

Huntingtonské fenokopie dospělého věku

MUDr. Martin Kucharík, MUDr. Jiří Klempíř, Ph.D., doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1. LF a VFN, Praha

Huntingtonova nemoc je přesně definované autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění, s motorickými, kognitivními i psychiatrickými projevy. Je způsobené expanzí tripletu CAG v genu pro huntingtin. Přibližně 1% případů této nemoci má normální alelickou kompozici v tomto genu, přitom však symptomatika je shodná s Huntingtonovou nemocí – označují se jako huntingtonské fenokopie, nebo také (z angl.) Huntington’s disease-like syndromy. V naší práci jsme definovali základní projevy a stanovili kritéria pro označení syndromů jako huntingtonské fenokopie. Z dostupných aktuálních zdrojů jsme vybrali nejčastější diagnózy, přinášíme základní informace o těchto nosologických jednotkách a také návrh diagnostického postupu u nejasných případů.

Klíčová slova: Huntingtonova nemoc, fenokopie, Huntington’s disease like, CAG triplet, dentato-rubro-pallido-luysianská atrofie, spinocerebellární ataxie 17.

Adult-onset huntington disease phenocopies

Huntington’s disease (HD) is a well-defined autosomal dominant neurodegenerative disease. It is caused by CAG repeat expansions in huntingtin gene. There are a significant number of HD cases where this mutation was not found and such cases are named HD-like phenotype (HDL) or HD phenocopies. The aim of our work is to review these HDL. We studied existing resources and further we describe these syndromes, including HDL1, HDL2, and HDL4 (SCA17), and also (because of phenotypic overlap) dentatorubral-pallidoluysian atrophy, Friedreich’s ataxia, neuroferritinopathy and neuroacanthocytosis. We also bring our proposal for diagnostic process, to diagnose the most frequent syndromes. However, current worldwide research shows, that major number of patients with HDL phenotype remain without final diagnosis. This suggests that other genes or gene modifiers may exist, where the mutation can cause the syndrome with clinical features similar to HD.

Key words: Huntington’s disease, phenocopy, huntingtin, CAG triplet, dentato-rubro-pallido-luysian atrophy, spinocerebellar atrophy, Huntington’s disease like, neuroacanthocytosis, benign hereditary chorea.

Neurol. pro praxi 2009; 10(3): 180–183

Seznam zkratk

- HN – Huntingtonova nemoc
HF – fenokopie Huntingtonovy nemoci
HDL-x – angl. Huntington disease – like syndrome (x = číslo)
FRDA – Friedreichova nemoc
DRPLA – Dentato-rubro-pallido-luysianská atrofie
NA – neuroakantocytóza
SCAx – spinocerebellární ataxie
AD – autosomálně dominantní
AR – autosomálně recesivní
BG – bazální ganglia
MLS – McLeodův syndrom
ChA – choreakantocytóza

Úvod

Klinický obraz rozvinuté klasické formy Huntingtonovy nemoci (HN) je poměrně charakteristický svými hlavními projevy:

1. porucha motoriky, především ve smyslu generalizovaného dyskinetického chorea-tického syndromu, méně nápadné jsou poruchy volní hybnosti
2. široké spektrum behaviorálních projevů: zejména apatie, iritabilita, deprese, obsese, kompulze

3. kognitivní deficit s dominující exekutivní dysfunkcí progredující do těžké demence.

Přibližně 1% pacientů se symptomatikou typickou pro HN však není nositelem mutace v genu pro huntingtin (Wild a Tabrizi, 2007). Tyto případy označujeme jako tzv. huntingtonské fenokopie (HF).

V tabulce č.1 definujeme naše pracovní kritéria pro HF.

Pokud tedy před sebou máme nemocného s klinickým obrazem HN, u kterého jsme však neprokázali mutaci pro toto onemocnění, sto-

jíme před složitou diferenciálně-diagnostickou úvahou, protože se nepochybně jedná o vzácné onemocnění, které v naprosté většině případů nebude mít jednoduchý diagnostický marker.

Klasifikační nejasnost do problému vneslo také to, že v posledních letech bylo navíc již nalezeno několik geneticky podmíněných onemocnění, která jsou označována jako „Huntington’s disease-like“ syndrom (HDL), resp. „HD-like“ a pořadovým číslem. Tyto nemoci odpovídají definici HF.

V tabulce 2. navrhujeme vlastní členění diagnostických možností při záchytu HF.

Tabulka 1. Pracovní kritéria pro HF dospělého věku

1. Choreatické dyskineze (s možnou složkou dystonickou či myoklonickou)
+
A. behaviorální projevy
a/nebo
B. kognitivní deficit
+
2. chronický průběh
+
3. negativní mutace pro HN
Přítomno musí být:
kritérium 1. společně s minimálně jedním z bodů A. či B., současně s kritérii 2 a 3

Tabulka 2. Huntigtonské fenokopie a Huntington disease-like syndromy

Hereditární onemocnění
A. obvykle splňující dg. kritéria HF
Dentato-rubro-pallido-luysianská atrofie (DRPLA)+
Spinocerebelární ataxie typ 17 (SCA 17) nebo-li HDL 4+
Choreo-akantocytóza+
McLeodův syndrom+
Neuroferritinopatie+
HDL-1+
HDL-2+
HDL-3+ (počátek v předškolním věku)
HDL-4 nebo-li spinocerebelární atrofie typ 17 (SCA 17)+
B. pouze vzácně splňující klinická kritéria HF
Spinocerebelární atrofie typu 1, 2, 3
Friedreichova nemoc
Deficit pantotenát-kinázy (PKAN, dříve Hallervordenova-Spatzova nemoc) – počátek nemoci v dospělosti je raritní
Wilsonova nemoc
Benigní hereditární chorea
Získané syndromy – pouze velmi vzácně splňující kritéria HF
Vaskulární postižení mozku
Polékové (včetně návykových substancí) dyskineze u nemocných s kognitivním či behaviorálním postižením
Para a postinfekční postižení (v dospělosti raritní)
+ v podmínkách střední Evropy je výskyt buď velmi vzácný či ještě neprozkoumaný

Se zavedením dokonalejších genetických metod ale lze předpokládat, že do budoucna se bude seznam HF dále rozšiřovat.

Přehled hlavních syndromů a onemocnění

DRPLA (dentato-rubro-pallido-luysianská) atrofie

Považuje se za jednu z častěji se vyskytujících HF. DRPLA je autosomálně dominantně (AD) dědičná nemoc (Tsuji, 1999). U DRPLA byl nalezen korelát s polyglutaminovou expanzí genu atrophin-1 na chromosomu 12p13.3. Označuje se také jako „Haw River“ syndrom nebo nemoc „Naito-Oyanagi“. Prevalence DRPLA je mnohem častější v japonské populaci (mezi 0,2–0,7:100 000), v jiných etnických populacích je vzácná (Burke et al., 1994).

První projevy DRPLA se mohou objevit jak v dětství, tak v mladém dospělém i pokročilém dospělém věku. V populaci nad 40 let věku se klinicky prezentují obvykle ataxií, choreoatetózou a kognitivním deficitem. U mladých dospělých (20–40 let) se objevují také epileptické záchvaty a myoklonus. Při juvenilní DRPLA (do 20 let věku) se objevuje ataxie a symptomy progresivní myoklonické epilepsie – myoklonus, různé druhy epileptických paroxysmů, kognitivní deficit

je rovněž přítomen. Kromě uvedených se ale můžou objevit také cervikální dystonie (Hatano et al., 2003), oční poruchy (degenerace rohovky), autismus a obstrukční spánková apnoe (Licht a Lynch, 2002). DRPLA je na MRI charakterizována celkovou mozkovou atrofií, ale zejména atrofií ncl. caudatus.

SCA-17 (HDL 4)

SCA-17 je AD dědičná porucha ze skupiny SCA a pravděpodobně je společně s DRPLA nejčastější HF. Podkladem je nestabilní expanze CAG/CAA tripletů způsobená mutací v genu pro TATA box binding protein (TBP), která způsobuje polyglutaminovou (polyQ) sekvenci v řetězci tohoto proteinu. Klinické projevy obsahují obvykle HF (kognitivní deficit dle různých prací v cca 80 %, choreatické dyskineze v 66 %), v přibližně 50 % jsou přítomné příznaky postižení pyramidové dráhy, dystonické příznaky a bradykineze, přitom téměř u 100 % pacientů se objevuje progredující cerebelární ataxie (Mariotti et al., 2007). U části pacientů lze nalézt nejružnější okohybné poruchy (zpomalení sakád, dyskoordinaci pohybu bulbů) a vestibulookulární hyperreflexii. Na MRI nacházíme mozečkovou a kortikální atrofií, nález ale může být i negativní (Schneider et al., 2006). Intenzita a kombinace symptomů je však vysoce variabilní, což ztěžuje možnost

diagnostiky. Lin et al., 2007 uvádí fenotypicky odlišnou variantu SCA-17, její projevy zahrnují kromě již zmíněných také autonomní dysfunkci (proto je vhodné vyloučit diferenciálně diagnosticky toto onemocnění u pacientů s podezřením na multisystémovou atrofii, zejména pokud má atypický průběh) a supranukleární pohledovou obrnu.

Neuroakantocytózy

Označení „neuroakantocytóza“ (NA) je v souladu s výsledky výzkumu posledních let vyhrazeno pro výskyt akantocytů s neurologickou symptomatikou (akantocyty jsou atypické erythrocyty s ostrými výběžky membrány). Danek (Danek a Walker, 2005) rozděluje NA na dvě základní skupiny:

- s poruchou metabolismu lipidů, které postihují zejména míchu, periferní nervový systém a retinu
- s dominantním postižením mozku, zejména bazálních ganglií.

Choreoakantocytóza

(Levineův-Critchleyův syndrom, ChA) je autosomálně recesivně (AR) dědičné onemocnění vázané na 9. chromozom (Rubio et al., 1997). Již bylo popsáno více než 80 mutací. Produktem mutovaného genu je abnormní protein chorein s nejasnou funkcí vyskytující se zejména v tkáních odpovědných za klinický obraz (prekurzory erythrocytů, kosterní sval, ubikvitárně mozek, ledviny, testis). ChA se klinicky manifestuje mezi 8.–62. rokem, nejčastěji ve 3. dekádě. Pro ChA je typická kombinace výskytu dyskinetického syndromu, neuropsychiatrických změn a nápadné atrofie caput ncl. caudati v zobrazovacích metodách. Chorea a dystonie se vyskytují u více než poloviny případů. Pro ChA jsou typické orofaciální dyskineze včetně automutilace rtů a jazyka, dysartrie, dysfagie, poruch dýchání a vokální tiky. V pokročilých stádiích se objevuje tzv. feeding dystonie (jazyk vytlačuje potravu z úst). Typická je bizarní chůze s trupovou dystonií, které mohou vést k častým pádům. S progresí ChA se může objevit i parkinsonský syndrom (Leopard et al., 1990). Až na výjimky je přítomna šlachově okosticová areflexie a neuropatické změny. V séru je často zvýšena kreatinkináza, laktátdehydrogenáza, alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), někdy i gamaglutamyltransferáza (GMT) a vždy snížený haptoglobin (marker hemolýzy akantocytů). Přibližně polovina nemocných trpí častými epileptickými záchvaty, kognitivní deteriorací subkortikálního typu a behaviorálními poruchami. Progrese onemocnění je individuální.

McLeodův syndrom

(MLS) je na X chromozom recesivně vázaný, velmi vzácný syndrom, u kterého již bylo popsáno nejméně 15 mutací (Danek et al., 2001). Mutace genu XK vede ke snížení tvorby Kell antigenů systému krevních skupin lokalizovaných na erytrocytární membráně. MLS se manifestuje u mužů, mezi 18.–61. rokem, nejčastěji okolo 35. roku, a může být klinicky shodný s ChA. Pro MLS je dále typická přítomnost kongestivní či dilatační kardiomyopatie a poruchy srdečního rytmu (fibrilace síní, tachyarytmie), hepatosplenomegalie. Svalová biopsie odhalí myopatické změny (Hewer et al., 2007). Poruchy hlubokého cití jsou častější než u ChA. Vzácně se u heterozygotních přenašeček mohou objevit některé příznaky MLS (Danek et al., 2001). Makroskopicky významná je atrofie caput ncl. caudati na MRI, která může i předcházet první klinické projevy nemoci. V roce 2005 byl případ MLS bez zastižení akantocytů geneticky verifikován v České republice (Klempíř et al., 2008).

Neuroferritinopatie

Je vzácné AD dědičné onemocnění způsobené mutacemi v oblasti lehkého řetězce ferritinu (FTL), lokalizované na chromozomu 19q13.3, následkem jsou depozita železa a ferritinu v mozku, s normální nebo sníženou hladinou železa v séru (Curtis et al., 2001). Klinický projev obvykle splňuje kritéria HF, i když často převažují motorické příznaky a kognitivní deficit je méně závažný než u HN (Crompton et al., 2002), avšak celkový obraz onemocnění je variabilní. MRI mozku obvykle odhalí depozita železa (v T2 váženém obrazu hyperintenzity v oblasti BG), v pokročilých případech také cystickou degeneraci ncl. caudatus a putamen. Postižení se zdá být lokalizované pouze na CNS, klinické symptomy se u pacientů objeví typicky ve věku 40–60 let. Vzhledem k známému mechanismu akumulace a deplece železa (Crompton et al., 2002) se zvažují různé terapeutické postupy, a to venesekce, chelátory železa podané intravenózně (desferioxamin) či orálně podané (deferipron), a zkouší se také koenzym Q10, bohužel bez zjevného klinického efektu (Chinnery et al., 2007).

HDL-1

Moore (Moore et al., 2001) uvádí tuto HF v souvislosti s mutací genu pro prionový protein na chromozomu 20p12. Mutace podle dosud pozorovaného způsobu přenosu je AD dědičná. Způsobuje pomalu progredující klinické příznaky, které jsou kompatibilní s HN, zahrnují kognitivní a behaviorální změny, mimovolní pohyby, rigiditu, dystonii i další mozečkové, pyramidové

i extrapyramidové příznaky (Mead et al., 2006). Výskyt HDL-1 je velmi vzácný, dosud je popsáno pouze několik rodin, z toho jedna ve Francii, kde je mutace stabilní již v pěti generacích (LaPlanche et al., 1999).

HDL-2

HDL2 je autosomálně dominantně (AD) dědičné onemocnění, způsobené mutací genu pro junctophilin-3, která byla až donedávna popsána jen v jedné rozsáhlé mexické rodině, jejíž předci pocházeli z Afriky (Holme et al., 2001). Rozsáhlejší genetické testování ale odhalilo první rodinu s touto mutací i v Evropě (Santos et al., 2008). Další práce odhalují HDL2 syndrom také u pacientů na americkém kontinentě a v Japonsku (Margolis et al., 2004). Není zatím ale spolehlivě vyloučeno, že uvedené rodiny nemají předka geneticky vázaného s původní africkou rodinou. Klinicky se HDL-2 manifestuje v mladém dospělém věku abulií, depresí, poruchami osobnosti a demencí. Z neurologických příznaků se vyskytuje chorea, dystonie a parkinsonský syndrom, který může v pozdních stádiích dominovat. Rovněž jsou přítomny poruchy polykání pro orolingvální dystonii. Na zobrazovacích metodách je u HDL-2 výrazná atrofie caput ncl. caudati a také putamen. V jednom případě HDL-2 byl zmíněn nálezu akantocytů v periferní krvi (Walker et al., 2003), a také ve třech případech (v rámci jedné rodiny) pacientů s AD choreoakantocytózou byla popsána mutace genu junctophilin-3.

HDL-3

Kambouris (Kambouris et al., 2000) prezentoval AR dědičnou HF v oblasti Saudské Arábie, která se projevila mentální retardací s časným nástupem, dysartrií, dystonií, příznaky postižení pyramidové dráhy, ataxií a postižením stoje a chůze. První příznaky se objevily ve věku 3–4 let, jedná se tedy o HF dětského věku. Zobrazovací metody prokázaly atrofii frontální kůry a ncl. caudatus. Genetickým mapováním byl zjištěn možný lokus na chromozomu 4p15.3. V Evropě dosud nebyla tato HF popsána.

Friedreichova nemoc (FRDA)

Patří k nejčastějším hereditárním ataxiím. Je způsobena expanzí tripletu GAA v prvním intronu genu X25, lokalizovaném na 9. chromozomu. Původně nebyla popisována jako HF, dominující příznaky nezahrnovaly dyskineze.

Podle kritérií Quebec Cooperative Study (Filla et al., 2000), které však zhruba 25 % pacientů nesplňuje, se FRDA projevuje ataxií osovou i končetinovou, dále může být dysartrie, ztráta vibračního

cití a abnormální oční pohyby. Objevuje se však i chorea, v některých případech dokonce zcela bez cerebelární symptomatiky! (Hanna et al., 1998). FRDA začíná obvykle v dětském věku, ale popisován je i vznik klinických obtíží až v dospělém věku. U těchto pacientů jsou méně časté sfinkterové poruchy či kardiomyopatie (Bhidayasiri et al., 2005). FRDA zasahuje predominantně míšní struktury, periferní senzická nervová vlákna a mozeček. Mohou se však objevit i kognitivní poruchy. Zobrazovací metody mohou odhalit mozečkovou atrofii, zejména vermís.

Benigní hereditární chorea

Vzácné dědičné onemocnění (jsou identifikovány AD, AR i X-vázané způsoby dědičnosti). Počátek onemocnění je v dětství, ale projevy mohou být diskrétní a uniknout pozornosti. Klinickým projevem je obvykle kontinuální chorea, která se může ale s věkem (zejména v adolescenci) zlepšovat nebo zhoršovat. Může být spojena se zpomalením psychomotorického vývoje, statickým nebo akčním třesem, ale objevuje se i hypotonie, atetóza či dysartrie. V dospělosti klinická symptomatika obvykle neprogreduje. Genetické testování je zatím omezeně dostupné v zahraničí. Povědomí o klinických projevech a diagnostice této nemoci je důležité, jelikož v minulosti sloužila tato nozologická jednotka jako „odpadová diagnóza“, a to i pro klinicky zcela neodpovídající klinické obrazy, včetně HN.

Návrh základního diagnostického postupu:

1. Anamnéza, objektivní neurologické vyšetření, orientační psychologické vyšetření (detekce změn kognice, chování), event. psychologické a psychiatrické vyšetření.
2. Zhodnocení, zda pacient splňuje dg. kritéria pro huntingtonskou fenokopii.
3. CT či MRI vyšetření, vyšetření mutace pro HN.
- 4A. V případě nálezu atrofie caput ncl. caudati v CT či MRI obrazu:
 - zopakovat vyšetření mutace pro HN z nezávislého vzorku
 - vyšetření akantocytů, jaterních testů, kreatinkinázy a EMG k vyloučení ChA a MLS
 - vyšetření mutace pro SCA 17 (v ČR zatím nedostupné).
- 4B. V případě nálezu normální velikosti caput ncl. caudati v CT či MRI obrazu:
 - u osob mladších 45 let vyloučit Wilsonovu nemoc, SCA 1, 2, 3 a FRDA.

Závěr

Diagnostika HF je celosvětově velmi obtížná. Výzkumné práce z posledních let upozorňují na nutnost široké diferenciální diagnostiky s využitím všech dostupných diagnostických postupů, bohužel přesto je úspěšnost určení přesné diagnózy velmi nízká. Záchyt HF by měl být indikací k odeslání nemocného do některého z Center extrapyramidových onemocnění.

*Podpořeno výzkumným
záměrem MŠM 0021620849.*

Literatura

1. Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, Geschwind DH. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. *Arch Neurol* 2005 Dec; 62(12): 1865–1869.
2. Burke JR, Ikeuchi T, Koide R, Tsuji S, Yamada M, Pericak-Vance MA, Vance JM. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy and Haw River Syndrome. *Lancet* 1994; 344(8938): 1711–1712.
3. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, Jackson MJ, Coulthard A, Lombès A, Quinn N, Wills A, Fletcher N, Mottershead JP, Cooper P, Kellery M, Bates D, Burn J. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007; 130(1): 110–119.
4. Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, Coulthard A, Jackson MJ, Jackson AP, McHale DP, Hay D, Barker WA, Markham AF, Bates D, Curtis A, Burn J. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001; 28: 350–354.
5. Crompton DE, Chinnery PF, Fey C, Curtis AR, Morris CM, Kierstan J, Burt A, Young F, Coulthard A, Curtis A, Ince PG, Bates D, Jackson MJ, Burn J. Neuroferritinopathy: a window on the role of iron in neurodegeneration. *Blood Cells Mol Dis*. 2002 Nov-Dec; 29(3): 522–531.
6. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, Ho M, Dobson-Stone C, Tison F, Symmans WA, Oechsner M, Kalkreuth W, Watt JM, Corbett AJ, Hamdalla HH, Marshall AG, Sutton I, Dotti MT, Malandrini A, Walker RH, Daniels G, Monaco AP. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol* 2001; 50: 755–764.
7. Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 386–392.
8. Filla A, De Michele G, Coppola G, Federico A, Vita G, Toscano A, Uncini A, Pisanelli P, Barone P, Scarano V, Perretti A, Santoro L, Monticelli A, Cavalcanti F, Caruso G, Coccozza S. Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. *Mov Disord*. 2000 Nov; 15(6): 1255–1258.
9. Hanna MG, Davis MB, Sweeney MG, Noursadeghi M, Ellis CJ, Elliot P, Wood NW, Marsden CD. Generalized chorea in two patients harboring the Friedreich's ataxia gene trinucleotide repeat expansion. *Mov Disord*. 1998 Mar; 13(2): 339–340.
10. Hatano T, Okuma Y, Iijima M, Fujishima K, Goto K, Mizuno Y. Cervical dystonia in dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 287–289.
11. Hewer E, Danek A, Schoser BG, Miranda M, Reichard R, Castiglioni C, Oechsner M, Goebel HH, Heppner FL, Jung HH. McLeod myopathy revisited: more neurogenic and less benign. *Brain*. 2007 Dec; 130(Pt 12): 3285–3296.
12. Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A, Callahan C, Hwang HS, Ingersoll-Ashworth RG, Fleisher A, Stevanin G, Brice A, Potter NT, Ross CA, Margolis RL. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genet* 2001; 29: 377–378.
13. Kambouris M, Bohlega S, Al-Tahan A, Meyer BF. Localization of the gene for a novel autosomal recessive neurodegenerative Huntington-like disorder to 4p15.3. *Am J Hum Genet*. 2000 Feb; 66(2): 445–452.
14. Klempir J, Roth J, Zárubová K, Písacká M, Spacková N, Tilley L. The McLeod syndrome without acanthocytes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14(4): 364–366.
15. Laplanche JL, El Hachimi KH, Durieux I, Thuillet P, Defebvre L, Delasnerie-Laupretre N, Peoc'h K, Foncin JF, Destee A. Prominent psychiatric features and early onset in an inherited prion disease with a new insertional mutation in the prion protein gene. *Brain* 1999; 122: 2375–2386.
16. Licht D, Lynch D. Juvenile Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy: New Clinical Features. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 51–54.
17. Lin IS, Wu RM, Lee-Chen GJ, Shan DE, Gwinn-Hardy K. The SCA17 phenotype can include features of MSA-C, PSP and cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 May; 13(4): 246–249.
18. Margolis RL, Holmes SE, Rosenblatt A, Gourley L, O'Hearn E, Ross CA, Seltzer WK, Walker RH, Ashizawa T, Rasmussen A, Hayden M, Almqvist EW, Harris J, Fahn S, MacDonald ME, Mysore J, Shimohata T, Tsuji S, Potter N, Nakaso K, Adachi Y, Nakashima K, Bird T, Krause A, Greenstein P. Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol*. 2004 Nov; 56 (5): 670–674.
19. Mariotti C, Alpini D, Fancellu R, Soliveri P, Grisoli M, Ravaglia S, Lovati C, Feroni V, Giaccone G, Castucci A, Taroni F, Gellera C, Di Donato S. Spinocerebellar ataxia type 17(SCA17): oculomotor phenotype and clinical characterization of 15 Italian patients. *J Neurol*. 2007 Nov; 254(11): 1538–1546.
20. Mead S, Poulter M, Beck J, Webb TE, Campbell TA, Linehan JM, Desbruslais M, Joiner S, Wadsworth JD, King A, Lantos P, Collinge J. Inherited prion disease with six octapeptide repeat insertional mutation—molecular analysis of phenotypic heterogeneity. *Brain* 2006; 129(Part 9): 2297–2317.
21. Moore RC, Xiang F, Monaghan J, Han D, Zhang Z, Edström L, Anvret M, Prusiner SB. Huntington disease phenocopy is a familial prion disease. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1385–1388.
22. Peppard RF, Lu CS, Chu NS, Teal P, Martin WR, Calne DB. Parkinsonism with neuroacanthocytosis. *Can J Neurol Sci*. 1990 Aug; 17(3): 298–301.
23. Rubio JP, Danek A, Stone C, Chalmers R, Wood N, Verellen C, Ferrer X, Malandrini A, Fabrizi GM, Manfredi M, Vance J, Pericak-Vance M, Brown R, Rudolf G, Picard F, Alonso E, Brin M, Németh AH, Farrall M, Monaco AP. Chorea-acanthocytosis: genetic linkage to chromosome 9q21. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 899–908.
24. Santos C, Wanderley H, Vedolin L, Pena SD, Jardim L, Sequeiros J. Huntington disease-like 2: the first patient with apparent European ancestry. *Clin Genet*. 2008 May; 73(5): 480–485.
25. Schneider SA, van de Warrenburg BP, Hughes TD, Davis M, Sweeney M, Wood N, Quinn NP, Bhatia KP. Phenotypic homogeneity of the Huntington disease-like presentation in a SCA17 family. *Neurology* 2006; 67: 1701–1703.
26. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy. Clinical features and molecular genetics. *Adv Neurol* 1999; 79: 399–409.
27. Walker RH, Rasmussen A, Rudnicki D, Holme SE, Alonso E, Matsuura T, Ashizawa T, Davidoff-Feldman B, Margolis RL. Huntington's disease-like 2 can present as chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2003; 61: 1002–1004.
28. Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007 Dec; 20(6): 681–687.
29. Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG, Schneider SA, Beck J, Bhatia KP, Rossor MN, Davis MB, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Disord*. 2008 Apr 15; 23(5): 716–720.

doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,
Neurologická klinika 1. LF a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
jan1roth2@gmail.com