



Huntingtonova choroba

Václav Dostál

Neurologie

Pardubická krajská nemocnice



Huntingtonova choroba

- Neurodegenerativní onemocnění
- Neuronální ztráty ve striatu
- Chorea, kognitivní deficit
- Nástup ve středním věku
- Autosomálně dominantní onemocnění.



Patogeneze

- Ztráta tzv. středně velikých ostnitých neuronů ve striatu, které produkují GABA
- CT – MRI mozku – atrofie striata
- Hyperaktivita thalamokortikálních spojů - chorea
- Deficit acetylcholinu, deficit muskarinových receptů
- Deficit neuropeptidů – substance P, enkefalinu, dynorfinu.



Vývoj příznaků HD

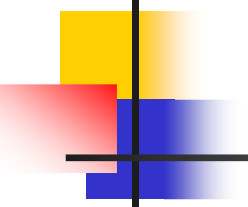
■ **Časné příznaky**

- Celkový neklid
- Poruchy chování /zanedbávání hygieny, svárliivost, změny osobnosti.../
- Úzkost, deprese
- Poruchy spánku

■ **Pozdější příznaky**

- vývoj mimovolních pohybů
- Chorea akrálně, poté generalizovaně
- Horší se při chůzi
- Zhoršení rovnováhy
- Vývoj demence
- Vývoj parkinsonského syndromu

United Huntington Disease Rating Scale

- 
-
- Sledovací pohyby oční – horizontální a vertikální
 - Sakadické pohyby oční – rychlost a iniciace
 - Dysartrie
 - Protruze jazyka
 - Dystonie – maximální intenzita na trupu a končetinách
 - Chorea- maximální intenzita
 - pull test – zvrácení trupu
 - Tapping prstů
 - Sevření ruky v pěst
 - Pronace a supinace
 - Rigidita horních končetin
 - Celková bradykinésa
 - Chůze – rozšíření baze, pomalost
 - Tandemová chůze – odchylky od osy



Psychiatrické příznaky

- Dysforie
- Změny chování /péče o zevnějšek, zájem o okolí, hobby apod./
- Ztráta energie, snížení zájmu.
- Podrážděnost
- Agresivita, násilnické chování
- Anxieta, deprese
- Zvýšené riziko TS
- Halucinace bludy
- Obsesivně- kompulsivní příznaky.
- Poruchy spánku
- Nezdrženlivé chování



Kognitivní deficit

- Zhoršená krátkodobá a střednědobá paměť
- Exekutivní dysfunkce
- Zhoršení pozornosti
- Zhoršení zrakově-prostorových funkcí
- Demence – subkortikální rysy, nevyvíjí se apraxie, agnosie, afazie.



Specifické rysy demence u HD

- Časný výskyt – první příznak
- 1/4 nosičů mutace bez motorických příznaků : zhoršená pracovní paměť, zpomalené exekutivní funkce, zhoršené plánování apod.
- Nemá vztah mezi nástupem kognitivního deficitu a velikostí CAG expanze



Další příznaky Huntingtonovy chroby

- Dysfagie, dysartrie
- Ztráta hmotnosti
- Cerebellární příznaky
- Epileptické záchvaty
- inkontinence

Genetika Huntingtonovy choroby



- Autosomálně dominantní onemocnění
- IT 15 – 4p 16.3
- Multiplikace tripletu CAG
- Norma – 9 – 27 tripletů
- Horní hranice normy – 27 – 35 tripletů
- Počet 36-39 tripletů – neúplná penetrance genu
- Počet 40 a více tripletů – jistá manifestace nemoci.



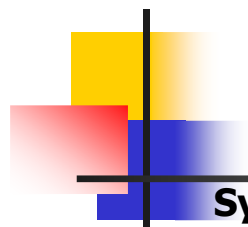
Genetické rysy HD

- Penetrance genu až v dospělém věku
- Homozygoti a heterozygoti mají stejný fenotyp
- Čím více tripletů, tím dříve nemoc propukne
- Anticipace přenosu při paternální hereditě – expanze tripletu při spermatogenezi
- Genový produkt – huntingtin
- Aberantní huntingtin obsahuje polyglutamin – apoptosa buněk



Další genetické mutace

- HDL1
- 20p12
- Prion protein
- Genová inserce
- 1 rodina
- Epi paroxysmy
- Cerebelární atrofie na MRI
- HDL2
- 16q24.3
- Junctophilin 3
- CAG-CTG expanze
- Jižní Afrika, Severní Afrika, Afroameričané
- V Evropě se nevyskytuje



Symptom	Juvenilní forma	Klasická forma	Pozdní forma
chorea	není	od časného stadia	od časného stadia
dystonie	není	od středního stadia	nepřítomna
Parkinsonský sy	akineticko-rigidní	od pozdního stadia	nepřítomen
Epi paroxysmy	od časného stadia	netypické	nepřítomny
Cerebellární sy	od časného stadia	netypické	nepřítomny
Afektivní poruchy	od časného stadia poději mizí	od časného stadia později mizí	nepřítomny
Demence	od časného stadia	od časného či středního stadia	nepřítomna
Psychosa	od časného stadia	Kterékoli stadium	netypická
Progrese	velmi rychlá	středně rychlá	pomalá
Heredita	většinou paternální	paternální i maternální	paternální i matern. někdy nezjištěna



Genetické testování

- Potvrzení klinicky manifestní choroby
- Presymptomatické stadium – vyšetření u osoby v riziku – potomek pacienta
- Prenatální testování – u párů, kde jeden z partnerů je nositel genu či osoba v riziku – amniocentéza, biopsie choriových klků.



Etické aspekty genetického testování

- Neprováděno u nezletilých
- Řada etických problémů u testování osob v riziku
- Protokolární postup genetického testování
- 10-12 týdnů – pohovory s genetikem, psychologem, neurologické vyšetření.



Terapie Huntingtonovy choroby

- Pouze symptomatická terapie
- Agonisté GABA, antagonisté NMDA receptorů – neúčinné
- Experimentálně – neurotrofní faktory, kmenové buňky, embryonální transplantace
- Léze pallida – neúčinné.



Symptomatická terapie

- Chorea – neuroleptika /tiaprid, sulpirid risperdal, olanzapin/.
- Parkinsonský syndrom – amantadin, L dopa neúčinná.
- Kachexie – vysokoenergetická strava, hydratace
- Deprese – SSRI, thymoprofylaktika /ne lithium/.
- Psychosa- neuroleptika
- Demence - není th, inhibitory cholinesterázy se zdají neúčinné



European Huntington Disease Network

- www.euro-hd.net
- Skupina pracovišť zabývajících se výzkumem a léčbou Huntingtonovy choroby
- Studie Registry – multicentrická neintervenční studie vytvářející evropský registr pacientů s Huntingtonovou chorobou



Registry

- Zahrnuje klinicky manifestní pacienty i osoby v riziku
- Demografické údaje
- Rodinná anamnéza
- UHDRS testování
- Genetické testování
- Údaje o recentní léčbě