

Terapie choreatických dyskinezií

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

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Choreatické dyskineze jsou způsobeny dysfunkcí bazálních ganglií, které mohou vzniknout na velmi různorodém podkladu. Lze je tlumit především farmakologicky. Skupiny léků, které jsou symptomaticky účinné, jsou antipsychotika (nejvýhodnější tiaprid, risperidon), presynaptické depletory dopaminu (tetrabenazin), některá GABAergní léčiva (klonazepam), některá antiglutamátová léčiva (např. amantadin). Pouze vzácně jsou příčiny vzniku choreatických syndromů kauzálně léčitelné.

Klíčová slova: chorea, antipsychotika, klonazepam, amantadin, tetrabenazin, klinické studie.

Treatment of choreatic dyskinesias

Choreatic dyskinesias are caused by the heterogeneous dysfunctions of basal ganglia system. For clinical settings we have several options: antipsychotics (i. e. risperidone, tiapride), presynaptic dopamine depletors (tetrabenazine), GABAergics (clonazepam), antiglutamatergics (i. e. amantadine). Their intensity could be pharmacologically controlled, at least partially, however their causal curability is only seldom available.

Key words: chorea, antipsychotics, clonazepam, amantadine, tetrabenazine, clinical studies.

Neurol. pro praxi 2009; 10(6): 353–355

Seznam zkratek

HN – Huntingtonova nemoc

GABA – gama-aminomáselná kyselina

Úvod

Choreatické dyskineze jsou mimovolní, rychlé, nepravidelné a nepředvídatelné svalové pohyby kořenového, akrálního, trupového i obličejového svalstva s dobře patrným motorickým projevem různých svalových skupin „házivého“ rázu. Někdy se k choreatiformním dyskinezám přiřazují i tzv. stereotypie, lišící se od klasické chorey svým neměnným a pravidelným pohybovým vzorcem v jedné svalové skupině.

Patogeneze chorey je vázána především na dysfunkci striata a bývá interpretována jako funkční převaha dopaminergní transmise.

V průběhu dané choroby dochází ke generalizaci a kontinuální přítomnosti pohybů v různých svalových skupinách. Objevují se typicky drobné elevace končetin v rameni a v lokti, na dolních končetinách se může projevit choreatická dyskineze i brzká dorzální extenzí palce měnlivé amplitudy.

Některé příznaky jsou pro choreu velmi charakteristické, např. tzv. **příznak jazyka**. Pacient není schopen udržet vyplazený jazyk v klidu, pohybuje jím a především jej mimovolně zatahuje zpět do úst. I nevyplazený jazyk se v ústech mimovolně pohybuje. Dalším je **příznak stisku** (př. dojičky), při kterém pacient mimovolně povoluje a svírá dlaň, jakoby stisknuté prsty lékaře „žmoulal“. Tyto symptomy se objevují z důvodu neschopnosti udržet volní kontrakci. Vyskytují se i kolébaté pohyby

v kyčlích při chůzi, budící až dojem tanečního projevu, které daly choreatickému projevu název (lat. chorea, řec. choros, znamená tanec). Intenzivní choreatické dyskineze mohou výrazně omezovat sebeobsluhu, zhoršovat stabilitu a vést k pádům.

Hlavní klinické jednotky projevující se (mimo jiné) choreatickými dyskinezemi

Huntingtonova nemoc

Huntingtonova nemoc (HN) je progresivní autozomálně dominantně dědičné onemocnění s plnou penetrancí. Mutace (multiplikace CAG tripletu) je přítomna na krátkém raménku 4. chromozomu. Prevalence nemoci je cca 1:10–15 000. Kauzální terapie, či terapie, která by zastavila nebo výrazně zpomalila progresi onemocnění neexistuje. **Klasická forma** HN se typicky manifestuje ve středním věku poruchami hybnosti, zejména choreou, kognitivní deteriorací a různými behaviorálními poruchami. V průběhu se objevuje celá řada dalších symptomů, např. kachektizace, dysfagie, dysartrie, výrazné poruchy posturální stability aj.

Juvenilní forma HN začíná před 20. rokem věku a je vzácná. Jako první se objevují poruchy intelektu a chování, ale neurologická symptomatika může následovat i se zpožděním několika let. Choreatické dyskineze obvykle nejsou patrné a dominuje rigidita a bradykineze. Mezi další projevy poruchy motoriky patří dystonie, myoklonus a pyramidové příznaky. Vyskytují se i epileptické paroxysmy různého typu. Progrese

obtěží je rychlá a doba přežití je kratší než u klasické formy.

Forma s pozdním počátkem HN se manifestuje u osob starších 60 let a je opět vzácná. Tato forma nemoci má pomalý průběh a postižení se běžně dožívají průměrného věku zdravé populace. Hlavním příznakem je chorea, která obvykle nepůsobí závažné postižení základních denních aktivit. Progrese kognitivní deteriorace je pomalá a nemocní jsou relativně dlouho soběstační.

Chorea minor Sydenhami

Objevuje se v dětství a následuje za 1–6 měsíců po infekci beta hemolytickým streptokokem skupiny A. Vzniká na podkladu zkřížené imunitní reakce proti neuronálním antigenům. Počátek onemocnění se projevuje ztrátou koncentrace, iritabilitou či naopak apatií. Postupně se rozvine generalizovaná chorea, převážně v obličejí a na akrech končetin. Asi ve 20% je jedna polovina těla choreou výrazněji postižena než druhá. Mimovolní pohyby obličejí typicky působí dojmem grimasování. V současné době při adekvátní antibiotické terapii je chorea minor již vzácná.

Vaskulární chorea

Nejčastějším zdrojem choreatických či choreodystonických dyskinezií u vaskulárního postižení mozku jsou ischemické léze bazálních ganglií (a. lenticulostriata – postižení caput nuclei caudati, přední části capsula interna a putamen) a talamu. První manifestací jsou obvykle jednostranné výrazné choreatické až balistické

dyskineze postupně ubývající na intenzitě, někdy přecházející do dystonie a málokdy dlouhodobě perzistující ve vysoké intenzitě.

Poléková chorea

Choreatické pohyby lze pozorovat poměrně často při dlouhodobé léčbě Parkinsonovy nemoci. Akutní poléková chorea může být indukována metoklopramidem, antihistaminiky, antiepileptiky (hlavně fenytoinem a karbamazepinem), tricyckými antidepresivy, trazodonem, baklofenem, anticholinergiky, estrogeny a kokainem. Problematika tzv. tardivních dyskinezi – stereotypní vznikajících při léčbě antiemetiky a antipsychotiky přesahuje rozsah článku. Ostatní léky indukují choreu poměrně vzácně.

Chorea v těhotenství a při použití kontraceptiv

Manifestace chorey v prvním trimestru gravidity (chorea in graviditate – v našich podmínkách velmi vzácná) bývá projevem Sydenhamovy chorey, kdy jde o prostou časovou koincidenci či rekurenci v graviditě velmi mladých prvorodiček. Vždy je však nutné pátrat po známkách antifosfolipidového syndromu, systémového lupusu. Chorea v těhotenství ve věku vyšším než 30 let a s anamnézou předchozího porodu bez chorey by měla vzbudit podezření na Huntingtonovu nemoc. Manifestace chorey po prvním trimestru, v naprosté většině případů ve 3. trimestru gravidity (chorea gravidarum), je projevem endotoxikózy – preeklampsie. Tento typ chorey zřejmě souvisí s endokrinní dysbalancí v rámci gravidity. Vzácně se může objevit i mimo graviditu při používání orálních kontraceptiv: počátek obtíží je typický po 8–10 týdnech užívání kontraceptiv, charakteristický je unilaterální výskyt obtíží. Po vysazení kontraceptiv přejde bez další léčby.

Vzácnější formy chorey

Generalizovaný choreatický syndrom se může vyskytovat u některých endokrinních poruch (hypertyreózy, hypoparatyroidizmu). Chorea se objevuje i u Jakob-Creutzfeldtovy nemoci, Wilsonovy nemoci a vzácně u metabolických onemocnění dětského věku (Lesch-Nyhanův syndrom, lysozomální poruchy, mitochondriální onemocnění atd.), systémového lupus erythematos, polycytemia vera.

Choreoakantocytóza a McLeodův syndrom jsou raritní onemocnění doprovázená přítomností akantocytů (zvláštní „ostnitý“ tvar erytrocytů) v krevním obraze, periferní neuropatií, amyotrofií.

Autozomálně dominantně dědičná benigní hereditární chorea počíná již v raném dětství, nebývá přítomna demence.

Paroxysmální dyskineze jsou zvláštním typem mimovolních pohybů, které se objevují v krátkých, mnohdy frekventních atakách.

Terapeutické postupy při tlumení choreatických dyskinezi

V následujícím textu bude diskutována pouze v současnosti dostupná symptomatická terapie chorey jako klinického projevu. Samozřejmě, prvním krokem ke správné léčbě je stanovení přesné diagnózy.

Terapeutické postupy lze rozdělit na:

- a) symptomatickou farmakologickou terapii
- b) specifické léčebné postupy.

a) symptomatická farmakologická terapie

Choreatické dyskineze lze farmakologicky tlumit. Při léčbě chorey nesmíme zapomínat, že stres choreatické dyskineze zvyšuje, a tedy hodnocení v ambulanci lékaře nemusí odpovídat běžné intenzitě dyskinezi. V každém případě je nutné respektovat zásadu, že léčit máme až choreu, která negativně ovlivňuje, invalidizuje svého nositele.

Neexistují však pochopitelně žádné dvojité zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studie (důkaz na úrovni tzv. třídy 1 podle medicíny založené na důkazech) u chorey obecně – jako symptomu různých příčin. Existují však studie sledující (mimo jiné parametry) anti-choreatický účinek různých léků u HN, ale i zde je velmi málo studií, které ob stojí jako třída 1 v kritériích posuzování.

V r. 2006 byla publikována přehledná práce – meta-analýza Bonelliho a Wenninga (Bonelli a Wenning, 2006), která shrnuje a interpretuje výsledky všech terapeutických studií provedených u HN od r. 1965. Vyplývá z ní, že pouze u haloperidolu, flufenazinu a olanzapinu byly provedeny klinické studie třídy 1 prokazující příznivý účinek na choreu.

V symptomatické terapii choreatických dyskinezi lze použít následující skupiny léků:

Antipsychotika (neuroleptika)

Blokádou postsynaptických dopaminových receptorů ve striatu tlumí dyskineze. Typická antipsychotika tlumí choreatické dyskineze účinněji než atypická, nicméně mají vyšší procento i závažných nežádoucích účinků. Jsou to především sedace, apatie, zpomalení psychomotorického tempa, pády, dysfagie, dysartrie a event. indukce

polékového parkinsonského syndromu či akutních a tardivních dyskinezi. Antipsychotika u HN však mohou příznivě ovlivnit iritabilitu, agresi a psychotické příznaky.

Byly zjištěny mírné či střední účinky na choreu ve studiích s flufenazinem (Terrence, 1976), haloperidolem (Barr et al., 1988), klopazinem (Bonuccelli et al., 1994; van Vugt et al., 1997), olanzapinem (Paleacu et al., 2002), tiapridem (Roos et al., 1982; Deroover et al., 1984) a risperidonem (Parsa et al., 1997; Duff et al., 2008).

V současné době používáme v našem centru jako antichoreatická léčiva 1. volby tiaprid (pomalu stoupat od 50 mg na noc až do maximální celkové dávky 600 mg rozdělené ve 3 denních dávkách) či risperidon (od 1/2 mg na noc, do 4–6 mg ve 2 či 3 denních dávkách). Při neefektivitě či vedlejších účincích zkoušíme např. sulpirid či melperon, teprve poté nasazujeme klasická antipsychotika, např. haloperidol (od 0.5–1 mg/d, max. 10 mg/d) či jiné farmakologické skupiny (viz níže). Velmi málo používáme olanzapin. U HN nemáme žádné zkušenosti s klopazinem.

Presynaptické depletory dopaminu

Presynapticky působící léky na dopaminových synapsích (tzv. depletory dopaminu – reserpin a tetrabenazin) byly u choreatických dyskinezi také zkoušeny a měly dobrý účinek (Kempinsky et al., 1960; Jankovic a Beach, 1997; Kenney et al., 2007). U tetrabenazinu v běžných dávkách (do 150–200 mg/den) nebývají přítomny některé komplikace antipsychotik. Jeho použití však na druhou stranu dosti často indukuje závažné deprese a parkinsonský syndrom. V České republice není tetrabenazin dostupný, je nutno jej speciálně dovážet v systému tzv. „sirotčích“ léků (tzv. orphan drugs) a je poměrně drahý.

GABAergní léky

Některé GABAergní léky tlumí poměrně účinně dyskineze, jejich nevýhodou však je často nutná eskalace dávek v průběhu terapie, vznik závislosti, posturální instabilita a sedace. Nejlepší účinky podle našich zkušeností pozorujeme u klonazepamu, u kterého byla v minulosti provedena i otevřená klinická studie (Peiris, 1976). Málokdy stoupáme na více než na 2–4 mg/den rozdělené do 3 denních dávek.

Léky s antiglutamátovým účinkem

Z léků s antiglutamátovým účinkem byl zkoušen riluzol (Seppi et al., 2001; Rosas et al., 1999), amantadin (Verhagen et al., 2002), lamotrigin s mírným efektem (Kremer et al., 1999)

Tabulka 1. Terapie choreatických dyskinezií

Choreatické dyskineze						
Antipsychotika	Depletory DA receptorů	GABAergika	Antiglutamátergika			
1. volba	tetrabenazin do 150–200 mg/den	klonazepam do 2–4 mg/den	amantadin do 400–500 mg/den			
risperidon do 4–6 mg/den						
tiaprid do 400–600 mg/den						
2. volba						
sulpirid do 600–800 mg/den						
melperon do 150 mg/den						
DA – dopamin, GABA – gamaaminomáselná kyselina						

a zcela bez účinku byl remacemid (Huntington Study Group 2001).

V indikaci choreodystonie u HN používáme v našem centru s dobrým účinkem amantadin, který může zlepšit i posturální instabilitu.

b) specifické léčebné postupy

Ovlivnění choreatických dyskinezií bylo zkoušeno i hlubokou mozkovou stimulací vnitřního palida. Existuje však pouze několik málo kauzistických sdělení s rozpornými výsledky (Biolsi et al., 2008; Wihl et al., 2001). Velmi dobré efekty jsou však u choreatických dyskinezií v rámci pozdních hybných komplikací Parkinsonovy nemoci, kde se hluboká stimulace subtalamu a vnitřního palida stala již součástí klinické praxe.

V terapii paroxysmálních choreoatetóz lze příznivě ovlivnit intenzitu dyskinezií pomocí valproátu či karbamazepinu.

U některých chorob projevujících se mimo jiné choreatickým syndromem existují i kurabilní postupy: u polékových choreatických dyskinezií lze vysazením indukujících preparátů (což ale bohužel často nelze) problém odstranit. V některých případech tzv. tardivních stereotypií indukovaných antipsychotiky však mohou dyskineze dlouhodobě perzistovat i po vysazení indukujícího preparátu.

Pro chorea minor Sydenhami (a to i u neléčené) je charakteristická spontánní regrese, avšak časté jsou recidivy. V léčbě chorey minor je důležitá antibiotická terapie, mohou pomoci kortikoidy a s různým efektem se zkouší plazmaferéza, i. v. imunoglobuliny.

Chorea gravidarum ustoupí po porodu, který je někdy při těžkém klinickém průběhu nutno indukovat předčasně.

Pokud se velmi vzácně objeví chorea u Wilsonovy nemoci, indikována je specifická terapie cheláty či zinkem.

Chorea u autoimunitních chorob reaguje příznivě na léčbu základní choroby, kortikoidy a další imunosuprimující či modulující terapie přináší výrazné a časně zmírnění.

Pokud se vzácně objeví chorea u hypertyreózy či tyreotoxikózy, jejich korekce přinese promptní odpověď.

Podpořeno výzkumným záměrem
MŠM 0021620849.

Literatura

1. Barr AN, Fischer JH, Koller WC, Spunt AL, Singhal A. Serum haloperidol concentration and choreiform movements in Huntington's disease. *Neurology* 1988; 38(1): 84–88.

2. Biolsi B, Cif L, Fertit HE, Robles SG, Coubes P. Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 2008; 109(1): 130–132.

3. Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des* 2006; 12(21): 2701–2720.

4. Bonuccelli U, Ceravolo R, Maremmani C, Nuti A, Rossi G, Muratorio A. Clozapine in Huntington's chorea. *Neurology* 1994; 44(5): 821–823.

5. Deroover J, Baro F, Bourguignon RP, Smets P. Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr Med Res Opin* 1984; 9(5): 329–338.

6. Duff K, Beglinger LJ, O'Rourke ME, Nopoulos P, Paulson HL, Paulsen JS. Risperidone and the treatment of psychiatric, motor, and cognitive symptoms in Huntington's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20(1): 1–3.

7. Girotti F, Carella F, Scigliano G, Grassi MP, Soliveri P, Giovannini P, Parati E, Caraceni T. Effect of neuroleptic treatment on involuntary movements and motor performances in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(8): 848–852.

8. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57(3): 397–404.

9. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48(2): 358–362.

10. Kempinsky WH, Boniface WR, Morgan PP, Busch AK. Reserpine in Huntington's chorea. *Neurology* 1960; 10: 38–42.

11. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2007; 22: 193–197.

12. Kremer B, Clark CM, Almqvist EW, Raymond LA, Graf P, Jacova C, Mezei M, Hardy MA, Snow B, Martin W, Hayden MR. Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 1999; 53(5): 1000–1100.

13. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2002; 105(6): 441–444.

14. Parsa MA, Szigethy E, Voci JM, Meltzer HY. Risperidone in treatment of choreoathetosis of Huntington's disease. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(2): 134–135.

15. Peiris JB, Boralessa H, Lionel ND. Clonazepam in the treatment of choreiform activity. *Med J Aust* 1976; 1(8): 225–227.

16. Roos RA, Buruma OJ, Bruyn GW, Kemp B, van der Velde EA. Tiapride in the treatment of Huntington's chorea. *Acta Neurol Scand* 1982; 65(1): 45–50.

17. Rosas HD, Koroshetz WJ, Jenkins BG, Chen YI, Hayden DL, Beal MF, Cudkowicz ME. Riluzole therapy in Huntington's disease (HD). *Mov Disord* 1999; 14(2): 326–330.

18. Seppi K, Mueller J, Bodner T, Brandauer E, Benke T, Weirich-Schwaiger H, Poewe W, Wenning GK. Riluzole in Huntington's disease (HD): an open label study with one year follow up. *J Neurol* 2001; 248(10): 866–869.

19. Terrence CF. Fluphenazine decanoate in the treatment of chorea: a double-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976; 20(2): 177–183.

20. van Vugt JP, Siesling S, Vergeer M, van der Velde EA, Roos RA. Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(1): 35–39.

21. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, Chase TN. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002; 59(5): 694–699.

22. Wihl G, Volkman J, Allert N, Lehrke R, Sturm V, Freund HJ. Deep brain stimulation of the internal pallidum did not improve chorea in a patient with neuro-acanthocytosis. *Mov Disord* 2001; 16(3): 572–575.

doc. MUDr. Jan Roth, CSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
jan1roth2@gmail.com

