

Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci

doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, UK v Praze, 1. LF a VFN v Praze

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s výskytem cca 1 : 10–15 000. Podstatou mutace je zmnožení (expanze) počtu CAG tripletů v prvním exonu. Při 40 a více tripletech jedinec onemocní HN. Typický věk nástupu prvních příznaků u klasické – adultní formy HN je mezi 35. – 50. rokem věku. Podstatně vzácněji (cca 5 % všech případů) se HN manifestuje v dětském či adolescentním věku (juvenilní forma HN – JHN – arbitrárně definována jako nemoc s počátkem klinické manifestace do 20. roku věku). Tato forma nemoci vzniká obvykle, přesahuje-li počet CAG tripletů 60 repeticí. Jako první se často objevují poruchy intelektu. Typický počáteční projev JHN bývá selhávání, nezvládání školních aktivit, především v důsledku kombinace kognitivní poruchy s motorickým zpomalením, dyskoordinací pohybu a poruchou volní hybnosti. Typické jsou také poruchy chování: nejčastěji výbuchy zlosti, agresivita, antisociální projevy a obsedantně-kompulzivní rysy. Nejcharakterističtějšími projevy JHN jsou hypokineze, rigidita a dystonie, doprovázené rychle progredující poruchou stability a chůze. Chorea obvykle chybí. Poměrně časně nastupuje i dysartrie, v pozdějších stadiích progredující až do stadia mutismu, a dysfagie. JHN bývá někdy nazývána jako tzv. primární Westphalova varianta HN. Dalším poměrně častým projevem u JHN jsou epileptické záchvaty. Již od středních stadií choroby se konstantně objevuje kachektizace. Doposud neexistují žádné standardy či jednotná doporučení pro terapeutické postupy JHN. Neexistují ani žádné farmakologické studie ověřující symptomatické efekty léčiv, splňující nároky tzv. evidence-based medicine, vše je léčba off-label. V článku jsou popsány používané terapeutické možnosti u jednotlivých projevů JHN.

Klíčová slova: Huntingtonova nemoc, juvenilní forma, Westphalova varianta, CAG triplet.

Juvenile form of Huntington's disease

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant hereditary neurodegenerative disease with an incidence of approximately 1:10-15000. The mutation involves an expansion of CAG triplets in the first exon. An individual develops HD when the number of triplets is 40 or more. A typical age of onset of initial symptoms in classic, adult-onset HD is between 35 and 50 years of age. Much more rarely (approximately 5% of all cases), HD develops in child or adolescent age (juvenile form of HD /JHD/, arbitrarily defined as a disease with the onset of clinical manifestations by 20 years of age). This form of disease usually occurs when the number of CAG triplet repeats exceeds 60. Intellectual impairment often occurs first. A typical initial manifestation of JHD is failure to cope with academic demands, particularly due to a combination of cognitive disorder with motor slowing, discoordination of movement and voluntary movement disorder. Also typical are conduct disorders: most commonly temper tantrums, aggressiveness, antisocial behaviour and obsessive-compulsive features. JHD is most typically characterized by hypokinesia, rigidity, and dystonia, accompanied by rapidly progressive stability and gait disturbances. Chorea is usually absent. A relatively early occurrence is dysarthria, which may progress to mutism in the later stages, and dysphagia. JHD is sometimes referred to as primary Westphal variant HD. Another relatively common manifestation in JHD is epileptic seizures. Cachexia constantly occurs as early as the middle stages of the disease. To date, there have been no standards or uniform recommendations for therapeutic management in JHD. There are no pharmacological studies investigating symptomatic effects of drugs that would meet the requirements of evidence-based medicine; everything is off-label treatment. The article describes the therapeutic options used in individual manifestations of JHD.

Key words: Huntington's disease, juvenile form, Westphal variant, CAG triplet.

Neurol. praxi 2012; 13(3): 131–134

Zkratky

CAG – cytosin adenin guanin

HN – Huntingtonova nemoc

JHN – juvenilní forma Huntingtonovy nemoci

Úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s výskytem cca 1 : 10–15 000 (Al-Jader et al., 2001). HN je neléčitelné onemocnění s fatálním průběhem. Hlavními klinickými projevy jsou hybné symptomy (především choreatické dyskineze a poruchy volní hybnosti), dále progredující kognitivní deteriorace a různé další psychické změny, především poruchy chování, afektivní symptomy.

HN vzniká na podkladu mutace genu kódujícího protein huntingtin na krátkém raménku 4. chromozomu (4p16.3) (The Huntington's disease research collaborative group 1993). Podstatou mutace je zmnožení (expanze) počtu CAG tripletů v prvním exonu. Mutace vede ke zmnožení polyglutaminové sekvence v proteinu. Při 40 a více tripletech se nemoc vždy klinicky manifestuje (pokud se daný jedinec dožije věku projevů nemoci). Čím více je CAG tripletů přítomno, tím dříve se nemoc začne klinicky projevovat (Snell et al., 1993; MacMillan et al., 1993; Andrew et al., 1993). Tato závislost platí především pro osoby s velkým (nad 60) počtem tripletů. Počet CAG tripletů ale není jediný faktor rozhodující o věku klinického

počátku HN, určuje asi 70 % variability (Langbehn et al., 2009). Další faktory, nazývané v angličtině „onset modifiers“, genetické i environmentální, nejsou ještě podrobně prozkoumány.

S velkým počtem CAG tripletů se setkáváme více u osob (cca v 80–90 %) s paternálním typem přenosu (tedy když se mutace přenáší na potomka od postiženého otce). K expanzi CAG tripletů dochází totiž často v průběhu spermatogeneze. Je však možné, že existuje nějaký jiný, zatím neznámý mechanismus související s pohlavím předka a snad i pohlavím embrya potomka (Telenius et al., 1993; Trottier et al., 1994; Kremer et al., 1995; Leeflang et al., 1995; Kovtun et al., 2004).

Typický věk nástupu prvních příznaků u klasické – adultní formy HN je mezi 35.–50. rokem věku, obě pohlaví jsou postižena stejně. Průměrná doba přežití je zhruba 15–20 let.

Podstatně vzácněji (cca 5 % všech případů) se HN manifestuje v dětském či adolescentním věku (juvenilní forma HN – JHN – arbitrárně definována jako nemoc s počátkem klinické manifestace do 20. roku věku). Tato forma nemoci vzniká obvykle, přesahuje-li počet CAG tripletů 60 repetací. Nejvyšší zatím detekovaný počet tripletů byl 250 repetací (Nance, 1999). Existují však i případy juvenilní formy s relativně nízkým počtem CAG tripletů, obvykle se vyskytujících u klasické formy nemoci, kde časný nástup je zřejmě způsoben nepříznivou kombinací doposud neznámých přidatných faktorů ovlivňujících nástup.

Poměrně vzácná (cca 5 %) bývá také forma HN s pozdním počátkem, tedy s prvními projevy po 60. roku věku.

Z hlediska neuropatologického se JHN nijak neliší od adultní formy: těžká atrofie striata, frontálních laloků a kortexu jsou hlavními projevy.

Klinické projevy juvenilní formy Huntingtonovy nemoci

Jak již bylo řečeno, JHN začíná před 20. rokem věku a vzniká u cca 5 % všech případů HN (Rasmussen, 2000). Asi v 1–2 % všech případů dochází k manifestaci před 10. rokem věku a velmi vzácně dokonce v předškolním věku.

Nemocné děti či adolescenti se svými projevy od klasické formy HN obvykle zcela liší. Pokud bychom pozorovali postižené dítě vedle jeho nemocného dospělého předka, nebyli bychom schopni podle zevních projevů říci, že se jedná o stejné onemocnění.

Počátek JHN může být velmi různorodý, což souvisí mimo jiné i s faktem, že nemoc se manifestuje ve vyvíjejícím se mozku. Proto diagnostika JHN v absenci pozitivní rodinné anamnézy bývá obtížná.

Přechod od subklinických projevů detekovatelných pouze specifickými metodami (např. neuropsychologické testování, testování reakčních časů) do stadia zřetelné klinické manifestace zachytitelné objektivním vyšetřením, pozorováním a rozhovorem (tzv. fenokonverze) je velmi nezřetelný, časově špatně ohraničitelný a působící velké obtíže při pokusech o exaktní stanovení věku počátku choroby. První projevy mohou být jak hybné, tak kognitivní či behaviorální. Sieslingova studie (Siesling et al., 1997) našla poruchy chování jako iniciální projev v 70 % všech případů, motorické v 48 % a kognitivní v 27 %. Obdobné výsledky zjistila i Ribaiova studie (Ribai et al., 2007).

Klinických studií zabývajících se symptomatikou JHN a její dynamikou je doposud málo a systematická data chybí. Délka přežití JHN bývá kratší než u klasické formy, cca 10 let od prvních projevů (Rasmussen, 2000; Nance, 2001; Ribai, 2007), některé studie však neprokazují výraznější zkrácenou dobu přežití ve srovnání s klasickou formou nemoci (Foroud et al., 1999).

Psychopatologické projevy JHN

Jako první se často objevují poruchy intelektu. Typický počáteční projev JHN bývá selhávání, nezvládání školních aktivit, především v důsledku kombinace kognitivní poruchy (v raném věku se objevuje mentální retardace, u starších dětí již kognitivní deteriorace) s motorickým zpomalením, dyskoordinací pohybu a poruchou volní hybnosti.

Typické jsou také poruchy chování: nejčastěji výbuchy zlosti, agresivita, antisociální projevy a obsedantně-kompulzivní rysy. Častým, avšak špatně diagnostikovatelným projevem jsou i deprese. Psychotické projevy jsou méně časté, nicméně u JHN se objevují více než u adultní formy.

Hybné a další tělesné projevy JHN

Motorické symptomy jsou hlavní odlišností mezi klinickým obrazem JHN a adultní formou. Nejcharakterističtější projevy JHN jsou hypokineze, rigidita a dystonie, doprovázené rychle progredující poruchou stability a chůze. Ve středních stadiích bývá patrný třes hlavy a horní poloviny trupu, akční kinetický a posturální třes horních končetin a občasné trupové myoklonus. U JHN se mohou vyskytovat i nutkavé, tikové pohyby. V neurologickém vyšetření se objevují také poměrně často projevy postižení pyramidových drah, obvykle se jedná o zvýšené reflexy a přítomnost pyramidových jevů iritačních, parézy se nevyskytují.

Poměrně časně nastupuje i dysartrie, v pozdějších stadiích progredující až do stadia mutismu, a dysfagie, někdy doprovázena slinotokem. Dysfagie bývá zdrojem dušení, kašláním, postprandiálního vomitu a aspiračních pneumonií.

JHN se tedy projevuje nejčastěji jako rychle progredující a invalidizující atypický parkinsonský syndrom v kombinaci s různorodou psychopatologií. Tuto formu nazýváme někdy jako tzv. primární Westphalovu variantu HN, na rozdíl od sekundární Westphalovy varianty, což je pozdní stadium adultní formy HN, kdy již vymizely dyskineze a nemocný není schopen volných motorických aktivit a nastoupila rigidita s akinezií.

Sdružená pohledová obrna je dalším poměrně často se vyskytujícím příznakem. Objevuje

se obvykle až ve středních stadiích JHN, vázanou zde jak vertikální, tak horizontální pohyby a v těžkých případech jsou oči strnule upřeny dopředu a při pokusu o pohled do strany se pohybuje celá hlava.

Typické choreatické dyskineze se u JHN mohou také objevit, obvykle však chybí či nejsou dominující klinickému obrazu. Pokud jsou přítomny, objevují se u těch nemocných, kdy JHN začala v adolescenci, u počátku do 10 let věku jsou naprostou raritou.

Dalším projevem u JHN jsou epileptické záchvaty – vyskytují se až v 40 % všech případů JHN (Siesling et al., 1997; Rasmussen et al., 2000). Mohou být jak generalizované (často tonicko-klonického rázu), tak fokální a jsou popsány i případy klinického obrazu progresivní myoklonické epilepsie.

Již od středních stadií choroby se konstantně objevuje kachektizace. Kachexie je velmi závažným a prognosticky nepříznivým znamením. Nemusí být spojena s nápadným úbytkem chuti k jídlu a problémy s běžným příjmem potravy. Váhový úbytek nelze uspokojivě vysvětlit a neodpovídá tíži dyskinezi. Předpokládá se účast degenerace laterálních jader hypotalamu s následnou potřebou hyperkalorického příjmu, cca 5 000–6 000 Kcal/den. Rozvoj ztráty tělesné hmotnosti je vždy alarmující příznak, kterému je nutno pokusit se čelit.

Pokročilá stadia JHN jsou charakterizována opakovanými pády se zraněním, což vede společně s postupnou ztrátou aktivní hybnosti a dystonickými posturami k imobilizaci, objevuje se těžká kachexie s dysfagií, což vede k zavedení perkutánní gastrostomie a objevuje se totální mutismus. Přibývají závažné komplikace (pneumonie, dekubity) a nemocný umírá v marantickém stavu.

Terapeutické možnosti u psychopatologických projevů

Kauzální, neurorestorativní či neuroprotektivní terapie Huntingtonovy nemoci v současnosti neexistuje.

Doposud neexistují ani žádné standardy či jednotná doporučení pro symptomatické terapeutické postupy u JHN. Bohužel neexistují ani žádné farmakologické studie ověřující symptomatické efekty léčiv, splňující nároky tzv. evidence-based medicine. Kvalitní komplexní péči umožňují pouze specializované multioborové týmy pracující s celou rodinou a zabývající se i psychosociálními aspekty.

Agresivita a iritabilita je často namířena jen vůči nejbližším rodinným příslušníkům, nikoli však v prostředí veřejném či nemocničním.

Agresivitu v akutním stadiu tlumíme benzo-diazepiny, někdy se nevyhneme ani antipsychotikům. Poté však upřednostňujeme atypická antipsychotika, např. risperidon, obvykle do dávky 2–5 mg/den (počáteční dávka bývá 0,5 mg ve večerní dávce, vhodné je pomalu stoupat). Je možné použít i quetiapin, olanzapin či aripiprazol. U dětí s JHN neexistují žádná systematická data o jejich použití, ani o dávkách, vše je léčba off-label. U antipsychotik i u dalších léčiv u JHN platí pravidlo „start low, dose slow“.

Jako prevenci iritability a agresivních stavů (a samozřejmě u depresivních stavů) lze doporučit dlouhodobé podávání antidepresiv z řady selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (např. sertralin v dávkách do 150 mg/den), případně antikonvulziv (nap. valproát, do cca 1 000 mg/den). Ani zde však u JHN neexistují žádné studie. U nemocných lze pozorovat výraznou odpovídavost na léčbu, ale také častější výskyt vedlejších příznaků terapie (zejména agitace, akatázie a delirantní stavy). Jako iniciační dávku antidepresiva je proto vhodné použít polovinu doporučené běžné denní dávky.

Pacienti si často stěžují na úzkost hraničící s panikou. Při terapii akutních úzkostných stavů lze využít po přechodnou dobu krátkodobě působící benzodiazepiny. Jde-li o chronické stavy, jsou opět lékem volby antidepresiva typu SSRI.

Mimo anxiety jsou u nemocných přítomny často i obsese a kompulze, případně perseverace (chorobné lpění na určité představě, opakování slov, gest či pohybů). V terapii je dosahováno dobrého efektu klomipraminem (často je nutno stoupat do maximálních doporučených dávek) či antidepresivy typu SSRI.

Psychotické stavy jsou indikací k okamžitému zahájení terapie antipsychotiky. Sedativní účinek antipsychotik nastupuje poměrně s krátkým časovým odstupem, nicméně vlastní antipsychotický účinek se objevuje s latencí až několika týdnů. Použití klasických antipsychotik je spojeno s řadou nevýhod, především prohlubují některé motorické příznaky JHN: zhoršují hypokinezi a rigiditu, negativně ovlivňují stabilitu chůze, působí potíže s polykáním a svým anticholinergním působením prohlubují narušení kognitivních funkcí. Na místě je také upozornit, že bychom je neměli použít u apatických nemocných, neboť mohou apatické projevy výrazně prohloubit. Léčbou volby jsou tedy opět výše uvedená atypická antipsychotika.

Na kognitivní poruchu bohužel neexistuje žádná účinná terapie.

Terapeutické možnosti u hybných a dalších tělesných projevů

Terapie dystonických dyskinezií je velmi obtížná. Lze použít amantadin sulfát (PK Merz). Je vhodné nasazovat jej od 50 mg denně a stoupat maximálně do 400–500 mg denně, rozděleně do ranní a polední dávky. Večerní dávka může provokovat insomnii.

K ovlivnění rigidity a akineze lze vyzkoušet opět amantadin. L-DOPA a agonisté dopaminu jsou obvykle méně účinné, mohou také provokovat psychotický stav. Občas však s L-DOPA dosáhneme zřetelného, byť přechodného efektu. Je nutno opatrně stoupat a do dávek okolo 1 000 mg/den. S agonisty dopaminu nemáme zkušenosti.

Pokud nemocný užívá antipsychotika, jejich vysazení může dystonické i parkinsonské projevy zmírnit. Otázkou však je, z jaké indikace byly nasazeny (u JHN většinou pro poruchy chování či psychotické stavy) a zda je možné je vysadit. I z těchto důvodů je nutné preferovat atypické antipsychotikum s minimem vedlejších účinků, pokud je nutné antipsychotikum vůbec nasadit.

Poruchy chůze obvykle vzdorují všem terapeutickým snahám. Pokud je jejich podkladem hypokineze a rigidita či dystonie, lze vyzkoušet amantadin. Pokud je přítomna výrazná nespecifická instabilita či palloocerebellární syndrom, nelze medikamentózně pomoci. Poté mají omezený význam chodítka, madla, později invalidní vozík.

Především v iniciačních stádiích JHN má velký význam fyzioterapie, především protahovací cviky, nácvik a udržování chůzových mechanismů a jemné, akrální činnosti. Ergoterapie má význam pro prodloužení schopnosti základních denních aktivit. V pokročilých stavech jde především o prevenci dekubitů, udržení vitální kapacity plic na únosné úrovni a prevenci kontraktur. Jednotná doporučení či standardy neexistují, u JHN schází jakékoliv systematické zkušenosti.

Jako prevenci kachexie je třeba podávat vysokokalorickou stravu, až 5 000–6 000 kalorií denně. Velmi často používáme speciální nutriční přípravky v rámci tzv. sippingu (upíjení po doušcích firemně vyráběných hyperkalorických tekutin, většinou o konzistenci tekutého jogurtu). Je vhodné jídlo rozdělit do více menších dávek v průběhu dne. Dysfagii někdy přechodně příznivě ovlivní podávání malých dávek prokinetik (metoklopramid či domperidon v běžných dávkách). Nejlépe se nemocným polyká konzistence tekutého jogurtu. Existují specifické reha-

bilitační postupy zlepšující žvýkání a polykání, kterým se pacient i pečovatelé mohou snadno naučit, zejména při výskytu prvních obtíží, kdy kognitivní stav nemocného je relativně dobrý. Nejsou-li tato opatření dostatečná, zvažujeme i perkutánní gastrostomii.

Závěr

JHN je nejtragičtější formou fatální a neúprosně progredující Huntingtonovy nemoci. Autor tohoto článku se doposud nesetkal s bolestnějším pohledem, než je na umírající dítě či mladého člověka s JHN, neschopné příjmu potravy, komunikace a jakékoliv aktivní hybnosti, v náručí své matky. Nezbyvá než doufat, že budoucnost přinese takový typ léčby, jež sejme z rodin dědičné prokletí této choroby. Snad bude takovouto pomocí jedna z technik tzv. gene silencing (Sah et al., 2011). Tyto techniky umožňují omezit či potlačit selektivně tvorbu proteinů, které se tvoří z daných genů (mutací). Existují techniky na úrovni ovlivnění transkripce (přepis genu do messengerové DNA) či na úrovni ovlivnění translace (přepis z messengerové DNA a dále a do tvorby daného proteinu). Podrobnější informace o této formě Huntingtonovy nemoci lze nalézt především v recentní monografii Olivera Quarella (Quarell et al., 2009)

Literatura

1. Al-Jader LN, Harper PS, Krawczak M, Palmer SR. The frequency of inherited disorders database: prevalence of Huntington disease. *Community Genet* 2001; 4: 148–157.
2. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilman J, Adam S, Starr E, Squitieri F, Lin B, Kalchman MA, Graham MA, Graham RK, Hayden MR. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nature Genet* 1993; 4: 398–403.
3. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66: 52–56.
4. Kovtun IV, Welch G, Guthrie HD, Hafner KL, McMurray CT. CAG repeat lengths in X- and Y-bearing sperm indicate that gender bias during transmission of Huntington's disease gene is determined in the embryo. *J Biol Chem* 2004; 279: 9389–9391.
5. Kremer B, Almquist E, Theilman J, Telenius H, Zeisler J, Squitieri F, Lin B, Bassett A, Almgvist E, Bird TD, Hayden MR. A world-wide study of the Huntington's disease mutation. *N Engl J Med* 1994; 30: 1401–1406.
6. Kremer B, Almquist E, Theilman J, Spence N, Telenius H, Goldberg YP, Hayden MR. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 343–350.
7. Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS. and the PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): A review and validation study of statistical approaches. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010; 153B(2): 397–408.
8. Leeflang EP, Zhang L, Tavaré S, Hubert R, Srinidhi J, Mac Donald ME, Myers RH, de Young M, Wexler NS, Gusella JF.

Single sperm analysis of the trinucleotide repeats in the Huntington's disease gene: quantification of the mutation frequency spectrum. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1519–1526.

9. MacMillan JC, Snell RG, Tyler A, Houlihan GD, Fenton I, Cheadle JP, Lozaru LP, Shaw DJ, Harper PS. Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet* 1993; 342: 954–958.

10. Nance MA, Mathias-Hagen V, Brenningstall G, Wick MJ, McGlennen RC. Analysis of a very large trinucleotide repeat in a patient with juvenile Huntington's disease. *Neurology* 1999; 52: 392–394.

11. Nance MA, Myers RH. Juvenile onset Huntington's disease-clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 153–157.

12. Rasmussen A, Macias R, Yescas P, Ochoa A, Davila G, Alonso E. Huntington disease in children: genotype-phenotype correlation. *Neuropediatrics* 2000; 31: 190–194.

13. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, Legout A, Dodé C, Brice A, Dürr A. Psychiatric

and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol* 2007; 64: 813–819.

14. Sah DW, Aronin N. Oligonucleotide therapeutic approaches for Huntington disease. *J Clin Invest* 2011; 121(2): 500–507. doi: 10.1172/JCI45130. Epub 2011 Feb 1.

15. Snell RG, Macmillan JC, Cheadle JP, Fenton I, Lozaru LP, Davies P, Mac Donald ME, Gusella JF, Harper PS, Shaw DJ. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nature Genet* 1993; 4: 393–397.

16. Kremer B, Squitieri F, Telenius H, Andrew SE, Theilmann J, Spence N, Goldberg YP, Hayden MR. Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence on (CAG) n repeat length is the sex of the affected parent. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1535–1540.

17. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 2: 971–983.

18. Trottier Y, Biancalana V, Mandel JL. Instability of CAG repeats in Huntington's disease: relation to parental transmission and age of onset. *J Med Genet* 1994; 31: 377–382.

19. Quarrell OWJ, Brewer HM, Squitieri F, Barker RA, Nance MA, Landwehrmeyer B. Juvenile Huntington's disease. Oxford University Press; 2009.

Článek doručen redakci: 10. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2012

doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Neurologická klinika a Centrum
klinických neurověd, UK v Praze,
1. LF a VFN

Kateřinská 30, 120 00 Praha
jan1roth2@gmail.com

