
Genetisk veiledning ved presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

JOHAN ROBERT HELLE

Email: j.r.helle@ioks.uio.no

GEIR JULIUS BRAATHEN

JAN CHRISTIAN PEDERSEN

TOVE SKODJE

AVDELING FOR MEDISINSK GENETIKK

Ullevål sykehus
0407 Oslo

BODIL STOKKE

Senter for sjeldne sykdommer og syndromer
Rikshospitalet
0027 Oslo

KÅRE BERG

Institutt for medisinsk genetikk
Universitetet i Oslo
og
Avdeling for medisinsk genetikk
Ullevål sykehus
0407 Oslo

I henhold til norsk lov og til retningslinjene for den presymptomatiske testprosedyren gis det genetisk veiledning før blodprøvetaking og under og etter presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom. Den genetiske veiledningen til personer som vurderer testing, omfatter mulige konsekvenser av et gitt testresultat både for testpersonen selv og for pårørende. Testen utføres på testpersonens uttrykkelige anmodning og under informert samtykke. Risikopersonen avgjør om og når testen skal utføres og har også en sterk innflytelse på fremdriften og tidsintervallene mellom fasene i testprosedyren, innenfor faglige og etiske krav.

Artikkelen går gjennom noen hovedtemaer i den genetiske veiledningen og i perioden med forberedelse forut for testen og frem til meddelelsen av testresultatet. Ulike individuelle tilnærminger og bakgrunner for å vurdere presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom illustreres gjennom tre anonymiserte kasuistikker og deres slekter.

Den autosomt dominante arvegangen ved Huntingtons sykdom innebærer at hvert av en genbærers barn har en risiko på 50 % for å arve sykdomsanlegget, uavhengig av kjønn. Genbærerens barnebarn har derfor i utgangspunktet halvparten av barnas risiko, altså en utgangsrisiko (eller aprioririsiko) på 25 %. Sykdommen skyldes en mutasjon i huntingtingenet som kan påvises ved direkte DNA-undersøkelse (1, 2). Den direkte testen gir i de aller fleste tilfellene en entydig konklusjon. Mutasjonen består i en økning av antall gjentakelser av en sekvens bestående av basene cytosin, adenosin og guanin (CAG). Normalområdet er opptil 35 gjentakelser. I praksis vil alle med over 39 CAG-gjentakelser få eller ha Huntingtons sykdom (full penetrans), mens penetransen hos personer med ett gen med gjentakelser i området 36 – 39 CAG ikke er entydig avklart (3).

Instabilitet i antallet CAG-gjentakelser mellom generasjoner kan være bakgrunn for den mulige forverringen og tidligere debutalder som kan sees fra generasjon til generasjon (antesipering). Ved Huntingtons sykdom er risikoen for at dette fenomenet skal opptre, klart høyest når mutasjonen nedarves fra far.

Det er en tendens til lavere debutalder med økende antall CAG-gjentakelser (4), men også en betydelig variasjon i debutalder for et gitt patologisk antall CAG-gjentakelser (5). Påvisning av arveanlegget hos en symptomfri person forteller derfor ikke når sykdommen vil bryte ut, hvordan sykdommen vil forløpe eller hvilke symptomer og tegn som vil kunne opptre.

Det er for lengst (6) etablert en norsk prosedyre for presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom (7). Denne var basert på drøftelser i fagmiljøet, i Landsforeningen for Huntingtons sykdom og i Fagrådet for Huntingtons sykdom. Prosedyren er i samsvar med senere publiserte internasjonale anbefalinger (8), og tilfredsstillende kravene i lov om medisinsk bruk av bioteknologi av 5. august 1994 (9).

Publiserte oppfølgingsstudier etter presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom tyder ikke på noen klar økning i forekomsten av alvorlige psykiatriske senfølger eller suicid, men viser betydningen av en omfattende psykiatrisk vurdering av den enkelte klient (10 – 13).

Noen definisjoner

Med risikoperson menes her en frisk person – med hensyn til den aktuelle sykdom – som på grunnlag av sykdomsforekomst i slekten antas å ha en genetisk betinget økt risiko for å få sykdommen senere i livet.

Med testperson menes i denne forbindelse en risikoperson som søker eller er i gang med presymptomatisk testing.

Vi foretrekker ”risikoperson”, ”testperson” eller ”klient” fremfor ”pasient”, fordi utgangspunktet for den presymptomatiske testingen er at personen på undersøkelsestidspunktet ikke frembyr symptomer eller tegn til sykdommen.

Om ordbruken under veiledningen

Det tilstrebes en forståelig og entydig ordbruk. ”Sykdomsgen”, ”arveanlegg” og ”gen” benyttes ofte om hverandre.

For å unngå misforståelser under veiledningen, med mulige alvorlige konsekvenser, benyttes gjerne godt eller dårlig testresultat (eller svar) fremfor positivt eller negativt, som kan oppleves som selvmotsigende.

Genetisk veiledning før og under testing

Selve den praktiske prosedyren er beskrevet i rammen på s. 2417.

I informasjonsskrivet og under veiledningssamtalene får testpersonen generell informasjon om testingen (8). Videre blir autosomt dominant arvegang og den aldersrelaterte penetrasjonen ved Huntingtons sykdom gjennomgått under veiledningen, selv om hovedtrekkene gjerne er kjent for testpersonen. Det viser seg at testpersoner ofte har fått vite av helsepersonell at halvparten av pasientens barn vil arve anlegget for sykdommen. Dette kan – i verste fall – være kilde til en alvorlig misoppfatning i en søskenflokk om at et godt testresultat hos noen søsken øker sannsynligheten for et dårlig testresultat hos dem som ennå ikke er testet. Prinsippet om uavhengighet og tilfeldighet (mynt og krone) ved geners segregasjon blir derfor omtalt, og det presiseres at ”tilfeldigheter har ingen hukommelse”. Det kan i den forbindelse også være nødvendig å presisere under veiledningen at en risikopersons kjønn og rekkefølge i søskenflokk er uten betydning for risikoen for å ha arvet anlegget for sykdommen.

På grunnlag av testpersonens utgangsrisiko (aprioririsiko, avhengig av slektskapsforhold) og alder kan den genetiske veileder estimere testpersonens betingede risiko for å for å ha arvet genet.

De fleste testpersonene forstår intuitivt at risikoen for å ha arvet anlegget for Huntingtons sykdom avtar gradvis med økende alder uten symptomer eller tegn til sykdommen, fra de opprinnelige 50 %. Dette kan være et utgangspunkt for å ønske å bli testet hos symptomfrie personer over eksempelvis 45 år.

Veiledningen tilpasser seg den enkelte testpersonens situasjon:

- – Det er en klar fordel med ordnede arbeids- og familieforhold og et godt sosialt nettverk rundt testpersonen. Arbeidsledighet, sosial isolasjon og alvorlig somatisk eller psykiatrisk sykdom bidrar til økt sårbarhet i møtet med hverdagen etter testen.
- – Det er viktig at testpersonen tenker gjennom hvem som eventuelt skal informeres om testingen og testresultatet, og når og hvordan dette skal skje. Ofte vet nærmeste familie, noen venner eller arbeidskolleger allerede at risikopersonen ønsker eller er i gang med testingen. Testpersonen har et moralsk ansvar for å informere sin livsledsager (samboer eller ektefelle), for hvem testresultatet kan få stor betydning, bl.a. med hensyn til familieplanlegging. Det kan være vanskelig å avgjøre når og hvordan barna skal informeres, men de bør bli kjent med sin risiko før de stifter familie. Det kan også være grunn til å avstå fra å informere arbeidsstedet om et dårlig svar, med tanke på en mulig ikke-uttalt diskriminering i arbeidssammenheng.
- – Svarsamtalen er en spesiell dag i klientens liv, med overgang fra en situasjon som risikoperson til visshet. Det kan bygge seg opp en betydelig beredskap hos klienten i tiden før svarsamtalen, som fremstår som et veiskille, med overgang fra et liv som risikoperson til starten på et liv med visshet. Klienten vil i en slik situasjon være psykologisk sårbar, og vil trenge tid for egen bearbeiding. Forventninger hos omgivelsene om å bli meddelt testresultatet like etter svarsamtalen bør unngås. Testpersonen og ledsageren kan velge å holde selve tidspunktet for svarsamtalen for seg selv. I den første tiden etter svarsamtalen vil de dermed kunne bevare en viss styring med hvordan resultatet skal formidles til andre.
- – Prenatal diagnostikk for Huntingtons sykdom omtales. Dette tilbudet gjelder par hvor det er avklart at en av foreldrene har arveanlegget for Huntingtons sykdom. Det legges vekt på å forklare at behandlingsmuligheter vil kunne foreligge før et ventet barn kommer i en sykdomstruet alder.
- – Testpersonens valgfrihet understrekes.
- – Under en første veiledningssamtale kan veileder – og/eller testpersonen selv – være i tvil om det faktisk foreligger en presymptomatisk situasjon dersom det foreligger symptomer eller tegn som er forenlige med tidlig Huntingtons sykdom. Det vil da være aktuelt å henvise testpersonen til en diagnostisk gjennomgang hos nevrolog, gjerne i hjemfylket, som vil kunne rekvirere en diagnostisk DNA-undersøkelse dersom dette ansees indisert. Ved diagnostisk undersøkelse vil den relativt omstendelige presymptomatiske testprosedyren ikke være nødvendig.
- – Et testresultat kan også ha utsagnskraft om testpersonens slektninger. Dette må forklares for testpersonen, bl.a. når en av foreldrene er risikoperson som selv ikke ønsker kjennskap til sin genetiske status. Hvordan skal påvisning av arveanlegget håndteres i en slik situasjon? Risikopersonen som ikke ønsker testing, vil kunne risikere å bli konfrontert med sin status, enten ved direkte meddelelse fra testpersonen, eller gjennom andre. Det er viktig at denne situasjonen drøftes med klienten før testing påbegynnes.
- – Avklaring av bærerstatus kan føre til endringer i forholdet mellom familiemedlemmer, kanskje særlig mellom søsken som får forskjellig testresultat. Et godt testresultat kan hos enkelte også ledsages av skyldfølelse (i litteraturen omtalt som "survivor guilt") overfor et nært familiemedlem som enten allerede har begynt å utvikle sykdomstegn eller har mottatt et dårlig presymptomatisk testresultat. Det å motta et

godt testresultat vil likevel etter vår erfaring hovedsakelig ledsages av betydelig spontan – og oftest varig – glede, både på egne og på de nærmestes vegne.

Den genetiske veiledningen før testingen skal hjelpe testpersonen til å forstå – og til en viss grad leve seg inn i – situasjonen etter testen, for egen og for andres del. Dette vil i noen tilfeller kunne føre til at en risikoperson etter hvert velger å fortsette å leve med sin risiko, og avbryter eller utsetter prosedyren.

De fleste opplever at de går gjennom en krevende personlig prosess i tiden før innsendingen av søknaden om testing, i venteperioden frem til første veiledningssamtale (8) og under og etter selve testperioden.

Svarsamtalen

Resultatet av DNA-undersøkelsen meddeles testpersonen muntlig.

Svarsamtalen er et veiskille for testpersonen, med ny viten om fremtiden for egen og eventuelt for familiemedlemmers del. Risikopersoner kan i tiden før svarsamtalen merke en betydelig indre uro, og oppleve dette som begynnende Huntingtons sykdom.

Svarsamtalen begynner med at veilederen forsikrer seg om at testpersonen fortsatt ønsker å vite resultatet av DNA-undersøkelsen for Huntingtons sykdom.

Reaksjonsmønsteret er, som ventet, helt ulikt ved et godt og et dårlig testresultat.

Ved påvisning av arveanlegget for Huntingtons sykdom er vanlige reaksjonsmønstre tomhetsfølelse, skuffelse og fortvilelse, men noen føler også lettelse ved å slippe usikkerheten.

Det kan ta lang tid å erkjenne rekkevidden av at man ikke har arvet anlegget for sykdommen. Avlæringen av tidligere innarbeidede tanke- og reaksjonsmønstre skjer gradvis. Tvil om resultatet er riktig eller frykt for forbygging av prøver er vanlige reaksjoner som kan melde seg etter noen uker, og er oftest av forbigående karakter. Ved behov kan resultatet bekreftes i en ny blodprøve.

Det avtales ny kontakt, vanligvis en uke etter svarsamtalen, men testpersonen kan også selv kontakte avdelingen ved behov.

Hvem søker presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom?

Den presymptomatiske testen kan forutsi en sykdom som kanskje vil gi symptomer først etter flere år. Dette kan stille risikopersoner og deres familier overfor svært vanskelige avveininger.

Situasjonen som risikoperson oppleves og mestres ulikt individer imellom og i ulike livsfaser hos samme person. Personlige erfaringer og opplevelser med Huntingtons sykdom varierer også sterkt og kan påvirke holdningen til testing. Noen har levd i nær kontakt med en alvorlig syk person og kan eksempelvis slite med psykososiale senfølger etter oppveksten i et hjem med en personlighetsendret mor eller far. Andre

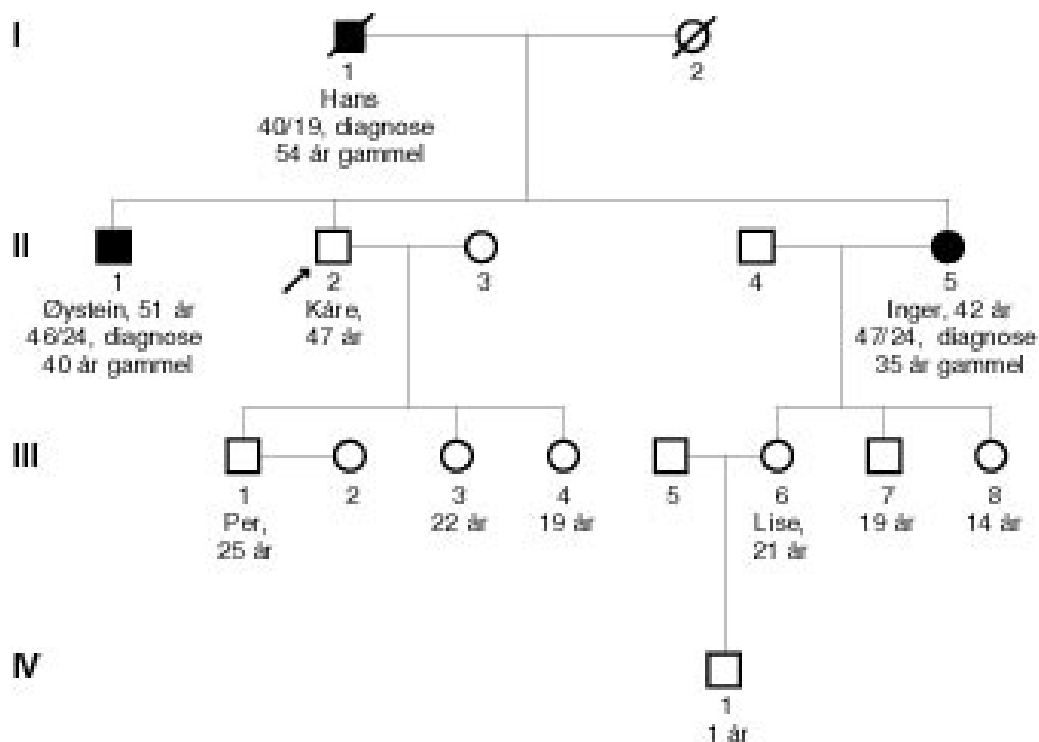
har ingen førstehåndserfaring med sykdommen, eller har opplevd utslagene av sykdommen i egen familie som mindre dramatiske, kanskje med sent debuterende demens eller ufrivillige bevegelser.

For noen kan uvissheten om fremtiden oppleves som et betydelig problem ved større veivalg som utdanning, yrke og familieplanlegging.

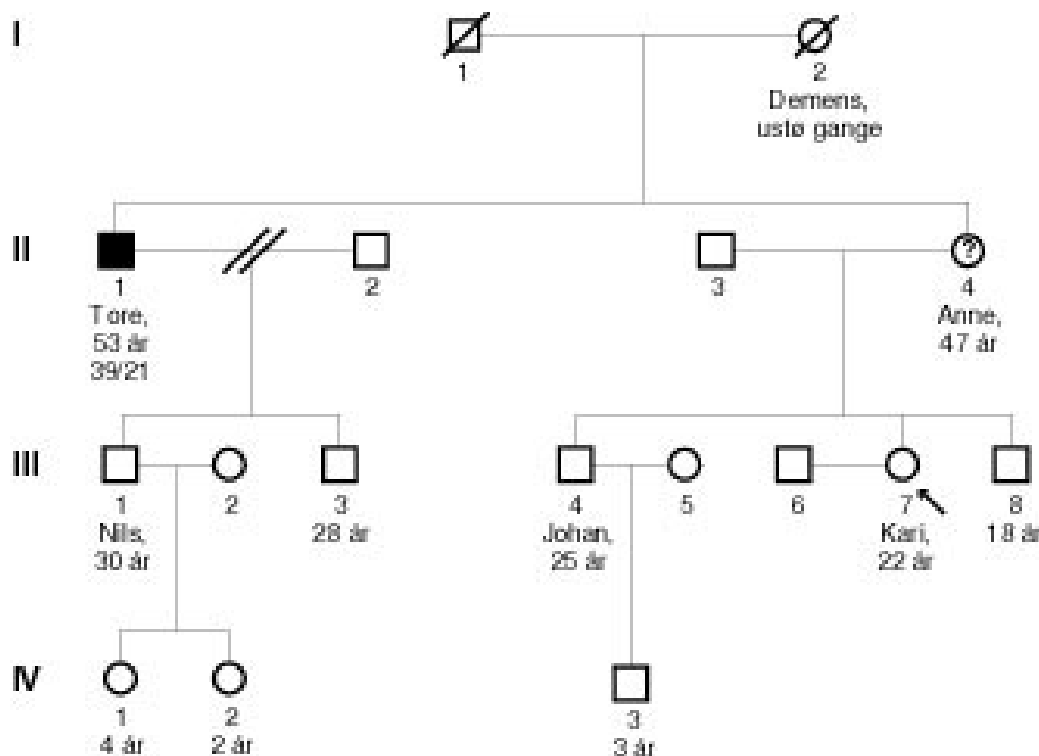
I det daglige liv kan risikopersoner være overfor tilsynelatende uskyldige enkeltepisoder (egne affektutbrudd, forglemmelser eller klossethet), som kan føre til engstelse for begynnende sykdom. Dette kan over tid oppleves som en betydelig belastning. En nevrologisk undersøkelse kan være et alternativ for risikopersoner som ikke ønsker presymptomatisk test.

Noen forteller at de, mer eller mindre ubevisst, ser etter tegn til begynnende Huntingtons sykdom hos medlemmer av sin familie.

Tre anonymiserte eksempler (fig 1 – fig 3) kan belyse situasjonen for risikopersoner som vurderer presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom. Navnene og slektsstrukturen i eksemplene er konstruert.



Figur 1 Prestymptomatisk testing for Huntingtons sykdom hos 47 år gammel mann. Stamtavlen viser noen av de familiemedlemmene som direkte eller indirekte kan berøres av forekomsten av en autosomt dominant, sent debuterende sykdom med paternell antesipering som Huntingtons sykdom. Utfylte symboler betyr pasient (syk), menn markeres med firkant, kvinner med sirkler. Alderen til hver risikoperson da testpersonen (II:2, angitt med pil) søkte presymptomatisk testing, er angitt. For pasientene med Huntingtons sykdom er det påviste antall CAG-gjentakelser i huntingtingenets to alleler anført, med alderen ved sykdomsdiagnose. Navnene og slektsstrukturen er konstruert



Figur 2 Presymptomatisk testing for Huntingtons sykdom etter første diagnostiserte tilfelle i slekten. Stamtavlen viser slektens første kjente tilfelle av Huntingtons sykdom II:1 (utfyllt personsymbol) med alder og antall CAG-gjentakelser i huntingtingenets to alleler. Alderen til pasientens slektninger med risiko for Huntingtons sykdom er angitt. Klienten (III:7) er merket med pil. Navnene og slektsstrukturen er konstruert

Figur 3 Presymptomatisk testing og prenatal diagnostikk for Huntingtons sykdom. Stamtavlen viser risikopersonen III:1 (merket med pil) og hans gravide kone, som vurderer fosterdiagnostikk. Fosteret (IV:2) er ikke testet. Pasientenes og risikopersonenes alder er angitt. I tillegg er pasientens alder ved sykdomsdiagnose og antall CAG-gjentakelser i huntingtingenets to alleler angitt. Navnene og slektsstrukturen er konstruert

Eksempel 1. Hans (I:1, fig 1) hadde Huntingtons sykdom og ble 54 år gammel innlagt i psykiatrisk avdeling. Han hadde da i 8 – 10 år fallert gradvis sosialt og i arbeidet, med tiltakende humørsvingninger og ukritisk atferd. Man reagerte etter hvert på hans motoriske uro og ustøe gange. Diagnosen ble stilt klinisk og på basis av slektsanamnese. Han fikk tiltakende ufrivillige koreatiske bevegelser. Hans døde 67 år gammel med langt fremskreden demens og ernæringssvikt. Det var oppbevart blodprøve fra ham, og senere DNA-undersøkelse (da det ble mulig å utføre slike) viste 40 CAG-gjentakelser i hans ene huntingtinallel, et klart økt antall som bekreftet den kliniske diagnosen.

Hans eldste sønn Øystein (II:1) er nå 51 år og har Huntingtons sykdom. Han og de øvrige familiemedlemmene opplevde Hans' personlighetsendring fra han var i slutten av 30-årene (ustabilt humør og periodevis forfølgelsesvanvidd) som mest skremmende. Øysteins funksjonssvikt begynte sannsynligvis i yngre alder enn tilfellet var hos faren. En DNA-undersøkelse bekreftet diagnosen og viste en økning i antall CAG-gjentakelser fra farens 40 til 46.

Kåre (II:2) er 47 år, føler seg frisk og er i fullt arbeid som regnskapsfører. Han har tidligere valgt å avstå fra testing. Etter hvert som hans tre barn er blitt voksne, er spørsmålet igjen blitt aktuelt. Det har vært åpenhet i hans familie om sykdommen, og

barna vet at de risikerer å få Huntingtons sykdom. De er informert om at far nå søker presymptomatisk testing.

Per (III:1) og hans samboer ønsker å vente med å få barn til Kåres testresultat foreligger. Tidligere var Per innstilt på testing, men ombestemte seg. Under den genetiske veiledningen ble det klart for ham at han ved en eventuell påvisning av sykdomsgenet ville få vite noe om sin far, med betydning også for sine søsken.

Inger (II:5) fikk diagnosen Huntingtons sykdom da barna var små. Hun bor hjemme, og barna opplever mors sykdom på nært hold. Den eldste datteren Lise (III:6) ønsker ikke testing. Hennes bror (III:7) var tidligere innstilt på presymptomatisk testing så snart han ble myndig. Han avstod imidlertid fra testing etter at han under den genetiske veiledningen forstod at han faktisk kunne komme til å få vite at han hadde arvet anlegget for sykdommen. Han var den gang uforberedt på muligheten for et dårlig svar, og visste ikke hvordan han skulle mestre livet sitt med en slik visshet.

Kåre opplever at hans søster og hennes familie befinner seg i en annen og vanskeligere situasjon enn hans egen. Han har ikke fortalt om den forestående testingen, og er usikker på hvordan han eventuelt skal overbringe til søsteren et – for ham selv og hans egne barn – godt testresultat. Han regner med at hans datter (III:4), som har jevnlig kontakt med sin kusine Lise (III:6), etter hvert vil finne det naturlig å fortelle om testresultatet.

Eksempel 2. Kari (III:7, fig 2) er 22 år og samboer. Kari ber om genetisk veiledning. Hun har fått vite at hennes mors bror Tore (II:1) har fått diagnosen Huntingtons sykdom. Han er 53 år gammel, skilt for mange år siden og har hatt lite kontakt med familien. Han er falt ut av arbeidslivet, bor alene og hadde tidligere et høyt forbruk av alkohol. Man har reagert på hans tiltakende klossethet, ustøe gange og på at han er blitt mistenksom og isolert. DNA-undersøkelse bekreftet den kliniske mistanken om Huntingtons sykdom og viste 39 CAG-gjentakelser i huntingtingenet.

Kari er blitt informert av sin fetter Nils (III:1). Hennes 47 år gamle mor Anne (II:4) er også informert og har gitt uttrykk for at hun ikke ønsker å vite om hun har arvet anlegget for sykdommen.

Kari tenker nå også på sin mormor (I:2), som døde 67 år gammel i sykehjem. Hun fikk først diagnosen demens, og kunne være både mistenksom og aggressiv. Kari husker at hun også var ustø til beins, ble mager og fikk utydelig og uforståelig tale de siste årene.

Kari reagerer nå på egne forglemmelser, enkeltepisoder med humørsvingninger og klossethet. Hun merker at hun også har begynt å se etter tegn til Huntingtons sykdom hos sin mor og hos sin eldre bror Johan (III:4). Hun synes at moren til tider kan virke rastløs og urolig med stadig bevegelse av bein og armer. Hun virker ellers velfungerende, men er kanskje ikke så sosialt aktiv som før.

Kari synes etter hvert at usikkerheten er en belastning, og at det alt i alt er det beste for henne selv å få vite om hun har anlegget for Huntingtons sykdom. Hun regner med at dette vil ha stor betydning for hennes fremtidige valg med hensyn til bl.a. arbeidssituasjon og familieplanlegging. Hun ønsker avklaring før en eventuell graviditet. Hun merker også at situasjonen virker inn på hennes samboer. Hun er usikker på hans reaksjon dersom det skulle vise seg at hun har arvet anlegget for Huntingtons sykdom. Hun ønsker foreløpig ikke å fortelle sin mor eller sine søsken om testingen.

Kari er usikker på hvordan den yngste broren (III:8), som er 18 år gammel, vil reagere dersom han får vite at han er risikoperson.

Hennes eldre bror Johan (III:4) henvendte seg også til avdelingen like etter han fikk høre om sin onkels sykdom, fordi han ønsket presymptomatisk testing. Han og hans kone opplevde nyheten om Huntingtons sykdom i slekten som et sjokk. Etter hvert har de fått motforestillinger mot testing, og er nå innstilt på å vente med testing av Johan til deres barn nærmer seg voksenalder.

Eksempel 3. Trygve (I:1, fig 3) er 69 år gammel og har Huntingtons sykdom. Det er flere kjente tilfeller av Huntingtons sykdom i hans mors slekt, og de fleste er blitt syke i 50 – 60-årsalderen. Trygve fikk fra 50 års alder tiltakende styringsvansker i armer og bein. Diagnosen Huntingtons sykdom ble stilt da han var 52 år gammel, og er senere bekreftet ved DNA-undersøkelse. Denne har vist at han har et moderat ekspandert huntingtinallel med 38 CAG-gjentakelser. Progredieringen har vært langsom, og han er for det meste selvhjulpent.

Trygves datter Åse (II:2) er 45 år gammel. Presymptomatisk testing for to år siden viste at hun har arvet sin fars sykdomsallel i en ekspandert form, med 41 CAG-gjentakelser. Hun har tatt imot tilbudet om nevrologisk undersøkelse, og ved kontrollundersøkelse nylig ble det notert enkelte koreatiske bevegelser.

Hennes eldste sønn fra et tidligere ekteskap, Petter (III:1), er 25 år gammel og frisk. Han vet at morens testresultat betyr at han selv og hans barn kan få Huntingtons sykdom. Han hadde en ett år gammel datter da han fikk vite om sin mors testresultat. Han har hittil vært innstilt på å leve så normalt som mulig med sin risiko og er høyst usikker på hvordan han og hans kone vil reagere dersom en eventuell test skulle vise at han har arvet anlegget for Huntingtons sykdom. Konen er nå gravid i åttende uke, og de har på ny begynt å vurdere testing. De har tidligere fått genetisk veiledning og har hørt om muligheten for tidligere start og alvorligere grad av Huntingtons sykdom når arveanlegget føres videre fra far. De vet også om muligheten for prenatal diagnostikk når den ene av foreldrene har arveanlegget.

De kommer etter hvert frem til at de ikke ønsker prenatal diagnostikk. Denne hadde kunnet vise om fosteret hadde arvet sykdomsgenet eller ikke.

Diskusjon

Eksempel 1 (fig 1)

Tilsynelatende sporadiske tilfeller av Huntingtons sykdom som hos Hans i dette eksemplet viser seg etter hvert oftest å ha en positiv slektsanamnese. Sykdommen kan virke sosialt stigmatiserende og nevnes ofte ikke overfor omgivelsene. Også innad i slekter kan det være lite åpenhet om sykdommen.

Sønnen Kåre er symptomfri og velfungerende i en alder av 47 år. Han er kommet over den alderen hvor hans affiserte familiemedlemmer er blitt syke. Han antar derfor at han har gjennomlevd en betydelig del av sin risikoperiode og at risikoen for ham er vesentlig redusert fra den opprinnelige på 50 %, og at hans barns risiko dermed er tilsvarende redusert. Han har for sin egen del vent seg til å leve som risikoperson, men ser det nå som en fordel for sine barn at han avklarer sin situasjon. Dersom han ikke

har arveanlegget selv, vil det innebære at hans barn ikke risikerer å få Huntingtons sykdom. Har han arveanlegget, vil hvert av hans tre barn få sin aprioririsiko økt til 50 %. Hvert av dem vil stå overfor et valg med hensyn til presymptomatisk testing.

Eksemplet illustrerer hvordan risikoen for at de enkelte familiemedlemmene har arvet genet, kan estimeres på grunnlag av slektskap og alder, og betydningen av å revurdere risikoen i lys av ny informasjon.

Vel voksne personer som i utgangspunktet hadde 50 % risiko for å arve mutasjonen i huntingtingenet, som fortsatt er friske og som er vordende besteforeldre, er sterkt representert blant de som ønsker presymptomatisk test.

Eksempel 2 (fig 2)

I denne familien kommer diagnosen Huntingtons sykdom uventet og får umiddelbart konsekvenser for en rekke personer. Ni nye risikopersoner inngår i slektstreet.

Den første krisepregede reaksjonen med vantrø og sjokk kan strekke seg over flere måneder eller lenger. Noen har et sterkt behov for snarlig informasjon og veiledning. Genetisk veiledning tilbys ved alle regionale medisinsk-genetiske avdelinger, også til risikopersoner som ikke har tatt endelig stilling til eventuell presymptomatisk testing. Rikshospitalets Senter for sjeldne sykdommer og syndromer tilbyr informasjon om Huntingtons sykdom til pasienter, pårørende og andre berørte. En meget vanlig første reaksjon er et utbredt ønske om snarlig testing. Etter hver avtegner det seg imidlertid ulike holdninger til testing, som avspeiler individuelle vurderinger og den enkeltes livssituasjon (sivilstatus, egne barn og alder).

Andre ønsker ikke å konfronteres med de mulige følger av den nye situasjonen for seg selv og sine nærmeste. Også for ektefellene kan meldingen innebære en markert endring av livssituasjonen, med mulighet for alvorlig sykdom hos ektefelle, barn og barnebarn.

Etiske problemer knyttet til situasjonen for risikopersoner med 25 % risiko er omtalt i de internasjonale retningslinjene. Kari har i utgangspunktet 25 % risiko for å ha arvet anlegget for Huntingtons sykdom. Dersom det viser seg at hun har arveanlegget, vil hun få vite at hennes mor, som selv ikke ønsker noen avklaring av sin genetiske status, også har arveanlegget og vil få Huntingtons sykdom. Da øker også risikoen for at hennes to brødre og den eldste brorens barn også kan ha arvet genet.

Eksempel 3 (fig 3)

Her omtales situasjonen til et ungt par. Mannen, Petter, 25 år gammel, er risikoperson for Huntingtons sykdom. Hans kone er gravid i 8. uke, og prenatal diagnostikk forutsetter en avklaring av hans status. Den presymptomatiske testingen vil måtte tilpasses de tidsfristene som gjelder for prenatal diagnostikk (rundt 10. svangerskapsuke for chorionbiopsi og 13. – 14. uke for amniocentese).

Mulige overveielser bak parets valg om å avstå fra presymptomatisk testing kan være:

- – Motforestillinger av etisk eller religiøs art kan være av betydning. Selve prøvetakingen innebærer en viss risiko for abort.
- – Dersom den presymptomatiske testen – utført under noe som kan oppleves som et tidspress – viser at Petter har arveanlegget for Huntingtons sykdom, vil påfølgende påvisning av arveanlegget også hos fosteret i praksis kunne bli etterfulgt av et svangerskapsavbrudd, dersom paret ønsker det. Disse hendelsene vil finne sted

innenfor et kort tidsrom, og vil i sum utgjøre en betydelig belastning for paret. Situasjonen vil oppleves som ytterligere traumatisk dersom et svangerskapsavbrudd utføres senere, etter prenatal diagnostikk ved amniocentese. Presymptomatisk testing under svangerskap bør unngås. Under veiledningssamtaler i forbindelse med Huntingtons sykdom nevnes merbelastningen ved presymptomatisk testing og fosterdiagnostikk.

- – Parets første barn har i utgangspunktet 25 % risiko for å få Huntingtons sykdom. Dersom det ved fosterdiagnostikk påvises at fosteret (IV:2) ikke har arvet anlegget, vil de to søsknene (IV:1 og IV:2) befinne seg i ulike situasjoner. Slik viten om egne symptomfrie barns ulike risiko kan oppleves som problematisk for foreldre. Dette forholdet nevnes derfor også under den genetiske veiledningen. Petter er altså i en annen situasjon enn sine to halvsøsken på morssiden som vil kunne gå gjennom presymptomatisk testing før de får barn. Dette vil kunne påvirke deres senere holdninger også til prenatal diagnostikk.
- – Egen oppfatning av sykdommens alvorlighetsgrad kan være av betydning. Paret kan i dette tilfellet legge vekt på at ingen av de affiserte i familien utviklet demens eller alvorlige personlighetsforandringer i ung alder. Debutalder, sykdomstegn og forløp kan imidlertid variere sterkt, også innen samme slekt.
- – Fremtidige behandlingsmuligheter kan påvirke avgjørelsen. Paret kan ha vurdert det som sannsynlig at det innen noen år vil finnes nye behandlingsmuligheter som vil kunne komme deres barn til gode, selv om muligheten for paternell antesispering kan redusere tiden som i så fall er til rådighet. Fremtidig behandlingsmulighet vil kunne få paret til å angre på et eventuelt svangerskapsavbrudd.

Konklusjon

Et formål med den genetiske veiledningen er å bistå risikopersoner for Huntingtons sykdom gjennom en ofte krevende personlig prosess og kompliserte avveininger rundt spørsmålet om presymptomatisk testing. Testpersonene trenger støtte i en følelsesmessig sårbar og ustabil situasjon, som ofte kulminerer i tiden rundt svarsamtalen. Opplysningen om egen genetisk status under svarsamtalen er irreversibel og oppleves av mange som et veiskille. Veiledningen skal bidra til at den enkelte klient forstår konsekvensene av et testresultat og er best mulig rustet til å leve med sin viten. Håndteringen av et testresultat overfor omgivelsene (livsledsager, barn, andre familiemedlemmer og arbeidssted) bør være nøye gjennomtenkt. Overgangen fra en tilværelse som risikoperson skjer gradvis, med avlæring av tilvante tanke-, valg- og atferdsmønstre. En strukturert oppfølging etter presymptomatisk testing vil bidra til å bedre den genetiske veiledningen for familier som er rammet av Huntingtons sykdom.

Så viktig som det tverrfaglige teams støtte enn er: Det skal *ikke* treffe valg for de veiledningssøkende. Oppgaven er å sette de veiledningssøkende i stand til å treffe egne valg på så velinformert grunnlag som mulig, og i full frivillighet.

LITTERATUR

1. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993; 72: 971 – 83.
2. Gusella JF, MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP. Molecular genetics of Huntington's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1157 – 63.
3. ACMG/ASHG statement. Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. The American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1243 – 7.
4. Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993; 4: 387 – 92.
5. Brinkman RR, Mezei MM, Theilmann J, Almqvist E, Hayden MR. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1202 – 10.
6. Berg K. DNA-undersøkelser i familier med Huntingtons chorea. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 815 – 7.
7. Norges offentlige utredninger. Mennesker og bioteknologi. Vedlegg 2. NOU 1991: 6. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1991: 162 – 70.
8. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. *Neurology* 1994; 44: 1533 – 6.
9. Lov av 5.8. 1994, nr. 56 om medisinsk bruk av bioteknologi.
10. Lawson K, Wiggins S, Green T, Adam S, Bloch M, Hayden MR. Adverse psychological events occurring in the first year after predictive testing for Huntington's disease. The Canadian Collaborative Study Predictive Testing. *J Med Genet* 1996; 33: 856 – 62.
11. Bunday S. Few psychological consequences of presymptomatic testing for Huntington disease. *Lancet* 1997; 349: 4.
12. Bird TD. Outrageous fortune: the risk of suicide in genetic testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1289 – 92.
13. Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden M. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1293 – 1304.

Publisert: 30. august 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

