

Arvelige muskelsykdommer

Sammendrag

Bakgrunn. Det genetiske korrelatet til arvelige muskelsykdommer er blitt avdekket de siste årene. Genetiske undersøkelser sikrer ofte diagnose og prognose, samtidig som molekylærgenetikk har gitt økt sykdomsforståelse.

Materiale og metode. Artikkelen gir en oversikt over noen av fremskrittene. Den er basert på egne erfaringer og Medline-søk.

Resultater. Duchennes muskeldystrofi og Beckers muskeldystrofi skyldes ulike mutasjoner i samme gen. Ved Duchennes muskeldystrofi leder mutasjonen til totalt tap av proteinet dystrofin, mens dystrofinmengden bare er redusert ved Beckers dystrofi. Facioskapulohumoral muskeldystrofi forårsakes av en delesjon i et område med repeterte DNA-enheter, og sykdomsalvorligheten korrelerer med delesjonens størrelse. En total delesjon av alle de repeterte enhetene gir overraskende nok ikke muskelsykdom i det hele tatt. Skulder-hofte-muskeldystrofi (limb girdle muscular dystrophy) er klinisk nokså homogen, men har en rekke helt ulike gen- og proteindefekter som årsak. Dystrophia myotonica skyldes enten et økt antall nukleotidtriplettrepetisjoner i myotoningenet (type 1) eller et økt antall firebaserepetisjoner i et sinkfingerproteingen (type 2). Ekspansjonene gir utbredte sykdomsmanifestasjoner via flere ulike genetiske mekanismer. Distale myopati er hyppigere i Norden enn i verden for øvrig. Titin er ett av flere affiserte proteiner.

Fortolkning. Utfordringen er nå å etablere genetiske behandlingsmuligheter. Genterapi, myoblasttransplantasjoner og bruk av stamceller er foreløpig bare på forskningsstadiet, men gir håp om fremtidig kurativ behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 2555

Laurence Bindoff

laurence.bindoff@helse-bergen.no

Nils Erik Gilhus

Nevrologisk avdeling

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

Det har alltid vært nær forbindelse mellom genetikk og nevrologi, ikke minst når det gjelder muskelsykdommer. På samme tid som Darwin skrev sitt grunnleggende arbeid *The origin of species* (1859), kom Guillaume-Duchenne med sin beskrivelse av den familiære muskelsykdommen som nå bærer hans navn – Duchennes muskeldystrofi (1861).

Denne artikkelen omhandler arvelige sykdommer som primært rammer tverrstrippet muskulatur, ikke dem som oppstår i forhorncellen eller i den nevromuskulære forbindelsen. En klassifikasjon av arvelige muskelsykdommer er vist i tabell 1. Vi tar ikke sikte på å identifisere alle genetisk betingede muskelsykdommer, men vil omtale hovedkategoriene og gi eksempler.

Moderne genetikk er blitt et komplekst fag, med et eget ordforråd. Noen av begrepene illustreres i figur 1. Grunnprinsippene er likevel fortsatt de samme, nemlig at defekter i arvestoffet, som tap av DNA (delesjon) eller forandringer i koden (punktmutasjon), fører til sykdom som kan nedarves i forskjellige mønstre. Tidligere handlet genetikk mest om defekter som førte enten til tap av proteinet eller til tap av proteinfunksjonen (loss of function). Dette er fortsatt den vanligste mekanismen, men i tillegg kjenner man nå gendefekter som kan føre til skadelig tilleggsfunksjon (gain of function). En liten del av DNA ligger i mitokondriene og nedarves dermed kun fra mor, maternell arvegang. Mitokondrie-DNA-defekter forårsaker en rekke forskjellige sykdommer, og noen av dem rammer kun muskulatur.

Muskeldystrofier (tab 1)

Uttrykket muskeldystrofi ble først tatt i bruk på slutten av 1800-tallet for å beskrive familiære former av muskelsykdom som patologisk-anatomisk var preget av degenerasjon med atrofi, nekrose og erstatning av muskelceller med fett og bindevev.

Duchennes/Beckers muskeldystrofi

Duchennes muskeldystrofi rammer gutter. Sykdommen viser bare liten klinisk varia-

sjon, med debut av proksimal kraftsvikt mellom to og fire års alder. Kraftsvikten er progredierende og fører til tap av grovmotoriske ferdigheter og etter hvert rullestolavhengighet tidlig i tenårene. Tidligere døde de fleste i 20-årsalderen. Klinisk viser Beckers muskeldystrofi langt større variasjon – med debut som kan strekke seg fra sjuårsalderen til voksen alder. Mønsteret for kraftsvikten likner på Duchennes muskeldystrofi. Jo tidligere sykdommen debuterer, desto alvorligere blir utfallet. I tillegg til muskelaffeksjon kan det forekomme kardiomyopati og mild mental retardasjon, særlig ved Duchennes muskeldystrofi, men også ved alvorlig Beckers muskeldystrofi.

Disse to sykdommene er alleliske, det vil si at de forårsakes av defekt i det samme genet, dystrofinogenet, som sitter på X-kromosomet. Menn blir syke, mens kvinner, som har to X-kromosomer, kan være bærere. Kvinnelige bærere har vanligvis ikke manifest muskelaffeksjon, men i sjeldne tilfeller kan lett myopati forekomme.

Sykdommene forårsakes av forskjellige mutasjoner i genet. Dystrofin er en komponent av muskel-cytoskjelettet (fig 2) (1). Protein ble identifisert via sykdomsogenet for Duchennes muskeldystrofi. Selv om begge sykdommene oppstår på grunn av defekt i det samme genet og det samme proteinet, kan de kliniske forskjellene forklares på genetisk nivå. Duchennes muskeldystrofi forårsakes av mutasjoner (vanligvis delesjoner) som fører til totalt eller nesten totalt tap av proteinet. I motsetning til dette fører Becker-mutasjoner til redusert funksjon, men ikke til fullt tap av proteinet. I omkring 65 % av tilfellene kan diagnosen enkelt etableres ved identifikasjon av gendefekten. Størrelsen av genet, som spenner over 2,5 megabaser DNA, betyr at det er praktisk mulig kun å identifisere større mutasjoner eller mutasjo-



Hovedbudskap

- Genene som rammes ved mange av de viktigste arvelige muskelsykdommene er kjent, men mekanismene bak sykdomsutvikling og omfang er fortsatt uavklart
- Genterapi, myoblasttransplantasjon og bruk av stamceller er fortsatt bare på forskningsstadiet i behandling av arvelige muskelsykdommer

ner som oppstår på kjente predileksjonssteder (hotspots). Rundt 30 % av tilfellene lar seg ikke identifisere rutinemessig. Muskelbiopsi er dermed fortsatt nødvendig hos disse pasientene. I tillegg gir muskelbiopsi prognostiske opplysninger – jo mer protein, desto bedre prognose.

Facioskapulohumoral muskeldystrofi

Dette er den nest vanligste muskeldystrofien hos voksne og den tredje vanligste totalt (2). Som navnet sier, rammer sykdommen særlig muskulatur i ansikt, rundt skulderblad og overarm. I motsetning til de fleste muskeldystrofier kan affeksjonen ved facioskapulohumoral type være asymmetrisk. Dessuten forekommer ofte smerter. Selv om tilstanden i starten er begrenset til visse muskler, er sykdommen progredierende, og pasientene kan utvikle pareser og atrofier i underekstremitetene. I tillegg til muskelaaffeksjon kan det forekomme hørselstap. Dette finnes hos omkring 70 %, men oftest bare subklinisk. Asymptomatiske retinale telangiektasier finnes ofte, mens alvorlig retinovaskulær sykdom (Coats' syndrom) er svært uvanlig. Facioskapulohumoral muskeldystrofi debuterer vanligvis i 10–20-årsalderen. Ansiktsaffeksjon er til stede hos mer enn 95 % ved debut. I sjeldne tilfeller er sykdommen kongenital, og da kan det være sentralnervesystemaffeksjon i tillegg (mental retardasjon, epilepsi) (3).

De aller fleste tilfeller av facioskapulohumeral muskeldystrofi forårsakes av en deleksjon i den distale delen av kromosom 4 (4q35) (fig 3) (2–4). Delesjonen oppstår i et område med repeterte DNA-enheter; kalt D4Z4 eller Kpn 1-enheter. Den repeterte enheten har en størrelse på 3,3 kilobaser. Friske individer vil ha mer enn ti enheter. Delesjon som fører til færre enn ti enheter, gir facioskapulohumeral muskeldystrofi. Det er korrelasjon mellom delesjonsstørrelse og sykdommens alvorlighetsgrad. Delesjonen brukes diagnostisk, og i 95 % av tilfellene er det mulig å stille diagnosen ved å påvise et gjenværende fragment som er < 30 kilobaser (4).

Så vidt man vet er det ingen gener som transkriberes i disse repeterte enhetene. Flere genetiske elementer er identifisert, blant annet en «open reading frame» (DNA-sekvens som kan kode for ett protein), men transkripsjon skjer ikke. Overraskende nok leder total deleksjon av hele området ikke til muskelsykdom, noe som innebærer at det er forkorting, men ikke fullstendig fjerning, som medfører sykdom. En teori går ut på at forkortingen forandrer strukturen i kromosomet, med virkning på andre gener som ligger lenger inn mot sentromeren. Dette kalles posisjonseffekt.

Skulder-hofte-muskeldystrofi

Skulder-hofte-muskeldystrofi er en gruppe sykdommer som har kliniske fellestrekk, med symmetrisk og proksimal muskelaaffek-

Tabell 1 Oversikt over genetisk betingede muskelsykdommer. Tabellen er ikke fullstendig, men viser hovedkategoriene med eksempler

Type	Arvegang	Genkart locus	Protein	Gen-test ¹
<i>Muskeldystrofier</i>				
Duchennes/Beckers type	XR	Xp21	Dystrofin	+
Facioskapulohumeral	AD	4q35	?	+
Okulofaryngeal	AD	14q11.2-q13	PABP2 ²	+
Skulder-hofte-muskeldystrofi ³	AD			
LGMD1A		5q31	Myotilin	–
LGMD1B		1q21.2	Lamin A/C	–
LGMD1C		3p25	Caveolin-3	–
Skulder-hofte-muskeldystrofi ³	AR			
LGMD2A		15q15.1-q21.1	Calpain-3	–
LGMD2B		2p13	Dysferlin	–
LGMD2C		13q12	γ-sarkoglykan	–
<i>Kongenitte muskeldystrofier/myopatier</i>				
Merosinmangel	AR	6q2	Laminin α2	–
Central core	AD	19q13.1	Ryanodinreseptor-1	+
Nemalin	AD	1q22-q23	α-tropomyosin	–
	AR	2q22	Nebulin	–
Myotubulær	XR	Xq28	Myotubularin	+
Emery-Dreifuss' muskeldystrofi	XR	Xq28	Emerin	+
	AD	1q21.2	Lamin A/C	–
Bethlems muskeldystrofi	AD	21q22.3	Kollagen VI	–
<i>Membranforstyrrelser og myotonitilstander</i>				
Dystrophia myotonica				
DM1	AD	19q13	Myotonin	+
DM2	AD	3q21	Sinkfingerprotein	+
Myotonia congenita				
Thomsens type	AD	7q35	Kloridkanal CLCN1	+
Beckers type	AR	7q35	Kloridkanal CLCN1	+
Periodisk paralys				
Hypokalemisk ⁴	AD	1q31-q32	Kalsiumkanal CACNL1A3	+
Hyperkalemisk ⁴	AD	17q23	Natriumkanal SCN4	+
<i>Distale myopatier</i>				
Welanders myopati	AD/AR	2q13	? samme som LGMD2B	–
Finnish tibial myopati	AD	2q31	Titin	–
<i>Metabolske myopatier</i>				
McArdles myopati	AR	11q13	Myofosforylase	+
Mitokondriemyopatier	AR/AD Maternal	mtDNA	–	+

¹ +; det finnes en diagnostisk gentest

² PABP2 – poly A-bindende protein

³ Dette er ikke en fullstendig liste over alle skulder-hofte-muskeldystrofier (LGMD)

⁴ Det finnes flere kanaldefekter som forårsaker både hypo- og hyperkalemisk periodisk parese

AD – autosomt dominant

AR – autosomt recessiv

XR – kjønnsbundet

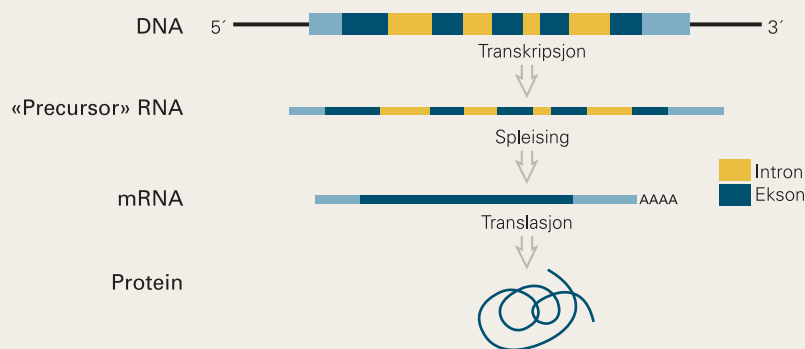
sjon i både skulder- og bekkenmuskulaturen (1). Mens tilstandene likner hverandre klinisk, kan fenotypen forårsakes av helt forskjellige gen- og proteindefekter. Proteiner med ulik funksjon, slik som membranproteiner og proteaser, kan gi identisk klinisk sykdom. Noen av de forskjellige proteinene som forårsaker skulder-hofte-muskeldystrofi, vises i figur 2. Sykdommen følger vanligvis autosomt recessiv arvegang, men autosomt dominante former finnes også. I de fleste tilfellene er det ennå ikke mulig å stille diagnosen ved genetisk undersøkelse. Diagnosen krever dermed fortsatt muskelbiopsi,

med teknisk krevende undersøkelser for flere muskelproteiner.

Dystrophia myotonica

Dystrophia myotonica manifesterer seg klinisk med en kombinasjon av kraftnedsettelse på grunn av muskeldystrofi og myotoni grunnet endret membranstabilitet. I tillegg finner man ofte katarakt, endokrine forstyrrelser (diabetes mellitus og hypogonadisme), hjerteaffeksjon og utfall i sentralnervesystemet – inklusive mental retardasjon, apati, hypersomnolens og hypoventilasjon (5).

Figur 1



DNA i et gen transkriberes (uttrykkes) til «precursor»-RNA. Deretter fjernes unødvendige fragmenter (introner), og RNA sys sammen på nytt til mRNA (spleising). Prosessen der den genetiske koden oversettes til et protein, kalles translasjon

Genet for dystrophia myotonica ble tidlig i 1990-årene lokalisert til kromosom 19. Genproduktet er en proteinkinase som ble kalt dystrophia myotonica-proteinkinase (DMPK) eller myotonin. Gendefekten består i et økt antall repetisjoner av nukleotidtripletten CTG (trinucleotid repeat). Dystrophia myotonica hører derfor til en gruppe som kalles trinukleotidrepetisjonssykdommer. Hos friske vil antall repetisjoner være < 35. Med > 50 repetisjoner fremkommer

sykdom. Det er korrelasjon mellom antall repetisjoner og alvorlighetsgrad – 50–150 er mild affeksjon, 100–1 000 er klassisk dystrophia myotonica, > 1 000 repetisjoner er alvorlig medfødt sykdom (kongenital dystrophia myotonica) (6).

Flere nevrodegenerative tilstander, særlig med ataksi som klinisk kjennetegn, forårsakes av tilsvarende trinukleotidgenekspansjoner (7). I motsetning til de andre ekspansjonssykdommene forekommer eks-

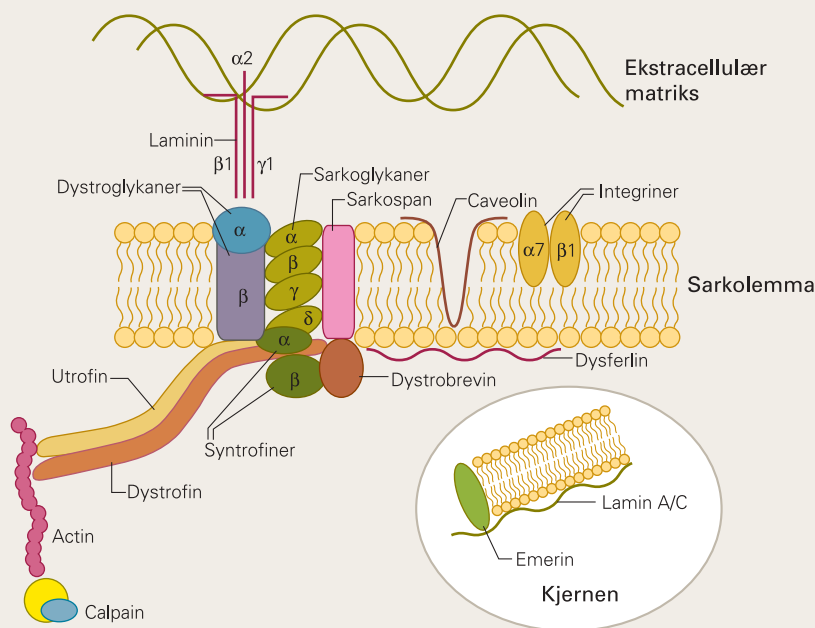
pansjonen ved dystrophia myotonica i et ikke-kodende område – i et område som transkriberes, men ikke translateres til protein (fig 4). På hvilken måte ekspansjonen fører til funksjonsforstyrrelse av genet er ikke kjent, men flere ulike mekanismer antas å være aktive (8). Ekspansjonen kan føre til tap av mRNA og derfor til tap av proteinet myotonin. Myotoninekspresjon er begrenset til tverrstripet muskulatur og hjerte, mens symptomer og tegn jo finnes fra flere organer. I forsøksdyr hvor genet fjernes (knockout-mus) forekommer muskellaffeksjon, men ikke de andre elementene i dystrophia myotonica. Minst to andre mekanismer kan være aktive. Den ene er en posisjonseffekt som ved facioskapulohumeral muskeldystofi. I nærheten av myotoningenet finnes genet SIX5 (9). I musestudier fører gendefekter her til katarakt. Ekspansjonen i dystrophia myotonica-genet kan ha en posisjonseffekt på SIX5. Det ligger andre gener i nærheten som har en kjent rolle i embryonal utvikling, og som kanskje kan forklare affeksjonen av sentralnervesystemet. Når det gjelder de endokrine forstyrrelsene, har man pekt på en helt annen mekanisme. Myotoningenet transkriberes til RNA uansett ekspansjonsstørrelse. RNA som inneholder store triplett-ekspansjoner, akkumuleres i kjernen. Dette kan medføre ny RNA-sekundærstruktur. Slikt endret RNA kan binde forskjellige proteiner. Om det er beslaglegging av protein eller oppsamling av RNA som virker toksisk, er ikke kjent, men tilstedeværelse av dette RNA forstyrrer genspleising in vitro (10).

De fleste pasienter med dystrophia myotonica-fenotypen har altså defekt i myotoningenet. Det finnes imidlertid en annen gendefekt som forårsaker en tilsvarende, men mildere sykdomsvariant – proksimal myoton myopati (PROMM) (11). Klassisk dystrophia myotonica betegnes nå som DM1, proksimal myoton myopati DM2. Se sammenlikning i tabell 2. DM2-genet er nylig identifisert og lokalisert til 3q21. Gendefekten er også her en ekspansjon – ikke en triplett-ekspansjon, derimot en firebaserepetisjon (CCTG). Ekspansjonen som forårsaker DM2, kan bli enda større enn den som forårsaker DM1, og også den fører til RNA-akkumulering i cellekjernen. Genet koder for et protein som binder DNA (sinkfingerprotein), men ekspansjonen forekommer i et ikke-kodende område, denne gangen i et intron. Proteinets funksjon er ikke avklart, men in vitro-studier viser at RNA med ekspansjonen kan forstyrre spleising av muskelloridkanalgenet (CLCN1).

Myotonia congenita

Myotoni som begynner ved eller kort tid etter fødselen er uvanlig, men forskjellige syndromer er beskrevet. Av disse vil en autosomalt dominant (Thomsens) og en autosomalt recessiv form (Beckers) forekomme hyppigst (12). Den dominante formen be-

Figur 2



Viktige proteiner ved muskeldystrofiene. Defekt i proteinet dystrophin forårsaker Duchennes og Beckers muskeldystrofi. Autosomalt recessiv skulder-hofte-muskeldystrofi oppstår for eksempel ved defekt i calpain-3 (LGMD type 2A), dysferlin (LGMD type 2B); γ -sarkoglykan (LGMD type 2C); α -sarkoglykan (LGMD type 2D), β -sarkoglykan (LGMD type 2E); laminin α 2 (merosin)-mangel. Emery-Dreifuss' muskeldystrofi skyldes defekt i emerin-lamin A/C-komplekset, mens svikt i integrinene α 7 og β 1 kan gi kongenitt muskeldystrofi. Dominant LGMD forårsakes blant annet av caveolin-3-defekt. Bildet er omarbeidet fra Emery (1)

gynner tidligere enn den recessive, men den recessive fører til alvorligere myotoni. Muskelhypertrofi, forverring av myotonien ved hvile og bedring under aktivitet er typisk. Muskelkraften er vanligvis normal, men ved den recessive formen kan pasienten utvikle en distal kraftsvikt. Tilstandene viser karakteristisk myotoni elektrofysiologisk.

Thomsens myotoni og Beckers myotoni forårsakes av defekt i det samme genet, muskelkloridkanalgenet *CLCN1*. Forstyrrelse av kloridtransporten over cellemembranen fører til forlenget membrandepolarisering og myotoni. Figur 5 viser hvordan en defekt i det samme genet kan forårsake både dominant og recessiv sykdom. Mutasjoner som forårsaker recessiv sykdom, forstyrrer selve proteinfunksjonen, det vil si kloridtransporten direkte. Mutasjoner som forårsaker dominant sykdom, forstyrrer sammenkoblingen av kanalens fire identiske subenheter. Mutasjonene opptrer fortrinnsvis i bestemte områder (hotspots), og disse kan undersøkes, slik at diagnosen ofte kan stilles genetisk.

Periodiske paresteser

Det er flere sjeldne sykdommer som kjenntegnes av episodisk kraftnedsettelse. I noen tilfeller er det overlapping mellom disse og myotonitilstander. Som forventet skyldes slike sykdommer ionekanaldefekter. De best kjente og hyppigste blant periodiske paresteser er hypokalemisk periodisk parese og hyperkalemisk periodisk parese (tab 3). Hypokalemisk og hyperkalemisk periodisk parese oppstår på grunn av defekter i forskjellige ionekanaler. Vanligvis vil hypokalemisk periodisk parese oppstå på grunn av defekt i en kalsiumkanal (α -1-subenheten). Hyperkalemisk periodisk parese forårsakes vanligvis av en defekt i en subenhet av en natriumkanal (*SCN4A*). Begge tilstander følger dominant arvegang med nedsatt penetrans. Samling av mutasjoner i bestemte områder betyr at genetisk diagnose kan være mulig.

Andre arvelige myopatier

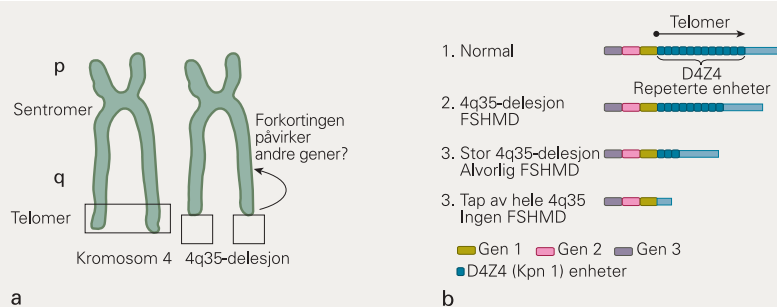
Distale myopatier

En interessant gruppe muskelsykdommer kjennetegnes hovedsakelig av distale paresteser og patologiske funn som består av inklusjoner i muskelcellene. Inklusjonene kan være membrandefinerte vakuoler (rimmed vacuoles) eller bestå av et amorft materiale som samler seg enten i kjernen eller i cytoplasma. Klassifikasjonen av gruppen er uavklart både klinisk og genetisk (13).

Welanders myopati. Sykdommen finnes nesten utelukkende i Sverige. Den begynner distalt i hendene og progredierer langsomt. Genet er lokalisert til 2p13, og sykdommen viser dominant arvegang.

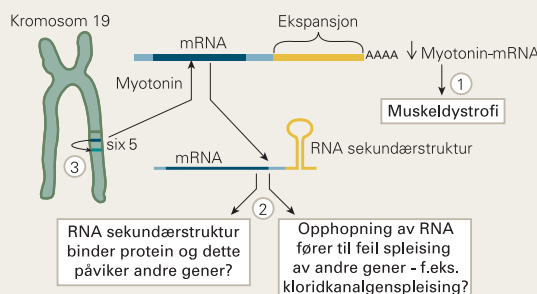
Finnish (tibial) myopati. Sykdommen viser betydelig opphopning i Finland, men finnes både i Norge og utenfor Norden. Den begynner i beina, med affeksjon av dorsalfleksorene i ankelen. Genet er lokalisert til 2q31, og mutasjoner i titingenet er nylig påvist (14).

Figur 3



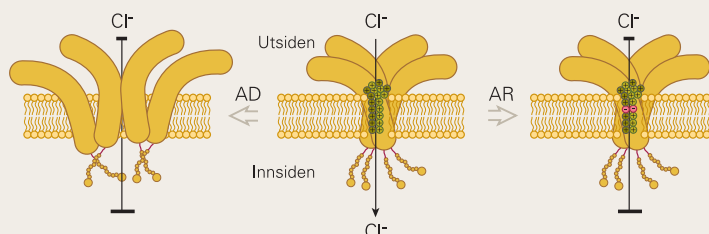
a) *Facioscapulohumeral muskeldystrofi (FSHMD)* oppstår på grunn av delesjon i den terminale del av kromosom 4 (telomer) (1). I dette området finnes det 10–100 repeterte DNA-elementer, D4Z4 (Kpn 1)-enheter. Det er sammenheng mellom delesjonsstørrelse og alvorlighetsgrad (2, 3). Fjerning av hele området gir ikke sykdom (4). Forkortingen kan føre til sykdom på grunn av påvirkning av gener (f.eks. gen 1, 2, 3) i nærheten. b) DNA som ikke er aktivt, har oftest protein bundet og kalles heterokromatin. D4Z4/Kpn1-enhetene ligger i et heterokromatinområde. *Facioscapulohumeral muskeldystrofi* oppstår sannsynligvis på grunn av forandringer i heterokromatin som har innflytelse på nabogener, posisjonseffekten. Om dette skjer fordi kromosomforkortingen fører til at genet ikke lenger binder protein eller at tap av DNA som vanligvis binder dette proteinet betyr at proteinet da bindes andre steder, er ennå ikke kjent

Figur 4



Forskjellige mekanismer synes å være aktive ved *dystrophia myotonica*. Triplettekspsjonen fører til nedsatt myotonin-RNA-produksjon og dermed til mindre protein (1). RNA med ekspansjonen danner ny sekundærstruktur og akkumuleres. Dette leder til binding av bestemte proteiner. Slik beslaglegging kan ha kliniske konsekvenser (2). I tillegg kan RNA med mange CUG-repetisjoner forstyrre spleising av andre gener, for eksempel muskelkloridkanalgenet *CLCN1*. Endelig er det eksperimentelle data fra mus som tyder på fjerneffekt på insulinreseptorgenet (3)

Figur 5



Hvordan kan defekt i samme gen føre til enten autosomt recessiv (AR) eller autosomt dominant (AD) myotonia congenita? Mutasjoner i et område som koder for selve ionekanalene, ødelegger kanalfunksjonen bare hvis alle subenheter rammes. Sykdommen oppstår derfor bare når begge allelene rammes og blir derfor recessiv. Mutasjoner som rammer området som er viktig for sammenkobling av enhetene, kan derimot helt ødelegge kanalfunksjonen selv når bare én subenhet affiseres. De fleste gener finnes i to kopier (alleler), og kanalen dannes av proteiner produsert av begge. Hos et individ med et mutert gen vil halvparten av proteinet bli defekt. Men hvis defekten rammer et område som er viktig for riktig sammenkobling, kan dette ødelegge oppbyggingen av kanalen. Arvemønsteret blir derfor dominant. Dette kalles dominant negativ effekt

Tabell 2 Sammenlikning av dystrophia myotonica type 1 (DM1) og type 2 (DM2), tidligere kalt PROMM. DM2 viser mildere utfall og finnes stort sett i Europa, mens DM1 finnes over hele verden

	DM1	DM2
Debut	Fødsel – voksen	8–50 år
Myotoni	+	+
Muskelsmerter	–	+
Kraftsvikt		
Ansikt	+	Mild
Distalt	+	+
Katarakt	+	+
Frontalt hårtap	+	+
Hjerteaffeksjon	+	+
Hypogonadisme	+	+/-
Hypersomni	+	+/-
Kognitiv svikt	Mild – alvorlig	Mild
Hyperglykemi	+	+/-
Gendefekt	19q13.3	3q31
Type gendefekt	CTG-ekspansjon	CCTG-ekspansjon

Tabell 3 Sammenlikning av hypokalemisk og hyperkalemisk periodisk parese

	Hypokalemisk periodisk parese	Hyperkalemisk periodisk parese
Arvegang	Autosomalt dominant	Autosomalt dominant
Gen	Kalsiumkanal α_1 -subenhet (CACNA1S)	Natriumkanal, α -subenhet (SCN4A)
Debutalder	5–35 år	0–10 år
Paralysegrad	Alvorlig	Mild – alvorlig
Episodenes varighet	Fra én til flere timer	Minutter – timer
Utløsende faktorer	Karbohydrater, hvile etter anstrengelse	Faste
Kulde	Forverring	Forverring
Myotoni	Sjelden	Kan være til stede

Okulofaryngeal muskeldystrofi

Sykdommen begynner oftest med ptose og oftalmoplegi. Dysfagi og senere ekstremitetspareser forekommer også. Sykdommen opptrer hyppigst hos fransk-kanadiere. Tilstanden forårsakes av en GCG-ekspansjon (GCG koder for alanin) i genet som koder for et polyadenylatbindende protein (PAB-2). Den samme defekten står bak både recessiv og dominant sykdom (15). Friske personer har vanligvis seks repetisjoner i genet. Ved recessiv sykdom har pasienten arvet to alleler, hver med sju repeterte enheter, mens man i dominante tilfeller har ett gen med minst åtte repeterte enheter, vanligst ni.

Konklusjon

Molekylærgenetikk har ført til økt kunnskap om sykdommer i muskulatur og om sykdomsmekanismene. I noen tilfeller kan genetiske undersøkelser erstatte andre prosedyrer for å etablere diagnose og prognose. Ved sykdommer som dystrophia myotonica type I og facioscapulohumeral muskeldystrofi har molekylære metoder utvidet vår forståelse av de forskjellige kliniske manifestasjonene som opptrer. Den store utfordringen blir å etablere genetiske behandlingsmuligheter.

Genterapiforsøk og myoblasttransplantasjoner er allerede beskrevet, men mange

hindringer ser ut til å gjenstå før man oppnår resultater av verdi for pasientene. Bruk av stamceller er en av flere lovende forsknings-tilnærminger. Genetisk forskning har fremmet forståelsen av muskelsykdommer og gir håp om muligheter for kurativ behandling i fremtiden.

Litteratur

- Emery AEH. The muscular dystrophies. Lancet 2002; 359: 687–95.
- Tawil R, Figlewicz DA, Griggs RC, Weiffenbach B. Facioscapulohumeral dystrophy: a novel distinct regional myopathy with a novel molecular pathogenesis. Ann Neurol 1998; 43: 279–82.
- Funakoshi M, Goto K, Arahata K. Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology 1998; 50: 1791–4.
- Upadhyaya M, Maynard J, Rogers MT, Lunt PW, Jardine P, Ravine D, Harper PS. Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): validation of the differential double digestion for FSHD. J Med Genet 1997; 34: 476–9.
- Harper PS. Myotonic dystrophy. I: Harper PS, red. Major problems in neurology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001.
- Gennarelli M, Novelli G, Bassi FA, Martorelli L, Cornet M, Menegazzo E et al. Prediction of myotonic dystrophy clinical severity based on the number of intragenic [CTG]_n trinucleotide repeats. Am J Med Genet 1996; 65: 342–7.
- Cummings CJ, Zoghbi HY. Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology. Annu Rev Genomics Hum Genet 2000; 1: 281–328.
- Larkin K, Fardaei M. Myotonic dystrophy – a multi-gene disorder. Brain Res Bull 2001; 56: 389–95.
- Frisch R, Singleton KR, Moses PA, Gonzalez IL, Carango P, Marks HG et al. Effect of triplet repeat expansion on chromatin structure and expression of DMPK and neighboring genes, SIX5 and DMWD, in myotonic dystrophy. Mol Genet Metab 2001; 74: 281–91.
- Savkur RS, Phillips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. Nat Genet 2001; 29: 40–7.
- Moxley RT 3rd, Udd B, Ricker K. Proximal myotonic myopathy (PROMM) and other proximal myotonic syndromes. Neuromuscul Disord 1998; 8: 519–20.
- Davies NP, Hanna MG. The skeletal muscle channelopathies: basic science, clinical genetics and treatment. Curr Opin Neurol 2001; 14: 539–51.
- Udd B, Griggs R. Distal myopathies. Curr Opin Neurol 2001; 14: 561–6.
- Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, Sarparanta J, De Seze J et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. Am J Hum Genet 2002; 71: 492–500.
- Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chretien N, Tome FM et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. Nat Genet 1998; 18: 164–7.