

HUNTINGTONOVA CHOROBA A KOGNITÍVNA PORUCHA

doc. MUDr. Viera Kořínková, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN Bratislava

Huntingtonova choroba (HCh) je autozomálne dominantne dedičná choroba so 100% penetranciou. Má variabilnú expresivitu – genómový imprinting, t.j. funkčnosť génu závisí od pohlavia rodiča. Relatívne neskorší vek začiatku a miernejší priebeh je pri prenose od matky. Mutácia je na krátkom ramienku 4. chromozómu. Ide o multiplikáciu CAG (cytozín, adenín, guanín) tripletu. Lokus bol zmapovaný v r. 1983 a gén izolovaný v roku 1993. Produktom mutácie je exces glutamínových sekvencií: 46–62 (norma je 11–34), na ktoré sa viaže proteín huntingtín a pravdepodobne v dôsledku poruchy jeho funkcie dochádza k neurodegenerácii. Selektívne sú apoptózou postihnuté GABA-ergické neuróny v podkôrových štruktúrach (v striáte). Dochádza k poruche spojenia n. caudatus-prefrontálny kortex a k relatívnej prevahe excitačných neuromediátorov. Klinickými prejavmi týchto zmien sú poruchy kôrových funkcií a typické motorické poruchy. Napriek nápadnosti príznakov často dochádza k diagnostickým omylom.

Úvodom

HCh je stále predmetom záujmu klinikov aj výskumníkov. Nemá význam z hľadiska častosti výskytu, jej prevalencia je 1–1,2/10 000 obyvateľov. Manifestuje sa obvykle medzi 35–50 rokom života, len 1 % v prvej a 3 % v šiestej dekáde života. Zatiaľ ju nevieme liečiť, priebeh je plynulo progresívny, choroba končí letálne obvykle po 10–20 rokoch trvania (je známa variabilita progresie). Pozornosť sa venuje hlavne diagnostike. Častá je nesprávna diagnóza a s ňou súvisiace závažné zdravotné, sociálne aj forenzné dôsledky (1, 2). Je snaha zvýšiť vnímavosť psychiatrov, špecialistov, ku ktorým sa najpravdepodobnejšie pacienti dostanú. Prečo práve psychiatri? Preto, lebo v iničálnych štádiách choroby sú psychopatologické príznaky prítomné paralelne s typickými motorickými poruchami, a dokonca v 50 % prípadov im predchádzajú. Najčastejšie ide o povahové zmeny a zmeny správania (nepriehavé, rizikové správanie) a poruchy emotivity (poruchy vyšších citov, depresia, úzkosť, menej často hypománia). Príznaky sú nápadné, ľahko identifikované, ale často nesprávne diagnostikované ako porucha osobnosti alebo afektívne poruchy.

Poruchy kognitívnych funkcií nepatria k nápadným včasným príznakom. Nezistíme ich v bežnom kontakte ani v skríninových kognitívnych testoch. Vyžadujú cieľnú diagnostiku. Najčastejšie ide o poruchu exekutívnych funkcií (prefrontálna kôra), napr. chybné spracovanie informácií, plánovanie a riešenie problémov (3). Reč je relatívne zachovaná, aj keď čiastočne zjednodušená. Porucha pozornosti sa týka oscilácie a koncentrácie, kapacity pozornosti je relatívne dlho zachovaná. Podobne je to s pamäťou a učením. Relatívne je zachovaná vštiepivosť a staropamäť, poruchy sú v oblasti pracovnej a logickej pamäti ako aj v oblasti učenia.

Túto kazuistiku referujeme kvôli menej obvyklému veku manifestácie choroby, ako aj netypickým včasným príznakom, ktoré ovplyvnili začiatok diagnostiky a predstavovali problém pre diferenciálnu diagnostiku.

Vlastný prípad

Ide o 61-ročnú pacientku, ktorá bola preložená z internej na psychiatrickú kliniku (prvý kontakt s psychiatriou) kvôli nápadnostiam v správaní: cmúľala si palec, hrala sa s plyšovou hračkou. Tieto prejavy začali cca 1 mesiac pred príchodom do nemocnice.

Z anamnézy

Otec bol závislý od alkoholu, neliečený, zomrel na náhlu cievnu mozgovú príhodu (NCPM). Matka, mladšia sestra a deti pacientky sú zdravé. Pacientka ukončila strednú školu, pracovala ako úradníčka, od roku 2000 je v starobnom dôchodku. Je vydatá, ale s manželom nežije. Má 3 deti, býva s jedným synom, jedna dcéra študuje v zahraničí. Kontakty s rodinou sú zriedkavé.

V dospelosti zistená cholecystolitíza, hypercholesterolémia, steatóza a lipomatóza pečene, stav je kompenzovaný na diete. Má diagnostikovanú vertebrobazilárnu insuficienciu, aktuálne nemá ťažkosti, lieky neužíva. V roku 1999 bola hospitalizovaná na internej klinike pre susp. tortikolis (údajne po poštípaní kliešťom), podaný botulotoxín, ťažkosti sa zmiernili. Máva uroinfekty (dôvod aktuálnej hospitalizácie na internej klinike), je liečená antibiotikami.

Mala 3 pôrody, žiadne potraty ani prerušenia ťarchavosti. Menopauza od 50. roku veku, bez komplikácií.

Pije jednu kávu denne, v mladosti pila občas 1 pivo, teraz žiaden alkohol.

Lieky užíva len na odporúčenie lekára, systematicky žiadne. Nie je alergická.

Nemá ťažkosti s chuťou do jedla, spánkom, stolicou. Je občasný únik moča (cystokele).

Podľa údajov od syna: V časovej súvislosti s odchodom do dôchodku (r. 2000, dva roky pred terajšou hospitalizáciou) si všimol postupnú výraznú zmenu vo fungovaní v bežných domácich činnostiach. Bola bezradná, do jedla dávala neobvyklé prísady, prestala chodiť nakupovať, zanedbávala sa, začala si obhrýzať nechty.

V posledných mesiacoch pred hospitalizáciou ju začalo znepokojovať, že bežné zvuky (TV, rozhovor) by mohli niekoho vyrušovať, bála sa, že susedia si budú na ňu sťažovať. Zhasínala, mala obavy, že mŕňajú vefa elektriny. Sťahovala rolety, mala strach, že ju niekto zastrelí. Syn si myslel, že si nevie zvyknúť po odchode do dôchodku a že je často sama. Posledný mesiac pred hospitalizáciou sa začala správať nápadne detinsky: našla si plyšovú hračku, rozprávala sa s ňou, cmúľala si palec. Rodina si myslela, že má depresiu. Požiadali internistu, aby počas hospitalizácie na internej klinike sprostredkoval psychiatrické vyšetrenie. Po konziliárnom psychiatrickom vyšetrení bola pre podozrenie na organickú psychickú poruchu preložená na psychiatrickú kliniku.

Výsledky vyšetrení

Psychiatrické vyšetrenie

Boli prítomné prejavy **kognitívnej poruchy**: spomalené, nevýpravné myslenie, znížený úsudok, chápatosť, kritickosť, ojedinele poruchy pojmotvorby (amnestická afázia). Paranoidne-perzekučné a obavné bludy mali organické charakteristiky: boli menlivé a nesytemizované. Pozornosť globálne znížená. Porucha retencie a výbavnosti novopamäti. **Relatívne zachované** bola orientácia (až na situáciu) a vštiepivosť pamäti a všeobecná informovanosť.

Z nekognitivních příznaků byla v popředí snížená psychomotorika, mimovolné sňahy a pohyby šije, ramenných pletenců (víac vľavo), úbytok vyšších citov, striedavo tupo euforická a úzkostná nálada, nemotivovaná a pomerne ľahko odkloniteľná. V správaní boli neprílehlavosti (detinskosť, „oralita“, kontrolujúce správanie), sociálna stiahnutosť, znížená sebestačnosť.

Išlo o obraz **organickej psychickej poruchy** stredne ťažkého stupňa s kognitívnu a nekognitívnu zložkou (susp. lokalizatórny frontálny organický psychosyndróm)

Psychologické vyšetrenie

V ROR bola znížená schopnosť syntézy, znížené vedomie výkladu. Vo Wechslerovom teste pamäti (WMS) bol znížený výkon do pásma subnormy, kolísavý výkon, porucha logickej pamäti a výrazne zhoršená schopnosť učenia. Neboli zistené poruchy asociácií, bola zachovaná bežná informovanosť.

Išlo o **pravdepodobný organický pôvod poruchy**.

Telesné a laboratórne vyšetrenia

V neurologickom vyšetrení sme zistili mimovolné pohyby a dystónie v oblasti šije a ramenného pletenca a patologické axiálne reflexy.

V základných laboratórnych vyšetreniach bola zistená mierne zvýšená sedimentácia, zvýšené hodnoty cholesterolu, kyseliny močovej a bakteriúria.

Diferenciálna diagnostika

Ďalšie vyšetrenia boli zamerané na **profil a závažnosť organickej psychickej poruchy** a na možný **pôvod motorickej poruchy a organickej psychickej poruchy**.

Dopĺňujúce **psychologické** vyšetrenie zamerané na frontotemporálne funkcie – ACE/MMSE (4) potvrdilo, že porucha je skôr na úrovni vyšších syntetizujúcich a plánovacích frontotemporálnych funkcií. Celkové skóre Mini Mental State Examination – MMSE (28b) bolo v norme. Index VL/OM sa blížil k hodnotám poukazujúcim na frontotemporálne poškodenie.

EEG: bol hranične patologický záznam s pomalými vlnami bez patologických grafoelementov.

Na natívnom snímku komputerovej tomografie (CT) bola zistená symetrická bilaterálna frontotemporálna atrofia.

Začiatok poruchy pred 60. rokom života, pomerne rýchla progresia poruchy prevažne frontotemporálnych funkcií poukazovala na možný **degeneratívny** pôvod choroby (napr. incip. frontotemporálna demencia, niektorá z presenilných demencií).

Motorická porucha a nápadné zmeny povahy a správania poukazovali na Huntingtonovu chorobu.

Anamnestický údaj o časovej súvislosti motorickej poruchy s poštípaním kliešťom poukazovali na možnú neuroboreliózu.

Menej pravdepodobný bol iný zápalový, metabolický, endokrinný, paraneoplastický pôvod choroby. Tieto možnosti, ako aj neuroborelióza boli pomocnými laboratórnymi a prístrojovými vyšetreniami vylúčené.

Vyšetrenia kľúčové pre nozologickú diagnózu

CT vyšetrenie s kontrastom: nález asymetrického rozšírenia frontálneho rohu vľavo poukazoval na pravdepodobnú atrofiu n. caudatus (susp. Huntingtonova choroba)

Nukleárna magnetická rezonancia (NMR) vyšetrenie potvrdilo nález CT s kontrastom

Genetické vyšetrenie: DNA analýza potvrdila Huntingtonovu chorobu

Liečba / iné opatrenia, ďalší priebeh

Farmakoterapia: malé dávky haloperidolu (do 1mg/deň) zmiernili motorickú poruchu aj psychotické príznaky. Liečba kognitívom (rivastigmínom) bola ukončená pre cholinomimetické nežiaduce účinky (hnačky, inkontinenciu moča, nespavosť a excitáciu).

metické nežiaduce účinky (hnačky, inkontinenciu moča, nespavosť a excitáciu).

Pacientka bola prepustená do ambulantnej starostlivosti. Dochádza na tréning psychických funkcií do špecializovaného zariadenia, má zachovanú sebaobslužnosť, s menšou asistenciou vykonáva väčšinu činností v domácnosti.

Bol prevedený pohovor s deťmi, odporúčané genetické vyšetrenie vrátane DNK zatiaľ odmietli.

Zhrnutie

Dôvodov **dlhej latencie začiatku diagnostiky** bolo pravdepodobne niekoľko. K prvým príznakom patrila porucha komplexných kognitívnych funkcií, ktorá v ďalšom priebehu už neprogredovala a pacientka si subjektívne na poruchu nesťažovala. K neskorším psychotickým poruchám bola nekritická. Rozpoznanie tejto poruchy príbuznými sťažovala negatívna psychiatrická anamnéza u pacientky, časová súvislosť prvých ťažkostí s odchodom do dôchodku. Významné bolo obmedzenie poruchy na redukciu komplexných činností. Informovanosť, orientácia a staropamäť boli zachované. Svoj podiel mal iste aj sporadický kontakt detí s pacientkou.

Diferenciálnu diagnostiku nám sťažilo chýbanie pozitívnej rodinnej anamnézy, neskorý vek manifestácie príznakov, údaj o časovej súvislosti motorickej poruchy s poštípaním kliešťom. K ďalším faktorom patrila rýchla progresia psychopatologických príznakov v porovnaní s mierne vyjadrenou motorickou poruchou. Včasné príznaky poruchy komplexných kognitívnych funkcií a vek začiatku poukazovali skôr na začínajúcu frontotemporálnu demenciu.

Až psychotické príznaky, nápadnosti v správaní pri relatívne malej progresii kognitívnej poruchy a motorické príznaky indikovali pravdepodobnú Huntingtonovu chorobu.

Literatúra

1. Imříšková A, Kvasnicová M, Hlušeková A. Klinické a genetické aspekty Huntingtonovej choroby. *Psychiatria*, 1998; 5 (2): 94–96.
2. Leblová G. Nerozpoznaná Huntingtonova choroba v psychiatrické péči. *Psychiatria pre prax*. 2004; 1, (1): 34.
3. Lezak MD. Theory and practice of neuropsychological assesement. In: Lezak MD (Ed): *Neuropsychological Assesement*, Third Edition. Oxford University Press, 1995; 231–237: 1026s.
4. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, et al. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 2000; 55: 1613–1620.