



Tor Rosness (f. 1976) er assisterende medisinsk redaktør i Tidsskriftet og postdoktor ved Institutt for helse og samfunn ved Universitetet i Oslo.

Foto: Sivert Almvik

Frontotemporal demens rammer ofte unge mennesker. Kan denne snikende sykdommen forklares ut fra våre gener?

Skjebnen ligger ikke bare i genene

Nylig omtalte NRK en 38 år gammel mann som fikk diagnosen frontotemporal demens (1). Lenge skjønnte ikke kona at han var syk, fordi han fungerte på jobb og ikke var preget av dårlig hukommelse. Men han var endret – der han før likte svart, likte han plutselig hvitt, og han gikk fra å like krim til å se på Barne-TV. Og han sluttet å gå ut med venner.

De tidlige symptomene på demens kan være vanskelige å fange opp, særlig hos unge mennesker (2). Pasienter med frontotemporal demens kan oppleves som utakknemlige overfor pårørende og helsepersonell, fordi de ikke innser at de er syke og trenger hjelp. Mange som har en mor eller far med denne alvorlige sykdommen er også bekymret for at de selv vil få den.

Frontotemporal demens rammer 4–15 personer per 100 000 under 65 år (3) og regnes i dag som et sekkebegrep for flere ulike sykdommer (2). De vanligste symptomene er sviktende kognisjon og endret personlighet. Språkevnen kan bli affisert, med ulike grader og typer av afasi. Fordi symptomene kan være ulike og sammenfattede, er det ofte vanskelig og tidkrevende å stille diagnosen (4). Fenotypisk deles frontotemporal demens grovt inn i tre undergrupper: en atferdsvariant, en semantisk variant og en afasivariant (3). Andre undergrupper er også beskrevet. Symptomene ved ulike utgaver av sykdommen kan minne om endringene ved både psykiatriske lidelser, andre former for demens og neurologiske tilstander, blant annet amyotrofisk lateral sklerose.

Amyotrofisk lateral sklerose er en motornevro sykdom som finnes i to former – en arvelig og en sporadisk. Sykdomsbildet preges i hovedsak av tap av motorikk, men de siste årene er det blitt klart at mange av pasientene også har en rekke kognitive og atferdsmessige symptomer, som liten sykdomsinnsikt, irritabilitet og persevererende personlighet (5). Symptomene kan ligne på dem ved frontotemporal demens. I Gjerde & Tysnes' artikkel i dette nummer av Tidsskriftet (6) redegjøres det for kliniske og genetiske likheter mellom frontotemporal demens og amyotrofisk lateral sklerose. Spørsmålet er imidlertid om man ved en slik genetisk og klinisk sammenlikning oppnår en dypere felles forståelse av tilstandene. Kan et eventuelt felles genetisk grunnlag forklare sporadiske tilfeller av sykdommen? Nøkkelspørsmålet for klinikerne er når alt kommer til alt hvorvidt slike genetiske likheter er klinisk relevante.

For få år siden ble pasienter med frontotemporal demens grovt inndelt i grupper basert på en histopatologisk klassifikasjon med påvisning av proteinene tau eller ubikvitin. Det har vist seg at denne klassifikasjonen ikke er dekkende (7). Et annet protein, kalt FUS, ble senere ansett å være en fellesnevner for frontotemporal demens og amyotrofisk lateral sklerose, men sammenhengen er uklar (8). I 2011 ble det erkjent at en mutasjon i *C9ORF72*-genet var den mest vanlige genmutasjonen disse sykdommene hadde felles (9).

I Gjerde & Tysnes' artikkel skiller det ikke alltid klart mellom bruken av arvelige og sporadiske former. Det kan være fristende å tro at arvelige og sporadiske former av disse sykdommene har samme genetiske grunnlag. Det trenger ikke alltid være tilfellet, for her må man skille mellom korrelasjon og kausalitet. Det er åpenbart at det finnes genetiske *korrelasjoner* som gir predisponerte personer økt risiko for å utvikle amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens. Genmutasjoner på egen hånd er derimot med få unntak hovedårsaken til en demenssykdom, og det er ofte vanskelig å vise en klar kausal sammenheng mellom genfeil og sykdom. Det er nok å minne om at forskere mener mutasjoner i tre kjente gener forårsaker færre enn 1 % av alle tilfeller av Alzheimers sykdom (10).

Hvor mye forklarer så genene om forekomsten av frontotemporal demens? Her er meningene delte og resultatene sprikende. Noen studier viser at 10–20 % av pasientene med frontotemporal demens viser tegn på et autosomt dominant arvemønster med mutasjoner i kjente gener (3), men funnene er vanskelig å tolke. I en studie ble det vist at opptil 42 % av pasientene med frontotemporal demens har minst ett familiemedlem med samme tilstand, mens kun 10 % har et klart autosomt dominant arvemønster (11). Mange tilfeller vil derfor bli betraktet som sporadiske (8).

En genotype gir ikke nødvendigvis én spesifikk fenotype. Leger behandler pasienter – ikke gener. Selv om det finnes enkelte kliniske og genetiske fellestrekk mellom undergrupper av frontotemporal demens og amyotrofisk lateral sklerose, er det vanskelig å si hvilken klinisk relevans dette har. Barn og andre pårørende til pasienter med frontotemporal demens bør alltid få tilbud om samtale med lege eller annen fagperson om arveligheten ved sykdommen. Genetikens betydningen er fortsatt uklar (8).

Litteratur

1. Wilhelmsen KW, Moland A. – Han gikk fra å like krim til å se på barne-tv. www.nrk.no/telemark/mannen-fikk-demens-som-38-aring-1.11303261 [23.1.2014].
2. Rosness TA, Haugen PK, Engedal K. Når demens rammer unge. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 1194–7.
3. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. BMJ 2013; 347: f4827.
4. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011; 134: 2456–77.
5. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2007; 6: 994–1003.
6. Gjerde KV, Tysnes OB. Genetisk sammenheng mellom amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens. Tidsskr Nor Legeforen 2014; 134: 302–6.
7. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. Arch Neurol 2005; 62: 925–30.
8. Burrell JR, Hodges JR. From FUS to Fibs: what's new in frontotemporal dementia? J Alzheimers Dis 2010; 21: 349–60.
9. Rademakers R, Neumann M, Mackenzie IR. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. Nat Rev Neurol 2012; 8: 423–34.
10. Rongve A, Årslund D, Graff C. Alzheimers sykdom og genetik. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1449–52.
11. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. Neurology 2009; 73: 1451–6.