

Klasická forma Huntingtonovy nemoci manifestovaná asymetrickým parkinsonským syndromem s rigiditou odpovídající na levodopu

MUDr. Věra Zelená, Mgr. Zuzana Fanfrdlová, doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Huntingtonova nemoc je dědičné neurodegenerativní onemocnění postihující primárně neurony striata, projevující se většinou v dospělém věku kombinací neurologických a psychiatrických symptomů, nejtypičtěji choreatickými hyperkinezemi a rozvojem demence. Představujeme případ pacientky s Huntingtonovou nemocí probíhající pod obrazem multisystémové atrofie (MSA) s až pozdním výskytem chorey. Narozdíl od typického obrazu MSA byla patrna asymetrie projevů parkinsonského syndromu a odpověď na levodopu.

Klíčová slova: Huntingtonova nemoc, parkinsonský syndrom, „MSA-like“ forma, rigidita, levodopa.

Classic form of Huntington's disease manifested by asymmetric Parkinson's syndrome with rigidity responding to levodopa

Huntington's disease is a hereditary neurodegenerative disease primarily affecting striatal neurons, manifested mostly in adulthood by a combination of neurological and psychiatric symptoms, most typically by choreatic hyperkinesias and development of dementia. We report a case of a female patient with Huntington's disease presenting as multisystem atrophy (MSA) with delayed manifestation of chorea. Unlike a typical MSA presentation, asymmetry in manifestations of Parkinson's syndrome and responsiveness to levodopa were evident.

Key words: Huntington's disease, Parkinson's syndrome, „MSA-like“ form, rigidity, levodopa.

Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 50–53

Seznam zkratk

DaT – Dopamine transporter

DaT Scan – SPECT mozku s použitím ¹²³I FP-CIT (ioflupanu), který se váže selektivně na pre-synaptické dopaminové transportéry

HN – Huntingtonova nemoc

¹²³I FP-CIT – [¹²³I]-N-omega-fluoropropyl-2-β-carbomethoxy-3-β-(4-iodophenyl)nortropine (ioflupane)

MADRS – Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

MMSE – Mini-Mental State Test

MSA – multisystémová atrofie

O-methyl-[¹¹C]beta-CIT – molekula využívaná v rámci vyšetření pozitronovou emisní tomografií zobrazujícího nigrostriální dopaminergní neurony

SPECT – single photon emission computed tomography

UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale

WV – Westphalova varianta

Úvod

HN je vzácné progresivní autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s nejčastějším počátkem ve 4. až 5. dekádě, projevující se kombinací neurologické a psychiatrické symptomatologie. Z neurologických příznaků jde typicky o choreatické hyperkineze, dystonii a poruchu chůze a z psychiatrických poruch jsou nejčastěji zastoupeny změny osobnosti, afektivní a úzkostné poruchy, psychotické příznaky a demence. Genetickou podstatou choroby je abnormní *zmnožení tripletů CAG v lokusu genu lokalizovaného na krátkém raménku 4. chromozomu, jehož patologickým produktem je vadný protein huntingtin. Jeho fyziologická funkce není doposud přesně objasněna, přítomnost patologicky změněné formy proteinu však zřejmě spouští apoptotické procesy zejména ve středně velkých ostnitých GABA-ergních neuronech striata* (Perry, Hansen a Kloster 1973; Rektorová a Rektor 2003; Saudou et al., 1998;

Spokes 1980). Bývá patrná i makroskopická atrofie nucleí caudati v CT a MRI obraze. Je popsána negativní korelace mezi počtem tripletů a věkem manifestace choroby – čím vyšší počet tripletů, tím časnější nástup příznaků. Do počtu 35 amplifikací není u nositele riziko klinického onemocnění. Při počtu 36–39 tripletů dochází k neúplné penetranci nemoci. Počet 40 tripletů a vyšší znamená plnou penetranci onemocnění, pokud se nositel dožije věku jeho manifestace (Claes, 1996; Paulson, Bonini a Roth, 2000; Roth et al., 2001; Snell et al., 1993). Podle věku počátku onemocnění se rozlišuje forma klasická (adultní), pro niž je typický počátek ve věku 35–50 let a která většinou nečiní diagnostických obtíží pro časný rozvoj chorey. Tato forma představuje až 90 % všech případů HN. V rámci klasické formy se může rozvinout i parkinsonská symptomatologie, avšak až v pozdním stadiu po manifestaci typických příznaků (Berardelli, 1999; Fenney, Jog a Duval, 2008; Roth et al., 2001).

Pro vzácnější juvenilní formu onemocnění, tzv. *Westphalovu variantu (WV)*, je typický klinický počátek do 20 let věku a velmi rychlá progres. Často se od počátku manifestuje jako parkinsonský syndrom nereagující na léčbu levodopou, demence bývá přítomna již v časných stádiích nemoci. Chorea nebývá přítomna. U této formy nemoci se mohou častěji vyskytovat i další neurologické projevy – epileptické paroxysmy, příznaky léze pyramidové dráhy, cerebelární symptomy (typicky skandovaná řeč) a okohybné poruchy (paréza vertikálního pohledu imitující progresivní supranukleární paralýzu). WV činí asi 5 % případů manifestace HN. Heredita této juvenilní formy bývá obvykle paternální, počet amplifikací je v souladu s pravidlem nepřímé úměry mezi počtem tripletů a věkem manifestace většinou vyšší než 60 (Claes et al., 1996; Roth et al., 2001).

Dále se rozlišuje forma s pozdním počátkem, tj. po 60. roce věku, která představuje asi 4–5 % všech případů HN. Klinicky zde dominuje časný rozvoj chorey, progresse bývá pomalá a často chybí psychiatrické příznaky včetně demence (Roth et al., 2001).

Kazuistika

Na 1. neurologickou kliniku LF MU a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně byla přijata k došetření 39letá pacientka pro asi 5 let (tj. od 34 let věku) progredující extrapyramidový syndrom s dominující poruchou chůze, častými pády a recentně (v posledních dvou měsících) vzniklými hyperkinezemi. V rodinné anamnéze nebylo zjištěno žádné neurologické či psychiatrické onemocnění ani jeho příznaky. Matka je v době hospitalizace zdravá. U otce pacientky (vzhledem k jeho předčasnému úmrtí na karcinom plic ve věku 50 let) však nelze vyloučit presymptomatické stadium onemocnění v době jeho úmrtí. Rovněž nelze opomenout možnost, že nešlo o biologického otce pacientky. V osobní anamnéze byl zaznamenán normální psychomotorický vývoj, školní prospěch s vyznamenáním, středoškolské vzdělání s maturitou. Ze somatických onemocnění je přítomna kromě nynějšího onemocnění jen hypotyreóza, v současnosti na substituci 100 µg levotyroxinu denně. Dlouhodobě je sledována neurologicky, dle dokumentace ambulantního neurologa se kolem 20 let věku u pacientky snad vyskytovaly sporadické epileptické paroxysmy s poruchou vědomí a tonickými křečemi, údaj však byl obtížně objektivizovatelný. Pacientka i její matka výskyt záchvatů při přijetí negují. Nemocná nicméně dlouhodobě užívala karbamazepin v dávce 800 mg denně a valproát v dávce 1 500 mg denně. V posledních

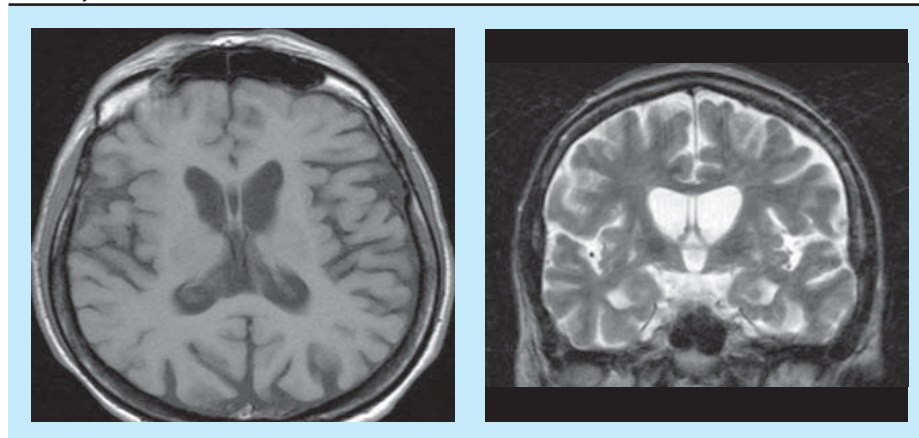
šesti letech (od 33 let věku) se dle matky pacientky začaly objevovat psychické změny (podrážděnost, uzavřenost, ztráta zájmu o dříve oblíbené aktivity), které byly ovšem přičítány časově koincidujícímu rozvodu pacientky s manželem. Pro tyto psychické potíže byla nemocná sledována psychiatricky s diagnózou anxiózně-depresivního syndromu a užívala citalopram 20 mg denně a alprazolam v denní dávce 0,75 mg. O rok později se pak postupně rozvíjejí porucha chůze (zpomalená, nejistá), celková zpomalenost a opakované náhlé pády bez prodromů a bez doprovodné symptomatologie. V posledním roce (ve věku 38 let) je také popisováno výrazné zhoršování kognitivních funkcí – paměti, řeči, písma, avšak pacientka je stále plně soběstačná. V posledních dvou měsících se přidávají hyperkineze, které jsou dle dokumentace popisovány jako atypický tremor, proto byl neurologem v místě bydliště krátkodobě do medikace přidán biperiden v dávce 6 mg za den. V této době již nemocná ztrácí soběstačnost a není schopna vykonávat běžné instrumentální denní aktivity (tj. např. nakupovat, telefonovat, vařit, pracovat s financemi, atd.). Ještě před hospitalizací nemocná na naší klinice již byla provedena řada paraklinických vyšetření: likvor s negativním nálezem, DaT Scan (¹²³I FP-CIT SPECT) s nálezem asymetricky sníženého vychytávání radiofarmaka ve striatech (hodnoceno semikvantitativní analýzou, významně nižší vychytávání vlevo) a MR mozku s patrnou **difúzní** mozkovou atrofií a degenerativními změnami v oblasti bazálních ganglií a dominující atrofií nuclei caudati (obrázky 1 a, b).

V objektivním neurologickém nálezu pacientky při přijetí byla výrazná mozečková dysartrie charakteru skandované řeči, na hlavových nervech byl kromě výrazné hypomimie patrný pozitivní příznak volního plazení jazyka (neschopnost udržet na výzvu vyplazený jazyk), třes hlavy. Nebyla přítomna žádná porucha okulomotoriky. Na končetinách dominovala rigidita a bradykineze s významnou

pravostrannou převahou, povšechná akcentace reflexů s naznačenými spastickými (pyramidovými) fenomény. Přítomen byl výrazný klidový a intenční třes končetin a pouze velmi mírné dyskineze klasifikované jako choreodystonie s akcentací na horních končetinách. Dále bylo přítomno anteflekční držení těla a celková bradykineze a hypokineze zejména axiální. Chůze nemocné se vyznačovala mírně rozšířenou bazí, byla bradykinetická s vymizením synkineze PHK. V motorickém subtestu unifikované škály pro Parkinsonovu nemoc (UPDRS) skórovala 45 bodů (Fahn, Elston et al., 1987), v MMSE (Folstein, Folstein a McHughes, 1975) dosahovala 22 bodů, tj. mírné demence. Vzhledem k suspektním ortostatickým synkopám v anamnéze posledních let byl proveden ortostatický test prokazující dysautonomii: vleže TK 120/80, pulz 60/min., po postavení tlak zpočátku neměřitelný, s nedostatečnou frekvenční odpovědí – zvýšení jen na 67/min.

Dle neuropsychologického vyšetření je v době hospitalizace intelekt pacientky na dolní hranici pásma věkového podprůměru (IQ 81) s relativně dobře zachovanou schopností myšlenkové abstrakce, ale sníženou kvalitou početních schopností. Slovní projev je přiléhavý, ale ne zcela plynulý, pomalý, verbální produkce méně pestrá, naznačena alterace prozodické složky řeči, monotónnost. Písenný projev nese známky organicity. Zaznamenány projevy motorické apraxie. Mnesticke schopnosti jsou u pacientky rovněž subnormní, zejména je nižší kvalita bezprostřední reprodukce, kde jsou výkony pacientky až na úrovni lehké mentální retardace, oddálené vybavení je rovněž významně podprůměrné. Je oslabená zejména schopnost učení se novým pamětovým informacím, recentní paměť, vážne epizodická složka paměti, pacientka má zjevný deficit i v paměti dlouhodobé autobiografické. Přítomen je i dysexekutivní syndrom – dominuje oslabení výkonového psychomotorického tempa a celkové dynamiky, snížení myšlenkové flexibility,

Obrázky 1. a, b



strategického uvažování a v oblasti dělené pozornosti, defektní je cílená verbální fluence. V chování nemocné je pozorována utlumená spontaneita, spíše oploštělá afektivita, vyšší úzkostlivost. Přítomno klinicky významné depresivní ladění lehkého stupně (13 bodů ve škále MADRS). Nebyly zaznamenány psychotické symptomy. Celkový výsledek odpovídá obrazu rozvíjející se demence, již s negativním dopadem na soběstačnost pacientky.

Za hospitalizace byl dále proveden laboratorní screening, a to včetně mikroskopického vyšetření na akantocyty a vyšetření markerů metabolismu mědi, s normálními výsledky. Výsledky elektrofyziologických pomocných metod svědčí pro postižení centrálního úseku senzitivní dráhy (vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů n. tibialis), zatímco vyšetření motorických evokovaných potenciálů pro horní a dolní končetiny a EEG i EEG po spánkové deprivaci byly v normě.

Nejpřínosnější pro stanovení diagnózy bylo genetické vyšetření, které prokázalo zmnožení CAG tripletů na jedné z alel příslušného genu 4. chromozomu na počet 49 (alelická kompozice 16/49) a vzhledem k současnému výskytu klinické symptomatologie tak byla potvrzena diagnóza HN. Levodopa test (250 mg L-dopa jednorázově p.o.) navodil zlepšení celkového motorického subskóre UPDRS o 15%, nicméně v subtestu pro rigiditu zlepšení o 30%, subjektivně pacientkou zaznamenáno jako zlepšení hybnosti. Za hospitalizace byla proto vydávkována levodopa do celkové denní dávky 400 mg s pokračujícím dobrým subjektivním i objektivním efektem na rigiditu, aniž by došlo ke zhoršení chorey. Za hospitalizace byl pacientce postupně vysazen valproát, který byl při přijetí ve značně subnormálních hladinách, ponechali jsme pouze monoterapii karbamazepinem. Při dalších ambulantních kontrolách v následujících 2 letech zůstává stav pacientky bez zásadních změn, nadále je rigidita dobře ovlivnitelná levodopou bez zhoršování choreatických dyskinezi. Pro nepřítomnost epileptických záchvatů a normální EEG i po vysazení valproátu byl nakonec ambulantně vysazen i karbamazepin.

Diskuze

Jde o případ pacientky s geneticky prokázanou HN s věkem počátku typickým pro klasickou formu tohoto onemocnění (počátek pravděpodobně ve 33 letech psychickými projevy s anxiózně depresivním syndromem a poruchami chování), avšak s netypickou klinickou neurologickou manifestací: dominující asymetrickou parkinsonskou symptomatologií a ortostatickou hypotenzí, které předcházely rozvoji choreatických dyskinezi o celých 5 let.

Rigidita navíc dobře reaguje na léčbu levodopou. I další doprovodná neurologická symptomatologie pozorovaná u naší pacientky (cerebelární a pyramidové příznaky a zmínka o epileptických záchvatech kolem 20 let věku pacientky) nezapadá do obrazu klasické formy HN, ale spíše do obrazu juvenilní formy, kde bývá zejm. parkinsonský syndrom časným příznakem (Roth et al., 2001). Juvenilní formě však u naší pacientky kromě věku počátku neodpovídá ani relativně nízký počet expanzí CAG tripletů (Claes et al., 1996; Roth et al., 2001). WV onemocnění navíc bývá typicky levodopa non-responzivní. Dysautonomie s ortostatickou hypotenzí a četnými pády, jakožto další výrazná charakteristika námi popsaného případu, také není běžným symptomem u HN. Dysautonomie ve spojení s parkinsonskou symptomatologií, cerebelárními a pyramidovými příznaky patří spíše do obrazu multisystémové atrofie (MSA) (Gilman et al., 2008). Existuje velmi podrobně zpracovaná práce uvádějící několik kazuistik pacientů s Huntingtonovou nemocí probíhající pod obrazem multisystémové atrofie s četnými pády a parkinsonskou symptomatologií překvapivě odpovídající na levodopu (zlepšení o 30–40% dle standardizované škály) (Reuter et al., 2000). Zde však šlo na rozdíl od naší pacientky o pacienty s pozdním počátkem onemocnění po 60. roce věku (s výjimkou jednoho 52letého pacienta). Symptomatologie naší pacientky odpovídá víceméně tomuto obrazu „MSA-like“ formy HN, ovšem s výskytem v časnějším věku. Na rozdíl od HN není pro MSA typická demence a choreatické dyskineze (ty se u MSA mohou vyskytovat jako nežádoucí účinek léčby levodopou). Naopak typická je dystonie, včetně axiálních příznaků (zejm. anteflexe šíje a trupová dystonie – Pisa syndrom). Parkinsonská symptomatologie bývá typicky více vyjádřena na dolních končetinách a symetricky. Zobrazovací metodami je u MSA zjišťována atrofie mozečku a mozkového kmene, na MRI nacházíme navíc hypointenzity v oblasti pars reticularis substantia nigra a globus pallidus v T2 váženém obraze. Dalším specifickým, ale bohužel málo senzitivním nálezem zůstává relativní snížení signálu v T2 váženém obraze v oblasti putamina (podmíněno nálezem lipofuscinových granul obsahujících železo) a proužková hyperintenzita na laterálním okraji putamina korelující se stupněm kontralaterální rigidity (pravděpodobně zapříčiněno zmnožením extracelulární tekutiny podmíněným těžkou atrofií putamina a zvětšení prostoru mezi putaminem a zevní kapsulou) (Rektorová a Rektor, 2003). Ve starší práci uvádějí Bittenbender a Quadfasel mnohem častější výskyt rigidity a akineze u Huntingtonovy nemoci než se předpokládalo, což dokládají na skupině pacientů s prokázanou Huntingtonovou

nemocí s klinicky dominující rigiditou, ale většinou bez odpovědi na levodopu (Bittenbender a Quadfasel, 1962). Uvedený věk nástupu onemocnění u této skupiny pacientů se pohyboval od 22,2 do 37,8 let. Do tohoto věkového rozmezí by spadala i naše pacientka, ale neobvykle nízký průměrný věk celého souboru vzbuzuje pochybnost stran možného zařazení pacientů s WV onemocnění.

Co se však týče odpovídavosti parkinsonského syndromu u Huntingtonovy nemoci na levodopu, existuje zatím spíše jen několik publikovaných kazuistik, např. 4 již výše zmíněné případy HN s obrazem MSA (Reuter et al., 2000) a další ojedinělá kazuistická sdělení (Racette a Perlmutter, 1998; Trosch a LeWitt, 1996). Z těchto celkem 6 případů jde, kromě jediné výjimky 38letého pacienta prezentovaném výše zmíněnou dvojicí autorů (Racette a Perlmutter, 1998), většinou o pacienty s pozdní manifestací HN nebo o juvenilní formu HN. V této souvislosti je také zajímavý nálezní asymetricky sníženého vychytávání radiofarmaka ve striatu (s použitím ¹²³I FP-CIT SPECTu), stranově korelující s tíží parkinsonismu. Signifikantní snížení vazby [¹¹C]beta-CIT na dopaminové transportéry ve striatu u pacientů s HN již bylo dříve popsáno (Ginovart et al., 1997; Montoya et al., 2006). Tento nálezní odráží sníženou expresi dopaminergních transportérů v nigrostriálním dopaminergním systému u HN a podle autorů by mohl svědčit pro poškození nebo ztrátu axonů dopaminergních buněk projíhajících ze substantia nigra pars compacta do striata. Nelze samozřejmě vyloučit, že se jedná o koincidenci HN s Parkinsonovou nemocí nebo MSA nebo případně jiným onemocněním ze skupiny „Parkinson-plus“, ale tato hypotéza se nám jeví jako méně pravděpodobná.

Další zvažovanou eventualitou v případě naší pacientky je možnost rozvoje parkinsonismu jako nežádoucího efektu dlouhodobé léčby valproátem. Valproátem navozený parkinsonismus však bývá většinou reverzibilní (Jamora et al., 2007). U naší pacientky při následných ambulantních kontrolách k další regresi parkinsonské symptomatiky nedošlo, stav zůstává při léčbě levodopou stacionární.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že atypický průběh MSA s časnými psychiatrickými symptomy a demencí (a částečným efektem dopaminergní terapie) a teprve pozdějším nástupem choreatických dyskinezi může poukazovat na HN a v rámci diferenciální diagnostiky parkinsonských syndromů je třeba na toto onemocnění myslet.

Literatura

1. Berardelli A, Noth J, Thompson PD, et al. Pathophysiology of Chorea and Bradykinesia in Huntington's disease. *Movement disorders* 1999; 14(3): 398–403.
2. Bittenbender JB, Quadfasel FA. Rigid and akinetic forms of Huntington's chorea. *Arch Neurol* 1962; 7: 37–50.
3. Claes S, Van Zand K, Legius E, et al. Correlations between triplet repeat expansion and clinical features in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1996; 53(8): 714–715.
4. Fahn S, Elston RL, and members of the UPDRS Development Committee (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB (eds) *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Vol. 2. Macmillan, New York, pp. 153–163.
5. Fenney A, Jog MS, Duval C. Bradykinesia is not a „systematic” feature of adult-onset Huntington's disease; implications of basal ganglia pathophysiology. *Brain Research*, Feb 8, 2008; 1193: 67–75.
6. Folstein M, Folstein S, McHughes P (1975). The 'Mini Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 12: 189–198.
7. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* Aug 26, 2008; 71(9): 670–676.
8. Ginovart N, Lundin A, Farde L, et al. PET study of the pre- and post-synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease. *Brain* 1997; 120(3): 503–514.
9. Jamora D, Lin SH, Pan A, et al. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord* 2007.
10. Montoya A, Price BH, Menear M, et al. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31(1): 21–29.
11. Paulson HL, Bonini NM, Roth KA. Polyglutamine disease and neuronal cell death. *Proc Nat Acad Sci* 2000; 97: 12957–12958.
12. Perry TL, Hansen S, Kloster M. Huntington's chorea: deficiency of gamma-aminobutyric acid in brain. *New Engl J Med* 1973; 288: 337–342.
13. Racette BA, Perlmuter JS. Levodopa responsive parkinsonism in an adult with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(4): 577–579.
14. Rektorová I, Rektor I. Parkinsonský syndrom. In: Ivan Rektor, Irena Rektorová, et al. (eds.). *Centrální poruchy hybnosti v praxi. Movement disorders*. Triton 2003; pp. 21–70.
15. Reuter I, Hu MT, Andrews TC, et al. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(2): 238–241.
16. Roth J, Židovská J, Uhrová T, et al. Huntingtonova nemoc a etické problémy její diagnostiky. *Psychiatrie* 2001.
17. Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, et al. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998; 95: 55–66.
18. Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, et al. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nature Genet* 1993; 4: 393–397.
19. Spokes EGS. Neurochemical alterations in Huntington's Chorea. A study of post-mortem brain tissue. *Brain* 1980; 103: 179–210.
20. Trosch RM, LeWitt PA. Westphal variant Huntington disease masquerading as MSA. *Mov Disord* 1996; 11(suppl 2): 181.

MUDr. Věra Zelená

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
zel.v@seznam.cz
