

Arvelig Parkinsons sygdom

Dansk Selskab for Bevægeforstyrrelser

Afdelingslæge Lena E. Hjermand & overlæge Jørgen E. Nielsen

Parkinsons sygdom (PS) er defineret ved tilstedeværelse af bradykinesi, rigiditet, hviletremor hos to tredjedele af patienterne og senere postural instabilitet. Arvelige faktorer er væsentlige, da risikoen for at få PS er ca. 2% i befolkningen generelt, men stiger til 5% hvis en førstegradsslægtning har PS og til 20-25% hvis to førstegradsslægtninge har PS.

Arvelig sygdom med parkinsonisme eller arvelig Parkinsons sygdom

Hvis man skal følge de internationalt anerkendte diagnostiske kriterier for PS, UK *Brain Bank criteria*, helt stringent, er mere end en afficeret slægtning et eksklusionskriterium for diagnosen PS, men i de fleste studier ser man bort fra dette kriterium, og parkinsonisme med monogen arvegang med mutation i Park-loci medregnes som PS (Tabel 1), mens andre monogent arvelige tilstande, der kan have en fænotype med parkinsonisme, f.eks. dopa-responsiv dystoni og visse former for spinocerebellar ataksi, ikke inkluderes. Klassifikationen er således vanskelig, og på fænotypen alene kan man ikke skelne mellem arvelig og idiopatisk, formodet multifaktoriel forårsaget PS. Endvidere er selv de formodede monogent nedarvede former for PS måske led i mere komplekse årsagssammenhænge mellem genetik og miljø, hvilket specielt forholdene ved *LRRK2* (Park8) tyder på.

I 1990 blev autosomal dominant PS påvist i to store italienske familier. Ved koblingsundersøgelser blev locus lokaliseret til den lange arm af kromosom 4 og ved yderligere molekylærgenetiske undersøgelser blev genet, *SNCA* eller Park1, iso-

leret. Park1 koder for alfa-synuclein, som sandsynligvis er afgørende i transport og omsætning af dopamin i hjernen.

Foruden punktmutationer i *SNCA* kan der også være duplikation og triplikation af genet. Sygdommens sværhedsgrad, inklusive debutalder er direkte proportional med graden af overekspression. Siden er flere loci og i nogle tilfælde gener fundet for autosomal dominante, recessive og X-bundne former for PS (Tabel 1), og der er således tale om både genetisk og fænotypisk heterogenicitet. Hyppigst er Park8-PS, hvor genet *LRRK2* blev isoleret i 2004, og en enkelt mutation, G2019S, er estimeret til at forårsage 3-5% af alle familiære tilfælde af PS og - endnu mere overraskende - 1-2% af alle formodede sporadiske tilfælde af PS i Europa.

Konklusion

Kendskabet til arvelig PS er øget betydeligt i det seneste årti. Der kendes nu flere monogent nedarvede PS-former, men det vides ikke, om miljøfaktorer har større eller mindre betydning for disse, endvidere gør heterogeniciteten fænotype-genotopere relationen kompleks. Derfor kan det i udredningsfasen være nødvendigt at foretage molekylærgenetisk undersøgelse for sygdomme, vi normalt ikke forbinder primært med parkinsonisme.

Udredningen og rådgivningen er vanskelig og kræver både klinisk og genetisk ekspertise.

Korrespondance: Lena E. Hjermand, Hukommelsesklinikken, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: lena@imbj.ku.dk

Interessekonflikter: Ingen

Tabel 1. Oversigt over monogent arvelige former for Parkinsons sygdom.

Locus	Placering på genomet	Gen/protein	Arvegang	Debut og fænotype	Lewy bodies
Park1	4q21 (punktmutation)	<i>SNCA</i> /alfa-synuclein	AD	Midaldrende	+
Park2	6q25.2-27	<i>PRKN</i> /parkin	AR	Juvenil	-(/+)
Park3	2p13	Ukendt	AD	Som IPS	+
Park4	4q21 (multiplikation)	<i>SNCA</i> /alfa-synuclein	AD	Midaldrende	+
Park5	4p14	<i>UCHL1</i>	AD	Midaldrende	?
Park6	1p36	<i>PINK1</i>	AR	Tidlig	?
Park7	1p36	<i>DJ1</i>	AR	Tidlig, evt. + MND og demens	?
Park8	12q12	<i>LRRK2</i>	AD	Midaldrende/som IPS	+
Park9	1p36	<i>ATP13A2</i>	AR	Tidlig + demens (Kufor-Rabek)	?
Park10	1p32	Ukendt	AD	Som IPS	?
Park11	2q	Ukendt	AD	Som IPS	?
Park12	X	Ukendt	XR?	Forskellig	?
Park13	2p12	<i>HTRA2</i>	AD	Som IPS	?

IPS = idiopatisk Parkinsons sygdom; AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; XR = X-bunden recessiv; MND = motorneuronsygdom.