

De ziekte van Huntington:

klinische, genetische en epidemiologische aspecten

Promotie van S. Siesling

Samenvatting

De afdeling Neurologie en Epidemiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) hebben in samenwerking met het Klinisch Genetisch Centrum te Leiden een onderzoek verricht naar de klinische, genetische en epidemiologische aspecten van de ziekte van Huntington. Dit onderzoek heeft geresulteerd in het proefschrift getiteld: "Huntington's Disease. Clinical, genetical and epidemiological aspects" dat op 30 juni 1999 aan de Universiteit Leiden werd verdedigd door S.Siesling met als promotoren Prof.Dr. R.A.C. Roos en Prof.Dr. F.R. Rosendaal. Hieronder volgen de voornaamste bevindingen uit het proefschrift.

Inleiding

De ziekte van Huntington is een autosomale dominant overerfbare neurodegeneratieve aandoening en wordt gekarakteriseerd door ongewilde bewegingen (chorea), cognitieve achteruitgang (dementie), gedrags- en karakterveranderingen. De prevalentie is 3-7 per 100.000 individuen in West-Europa.

De gemiddelde leeftijd waarop de eerste choreatische bewegingen ontstaan is 40 jaar (spreiding 2-80 jaar). De gemiddelde ziekteduur is 16 jaar (spreiding 2-45 jaar) en is onafhankelijk van de beginleeftijd. Deze ongeneeslijke ziekte wordt veroorzaakt door een verlengde CAG repeat (>35 repeats) in het IT15 gen op chromosoom 4. Een repeat lengte tussen de 10 en 30 is normaal, lengten tussen 30 en 39 repeats worden 'intermediar' genoemd. De (intermediar) repeat is instabiel bij doorgave aan de volgende generatie, met name wanneer het gen wordt doorgegeven via de vader, wat leidt tot juveniele patiënten (beginleeftijd < 20 jaar). In het proefschrift worden na de algemene inleiding vier doelstellingen beantwoord.

Is de ziekteprogressie gerelateerd aan de beginleeftijd, de ziekteduur, het geslacht, de overerving of de lengte van de CAG repeat?

Voor het longitudinaal en objectief beschrijven van de ziekteprogressie is een beschrijvende schaal,

die eenvoudig afgenomen kan worden tijdens een poliklinisch bezoek, essentieel. De "Unified Huntington's Disease Rating Scale" (UHDRS) is een schaal, waarmee het motorisch functioneren, de cognitieve, gedrags- en functionele capaciteit vastgelegd kan worden. In dit onderzoek is het motorische deel van de UHDRS verkort van 31 naar 15 items, met o.a. een factoranalyse, om zo een beschrijvende schaal van het motorisch functioneren te krijgen met essentiële onderdelen, die eenvoudig te bepalen zijn zonder cognitieve lading (*hoofdstuk 1*). De relatie tussen het motorische deel en de andere delen van de UHDRS bleef gehandhaafd. De resultaten werden gevalideerd met een gegevensbestand van de "University of Rochester Medical Center" in New York, US.

Bij 60 Nederlandse patiënten werd over een periode van 2 jaar een toename van motorische, cognitieve en functionele beperkingen vastgesteld (*hoofdstuk 3*), waaruit bleek dat de UHDRS een goede schaal is om de progressie in het motorisch functioneren en de progressie in de verstoring van het dagelijks functioneren te beschrijven. Aangeraden worden een jaarlijkse evaluatie van de motorische schaal en om de twee jaar een volledige UHDRS evaluatie bij elke patiënt met de ziekte van Huntington als onderdeel van de routinematige longitudinale evaluatie.

Er werd geen relatie gevonden tussen de ziekteprogressie en de leeftijd waarop de ziekte zich manifesteerde, de ziekteduur (*hoofdstuk 2*) of de CAG repeat lengte (*hoofdstuk 3*). De lengte van de CAG repeat was bovendien omgekeerd gerelateerd aan de beginleeftijd (*hoofdstuk 3*).

Is juveniele Huntington een rigide variant van Huntington?

De relatie tussen beginleeftijd, ziekteduur, maternale of paternale overerving, motorische symptomen, eerste klinische verschijnselen en typische verschijnselen tijdens het beloop van de ziekte bij 53 patiënten met de juveniele vorm van Huntington (36 mannen) werd bepaald (*hoofdstuk 4*). Paternale overerving, vroege dementie, epilepsie/myocloniën en tremor gedurende het beloop van de ziekte zijn voor het grootste deel beperkt tot de rigide patiënten. Mannelijke juveniele patiënten met rigiditeit, die de ziekte van hun vader hebben ge-

kregen en het eerste klinische symptoom op jongere leeftijd ontwikkelen, hebben een evident kortere ziekteduur.

Concluderend lijden juveniele, rigide patiënten aan een klinische variant van de ziekte van Huntington met bijzondere kenmerken en moeten dus niet als aparte klinische entiteit beschouwd worden.

In hoeverre vult de bepaling van de CAG repeat lengte de traditionele diagnostische criteria aan?

De traditionele criteria, bestaande uit typische psychiatrische of neurologische kenmerken en een positieve familiegeschiedenis, zijn gebruikt bij de bepaling van de prevalentie van de ziekte van Huntington. Er werd getracht de patiënten die niet aan deze criteria voldeden te identificeren als Huntington patiënt met behulp van de bepaling van de lengte van de CAG repeat.

172 patiënten, die ingestuurd waren voor CAG repeat lengte bepaling tussen juli 1993 en januari 1996, werden onderverdeeld in groepen patiënten met een positieve, negatieve, verdachte en onbekende familiegeschiedenis (*hoofdstuk 5*).

Deze laatste werd retrospectief geverifieerd in het Leidse Huntington Roster (archief). Van de 172 patiënten hadden 126 een verlengde repeat, waarvan 77 een positieve, 8 een negatieve, 40 een verdachte en 1 een onbekende familiegeschiedenis. Van de 44 patiënten met een normale repeat lengte hadden 4 een positieve familiegeschiedenis en zouden phenocopiën kunnen zijn. Twee patiënten hadden een intermediaire repeat (32 en 31 repeats), de ene met een negatieve en de ander met een onbekende familiegeschiedenis.

Ondanks de verificatie van de familiegeschiedenis in het Leidse Huntington Roster was het met de nieuwe methode mogelijk 49 patiënten en families te diagnosticeren, welke anders op basis van de traditionele criteria gemist zouden zijn.

Aangezien prevalentie onderzoeken gebaseerd zijn op informatie uit archieven, zoals het Leidse Roster, waarin patiënten op traditionele criteria gediagnostiseerd zijn, suggereren deze resultaten een onderschatting van de prevalentie van de ziekte van Huntington bij de bevolking met 14%.

Wat zijn van de gevolgen van het Huntington gen, het effect van de generatie, het geslacht van de patiënt, het geslacht van de aangedane (over-) grootouder en ouder op de sterfte?

Tussen 1800 en 1997 werd uit tien families het totaal aantal van 420 geobserveerde overledenen (gendragers) gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en kalenderperiode vergeleken met het aantal van 278 verwachte overledenen in de algemene bevolking (*hoofdstuk 6*). De oversterfte werd bevestigd door de vergelijking van 1302 geobserveerde overledenen binnen een groep van 1593 volwassen patiënten met de ziekte van Huntington uit 96 families met het verwachte aantal overledenen van 398 uit de algemene Nederlandse bevolking, gestandaardiseerd voor geslacht, leeftijd en kalenderperiode. Dit resulteerde in een "Standardised Mortality Ratio" van 3.3 (95% CI, 3.1-3.5) (*hoofdstuk 7*).

Deze oversterfte was het grootst in de leeftijds-groep van 45-60 jaar, wat een weergave is van de grootste gevolgen van het Huntington gen. Voor deze leeftijds-groep bleek uit absolute sterftecijfers per kalenderperiode, dat dragers van het Huntington gen geen verbetering in levensverwachting vanaf 1800 hadden, in tegenstelling tot de verhoogde levensverwachting die gezien wordt bij de algemene, Nederlandse bevolking (*hoofdstuk 6*).

Aangezien de ziekteduur niet in relatie staat tot de beginleeftijd, zou anticipatie, het binnen families eerder optreden van de ziekte in opvolgende generaties, moeten resulteren in een hogere sterfte in opeenvolgende generaties. Bij negenenzestig families (n=1618) werd een 20% lagere overleving van de meest recente generatie ten opzichte van de generatie daarvoor (enzovoort) gezien. Mannen met aangedane vaders lieten deze tendens het duidelijkst zien (*hoofdstuk 7*).

Correspondentie-adres auteur:

Mw. Dr. S. Siesling

LUMC
Afdeling Neurologie
Albinusdreef 2
Postbus 9600
2300 RC Leiden