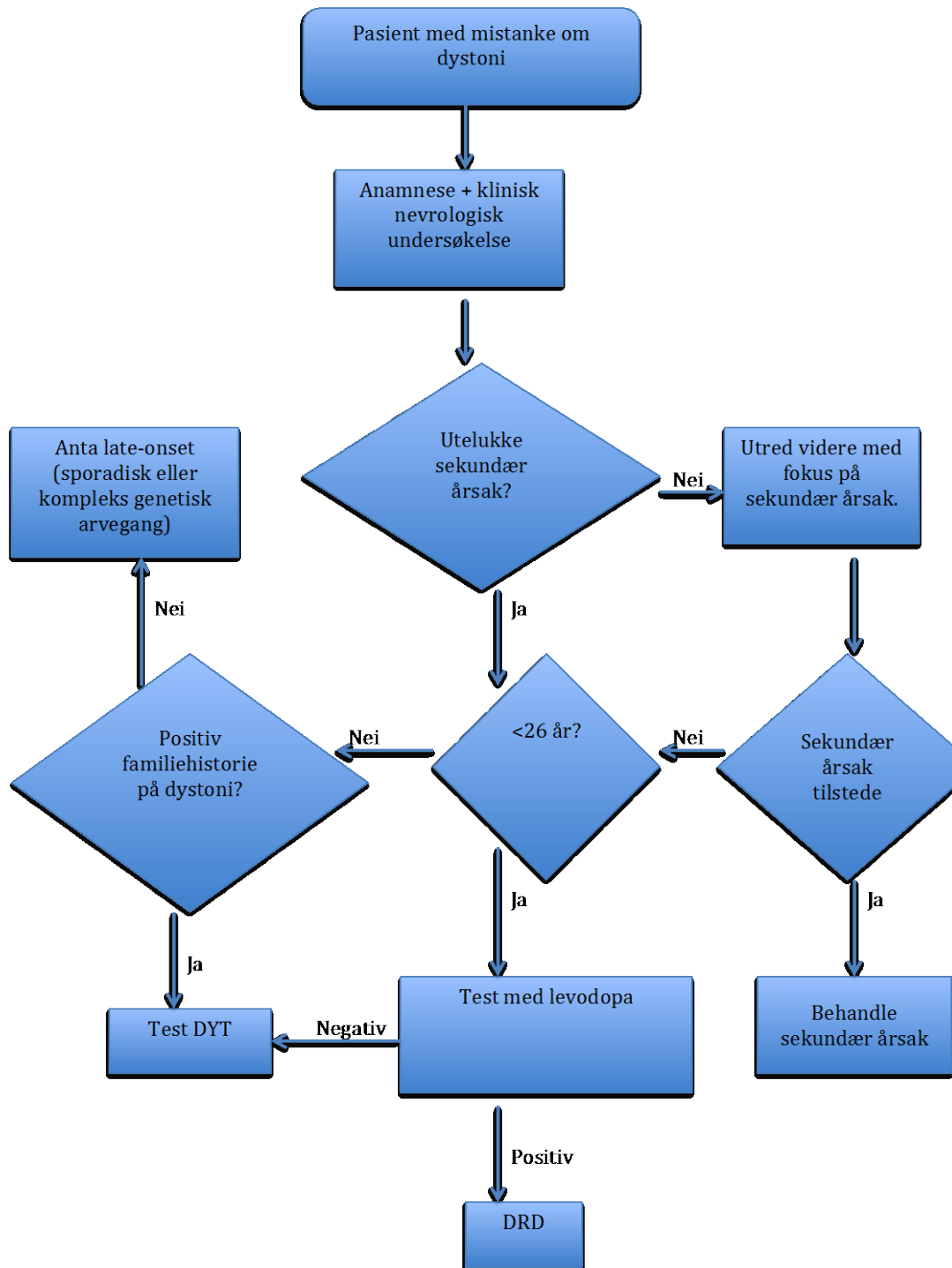
Vi kan altså konkludere med at den kliniske inndelingen etter alder og distribusjon av symptomer passer best for klinikeren, mens den genetiske inndelingen bør overlates til spesialister i genetikk.

### 6.2. Kan en skille mellom de ulike formene klinisk på bakgrunn av alder, symptomer og forløp? Hvordan bør en i så fall gå frem?

Vi kan konkludere med at en i mange tilfeller kan komme svært langt i utredningen av dystonipasienter basert på alder for debut, symptomer og sykdomsforløp. Ofte er det hensiktsmessig å gå videre med supplerende undersøkelser som genetiske tester for å kunne stille en endelig diagnose. Ut fra resultatet fra litteratursøket og diskusjonsdelen, har vi laget et forslag til en enkel utredningsalgoritme for spesialisten. Da denne er

svært forenklet, har vi i tillegg lagt ved en liste med forslag til hvordan en kan gå frem i ulike kliniske situasjoner:

## Utredningsalgoritme for specialisten



## Hovedkonklusjoner for genetisk utredning

- I alle tilfeller av early-onset dystoni bør en anta en genetisk årsak.
- Ved debut før fylte 26 år, med fokal start i et lem og senere generalisering, bør en alltid teste for GAG-delesjonen for DYT1-dystonien, da dette er den vanligste formen for dystoni, og testen er kommersielt tilgjengelig (31).
- Debut etter fylte 26 år (late-onset), men med familiehistorie av dystoni, bør også utredes med tanke på DYT1 (3).
- Ved early-onset dystoni med brachial start med generalisering som involverer laryngeale og oromandibulære muskler med påfølgende taleproblemer, bør man teste for THAP1-mutasjonen for DYT6 (18).
- Dystoni som starter i 6-årsalderen, med ledsagende tremor og symptomvariasjon gjennom dagen bør føre til et behandlingsforsøk med levodopa, med tanke på dopa-responsiv dystoni før en går videre med molekylære tester av GCH-I-mutasjonen (30), (32), (31).
- Pasienter med myokloniske rykninger og ellers et klinisk bilde passende med myoklonus-dystoni, som symptomlindrende effekt av alkohol (35), bør, ved samtidig positiv familiehistorie, testes for mutasjon i SGCE-genet (31).
- En arvelig form for dystoni bør også vurderes i spesielle etniske grupper (3) (som Ashkenazi-jødene for DYT1).
- RDP (DYT12) og tyrosin hydroxylase-assosiert DRD (DYT5Bb) er sjeldne, derfor finnes ingen generell anbefaling for disse formene (3). Derfor anbefales for øyeblikket ingen test for dette.

Det er ikke alltid sykehistorie og kliniske funn passer inn i modellen over. Da må en tenke alternative diagnoser, for eksempel noen av de mer sjeldne formene for dystoni (se tabell 1). Hvis familiehistorien er positiv, kan den gi mye informasjon. En negativ familiehistorie derimot, er ofte av liten nytte grunnet redusert penetrans og sporadiske tilfeller.

### 6.3. Hva kan de genetiske diagnosene hjelpe oss med?

De genetiske diagnosene har gitt oss muligheten til:

- Mer nøyaktig diagnostisering
- Dypere forståelse av patofysiologi
- Bedre informasjon til pasienter om prognose etc.
- Beskrive vitenskapelig virkelighet, nødvendig for å forstå sykdomsmekanismer og som bakgrunn for å etablere terapialternativer.

Vi kan konkludere med at det er avgjørende med en forståelse av genetikken for å drive feltet fremover. Ansvaret for dette bør ligge hos spesialiserte sentra.

## 7. Kilder

1. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet neurology* [Internet]. 2006 Sep;5(9):780–90.
2. Schwarz CS, Bressman SB. Genetics and treatment of dystonia. *Neurologic clinics* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Aug [cited 2012 May 19];27(3):697–718, vi.
3. Brüggemann N, Klein C. Genetics of primary torsion dystonia. *Current neurology and neuroscience reports* [Internet]. 2010 May [cited 2012 Mar 23];10(3):199–206.
4. Barrett MJ, Bressman S. Genetics and pharmacological treatment of dystonia. [Internet]. *International review of neurobiology*. Elsevier Inc.; 2011 [cited 2012 May 19]. p. 525–49.
5. Aguiar PMDC, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet neurology*. 2002;1(September):316–25.
6. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet neurology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Dec [cited 2012 Mar 1];10(12):1074–85.
7. Kerty E. Primære og sekundære dystonier. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2008;(6):2206–9.
8. Friedman J, Standaert DG. Dystonia and its disorders. *Neurologic Clinics* [Internet]. 2001 Aug;19(3):681–705.
9. Albanese a, Asmus F, Bhatia KP, Elia a E, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Jul 18];18(1):5–18.



10. O’Riordan S, Raymond D, Lynch T, Saunders-Pullman R, Bressman SB, Daly L, et al. Age at onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia. *Neurology* [Internet]. 2004 Oct 26;63(8):1423–6.
11. Defazio G, Livrea P. Epidemiology of Primary Blepharospasm. 2002;17(1):7–12.
12. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* [Internet]. 1991 Jan;6(2):119–26.
13. Müller J, Kiechl S, Wenning GK, Seppi K, Willeit J, Gasperi a, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology* [Internet]. 2002 Oct 24;59(6):941–3.
14. Hallett M. Blepharospasm: recent advances. *Neurology* [Internet]. 2002 Dec 12;59(9):1306–12.
15. Hallett M, Evinger C, Jankovic J, Stacy M. Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. *Neurology* [Internet]. 2008 Oct 14;71(16):1275–82.
16. Blitzer a, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *The Laryngoscope* [Internet]. 1998 Oct;108(10):1435–41.
17. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs’ syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain : a journal of neurology* [Internet]. 1993 May;116 ( Pt 2):453–69.
18. Groen JL, Ritz K, Contarino MF, van de Warrenburg BP, Aramideh M, Foncke EM, et al. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* [Internet]. 2010 Oct 30 [cited 2012 Aug 30];25(14):2420–7.
19. Ozelius, Laurie J; Hewett, Jeffrey W; Curtis, E. Page; Bressman, Susan B.; Kramer, Patricia L.; Shalish, Christo; de Leon, Deborah; Brin, Mitchell F; Raymond,

- Deborah; Corey, David P.; Fahn, Stanley; Risch, Neil J.; Buckler, Alan J.; Gusella, James F.; Br XO. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nature*. 1997;
20. Goodchild RE, Dauer WT. The AAA+ protein torsinA interacts with a conserved domain present in LAP1 and a novel ER protein. *The Journal of cell biology* [Internet]. 2005 Mar 14 [cited 2012 Aug 29];168(6):855–62.
  21. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D, Klein C, Kramer PL, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* [Internet]. 2000 May 9;54(9):1746–52.
  22. Klein C, Friedman J, Bressman S, Vieregge P, Brin MF, Pramstaller PP, et al. Genetic testing for early-onset torsion dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method, experiences from testing of a large patient cohort, and ethical aspects. *Genetic testing* [Internet]. 1999 Jan;3(4):323–8.
  23. Bressman S, Raymond D, Fuchs T, Heiman G, Ozelius L, Et.al. Mutations in THAP1 ( DYT6 ) in early-onset dystonia : a genetic screening study. 2009;1.
  24. Camargos S, Scholz S, Simón-Sánchez J, Paisán-Ruiz C, Lewis P, Hernandez D, et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet neurology* [Internet]. 2008 Mar [cited 2012 Aug 30];7(3):207–15.
  25. Klein C. DYT16: a new twist to familial dystonia. *Lancet neurology* [Internet]. 2008 Mar [cited 2012 Aug 30];7(3):192–3.
  26. Leube B, Hendgen T, Kessler KR, Knapp M, Benecke R, Auburger G. Sporadic focal dystonia in northwest Germany: molecular basis on chromosome 18p. *Annals of neurology* [Internet]. 1997 Jul;42(1):111–4.
  27. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Loi M, Cossu G, et al. Defective temporal processing of sensory stimuli in DYT1 mutation carriers: a new endophenotype of dystonia? *Brain : a journal of neurology* [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Aug 30];130(Pt 1):134–42.

28. Münchau a, Valente EM, Davis MB, Stinton V, Wood NW, Quinn NP, et al. A Yorkshire family with adult-onset cranio-cervical primary torsion dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* [Internet]. 2000 Sep;15(5):954–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009204>
29. Ichinose H, Suzuki T, Inagaki H, Ohye T, Nagatsu T. Molecular genetics of dopa-responsive dystonia. *Biological chemistry* [Internet]. 1999 Dec;380(12):1355–64.
30. Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K, Kabakci K, Habermann K, Wiegers K, et al. High mutation rate in dopa-responsive dystonia: detection with comprehensive GCHI screening. *Neurology* [Internet]. 2005 Mar 8;64(5):908–11.
31. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington’s disease, Parkinson’s disease and dystonias. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* [Internet]. 2009 Jul [cited 2012 Aug 31];16(7):777–85.
32. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Annals of neurology* [Internet]. 2003 Jan [cited 2012 Aug 30];54 Suppl 6:S32–45.
33. Zimprich a, Grabowski M, Asmus F, Naumann M, Berg D, Bertram M, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nature genetics* [Internet]. 2001 Sep [cited 2012 Jul 16];29(1):66–9.
34. Grimes D a, Han F, Lang a E, St George-Hyssop P, Racacho L, Bulman DE. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11. *Neurology* [Internet]. 2002 Oct 22;59(8):1183–6.
35. Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, Raymond D, Wendt K, Kramer P, et al. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* [Internet]. 2002 Jan 22;58(2):242–5.

36. de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, Zaremba J, Liu L, Caton M, et al. Mutations in the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* [Internet]. 2004 Jul 22;43(2):169–75.
37. Simpson DM, Blitzer a, Brashear a, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2008 May 6;70(19):1699–706.
38. Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* [Internet]. 1988 Jan;3(1):46–60.
39. Woon K, Tsegaye M, Vloeberghs MH. The role of intrathecal baclofen in the management of primary and secondary dystonia in children. *British journal of neurosurgery* [Internet]. 2007 Aug [cited 2012 Aug 31];21(4):355–8.
40. Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, Kupsch A, Trottenberg T, Poewe W, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* [Internet]. 2008 Jan [cited 2012 Jul 13];23(1):131–4.