Kazuistika pacienta s Huntingtonovou chorobou

MUDr. Marie Hojgrová, Mgr. Monika Víchová, MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D., MUDr. Michaela Mayerová

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Kazuistika popisuje případ 59letého pacienta s neuropsychiatrickým onemocněním – Huntingtonovou chorobou projevující se z počátku především příznaky psychické poruchy. Pacient byl dlouhodobě psychiatricky léčen ambulantně, a nakonec byl odeslán k hospitalizaci na Psychiatrickou kliniku pro podezření na obsedantně-kompulzivní poruchu. Během hospitalizace byl pacient řádně vyšetřen neurologem. Také byla doplněna rodinná anamnéza, která byla do té doby nejasná. Na základě těchto kroků bylo vysloveno podezření na Huntingtonovu chorobu. Pacient byl objednan na genetické vyšetření a předán do péče specializované neurologické ambulance, kde došlo k potvrzení diagnózy.

Klíčová slova: Huntingtonova choroba, chorea, iritabilita, koprolálie, obsedantně kompulzivní symptomy, kognitivní poruchy, diagnostika, léčba.

Case report of a patient with Huntington's disease

This case study describes a 59-year-old patient with a neuropsychiatric disorder – Huntington's disease. The patient had been treated by psychiatrists for a long time, finally he was hospitalized at the Department of Psychiatry of the University hospital for suspicion of obsessive compulsive disorder. During hospitalization, the patient was properly examined by a neurologist. Also, the family history was completed because until then was unclear. Based on these steps, a suspicion on Huntington's disease was officially pronounced. The patient was ordered to genetic testing and handed over to the care of specialized neurological clinic, where the diagnosis was confirmed.

Key words: Huntington's disease, chorea, irritability, coprolalia, obsessive compulsive symptoms, cognitive disorders, diagnostics, treatment.

Úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je progresivní neurodegenerativní onemocnění s autosomálně dominantním typem dědičnosti a s charakteristickými motorickými, kognitivními a behaviorálními příznaky. Nástup nemoci je typický mezi 35. až 50. rokem života, existují však i vzácné juvenilní formy HN i formy HN s pozdním začátkem (1, 2). Histopatologie zahrnuje časnou degeneraci neuronů v bazálních gangliích, eventuálně se může rozšířit na ztrátu kortikálních, talamických, hipokampálních a hypotalamických neuronů, kortikální ztenčení až generalizovanou ztrátu mozkové tkáně (1). Diagnóza spolesá jednak na motorické příznaky, ale obvykle se ještě současně objevují poruchy chování anebo kognitivní deficit, a to v přímé klinické souvislosti s pozitivními genetickými testy nebo pozitivní rodinou

anamnézou. Genetický základ onemocnění je znám od roku 1993 a brzy vedl ke genetickému testování predisponovaných jedinců a diagnostikování již postižených pacientů. Nicméně přestože víme, že za vznik nemoci může mutace v genu pro huntingtin, kde dojde ke zmnožení opakování tripletů cytosin-adenin-guanin, patofyziologické cesty vedoucí k buněčné dysfunkci a ztrátě nervových buněk zůstávají nejasné (2, 3).

Vlastní případ

V kazuistice je uveden případ muže ve věku padesáti devíti let, který byl na naši kliniku přijat k diferenciální diagnostice pro koprolálie, které pacient popisoval jako nutkavé a pro pozvolna se rozvíjející poruchy hybnosti – popsané jako dyskineze. Byl odeslán ambulantním psychiatrem pro došetření suspektně obsedantně-kom-

pulzivní poruchy (OCD). Z rodinné anamnézy při příjmu pacient zmiňoval, že matka suicidovala, léčila se podle něj se sclerosis multiplex (tato informace byla později upravena bratrem pacienta, viz níže). Sám pacient se somaticky s ničím neléčil, pouze v roce 2008 (osm let před hospitalizací) měl těžký úraz levé horní končetiny (LHK) na počítačem řízeném stroji (CNC stroji), následovalo asi 7 operací, v té době zhubnul 10 kg, které se mu od té doby nepodařilo nabrat zpět. Z osobní anamnézy lze vybrat, že pacient vystudoval střední automobilovou školu ukončenou maturitou. Pacient je od roku 2009 v ID 1. stupně (po úrazu LHK), pracuje v chráněné dílně na pozici přípravy produktů pro prodejny. Předtím pracoval 11 let jako dispečer, později jako technik, zástupce ředitele, dostal výpověď. Poté pracoval jako operátor CNC strojů, kde utr-

pěl již zmíněný těžký úraz LHK. Pacient je ženatý od roku 1988, má dvě děti ve věku 25 a 28 let, všichni bydlí ve společné domácnosti, soužití je problémové kvůli pacientovým potížím.

Při příjmu pacient udával, že první potíže se začaly rozvíjet přibližně v roce 2011, v té době přišel o místo. Po úrazu zpočátku vnitřně nadával sám sobě, že nedával pozor a zranil si ruku, později začal nadávat i doma, ale vždy jen sám sobě, používal vulgární výrazy. V roce 2013 navštívil prvního psychiatra, který mu nasadil medikaci, ta ale byla bez efektu (pacient si názvy medikace nepamatoval, z dostupné dokumentace bylo zjištěno, že byl léčen pro úzkostně-depresivní symptomatiku, medikace nebyla dohledatelná, dotýčný psychiatr již neordinuje). Půl roku před hospitalizací přešel k jinému psychiatrovi, kde mu byl nasazen mirtazapin, nejdříve v dávce 30 mg/den, poté pacient začal lépe spát a přibral 3 kg, nutkání nadávat však přetrvávalo a nově se přidal pocit houpání, který po snížení mirtazapinu na 15 mg/den ustal. Poslední dva měsíce před hospitalizací byl dalším psychiatrem do medikace přidán sertralin v dávce 50 mg/den. Mimovolní pohyby končetin se podle pacienta začaly objevovat rok před hospitalizací na našem pracovišti a postupně se zhoršovaly. Pacient zdůrazňoval hlavně nutkání stále nadávat, když se hodně snažil, dokázal nutkání přemoci.

Objektivně z psychiatrických příznaků při příjmu dominovala místy moria, jinak nálada euthymní, nebyla patrna anxieta, myšlení koherentní, nebyla přítomna psychotická symptomatika, ani nebyla naznačena auto či heteroagrese. V anamnéze v posledních letech snad sexuální

dezinhibovanost, v projevu místy lehká žoviálnost, lehká odbrzděnost. Z neurologických příznaků dominovala dysartrická řeč a drobné trhavé mimovolní pohyby dolních a horních končetin, které neměly jasný charakter choreatických pohybů, koprolálie nebyla na oddělení pozorována.

Ze začátku hospitalizace byl v rámci diferenciální diagnostiky vyloučen Tourettův syndrom, protože potíže začaly v pozdějším dospělém věku a mimovolní pohyby neměly charakter tiků. Stav také neodpovídal klinickému obrazu plně vyjádřené OCD. V diferenciální diagnostice byla nově zvažována i počínající kognitivní porucha – frontotemporální demence. Bylo proto provedeno psychologické vyšetření ke zjištění stavu kognitivních funkcí. Ve screeningových testech jsme nezaznamenali signifikantní pokles hrubého skóru svědčící pro deficit paměti či obecně přítomnost neurodegenerativního onemocnění (ACE-R: 89/100 bodů, MMSE: 28/30 bodů). Až v podrobnějším vyšetření jsme zachytili globální kognitivní deficit difúzního charakteru. Obrazu dominovalo narušení exekutivních funkcí, narušena se ukázala schopnost generace plánu, dále schopnost inhibice, v mírnější formě také iniciace, fluence a set shiftingu – v rozhovoru se toto narušení projevovalo obtížemi s volným přepínáním mezi tématy hovoru, ulpíváním na předešlém tématu. Nápadně byl také narušen kognitivní odhad. Vyšetření dále ukázalo mírné narušení verbální i neverbální bezprostřední i oddálené paměti. Narušené se ukázalo zejména uchování informace, celková kapacita krátkodobé paměti byla snížena, křivka učení kolísající, silný byl vliv interference. Staropaměť

však byla zachována. Obtíže se ukázaly i v oblasti jazykových schopností – pacient byl v projevu mírně dysartrický, vyskytly se drobné výpadky v pojmenování, občas se objevily také agramatismy. Nápadné bylo nejednotné tempo řeči, kdy se místy vyskytly delší latence, jindy odpovídal pacient velmi zrychleně, odpověď „vyhrkl“. Výrazně narušeno bylo u pacienta abstraktní myšlení a schopnost konceptualizace, zhoršené bylo porozumění příběhům a rozvitým větám. Tenacita pozornosti v průběhu testování kolísala, mírné zhoršení bylo zachyceno také v oblasti distribuce pozornosti, výrazněji narušena byla pracovní paměť. Psychomotorické tempo bylo zpomalené mírně. Vizuokonstrukční funkce se jevily na dobré úrovni, výkon v podobném typu úloh však byl negativně ovlivněn narušením exekutivních funkcí. Během vyšetření byla pozorována zhoršená orientace v prostoru – pacient například opakovaně odkládal své předměty (např. brýle) na stůl do prostoru examinátora, měl problémy najít a uchopit tužku, kterou posunul na jiné místo, než byla předtím apod. Naopak mimovolní pohyby se při soustředění se na úlohy výrazně zmenšovaly a nabývaly podoby občasného škubnutí či třesu.

Neurokognitivní profil byl velmi podobný k profilu demence u Huntingtonovy nemoci. Po celou dobu hospitalizace byl pacient bez medikace, antidepresiva vzhledem k nepřítomnosti depresivní symptomatiky byla vysazena. Pacient byl zařazen do režimu na oddělení, který zvládal bez problémů. Vzhledem ke klinickým příznakům, výsledkům dosavadních vyšetření a po doplnění rodinné anamnézy od bratra

pacienta, a to o důležitou informaci, že matka pacienta se léčila s Huntingtonovou nemocí, padlo podezření na Huntingtonovu chorobu.

Během hospitalizace proběhlo 2x neurologické konzilium, poprvé byla doporučena magnetická rezonance (MR) mozku, která proběhla se závěrem: Nečetné tečkovité hyperintenzity bílé hmoty obou mozkových hemisfér, jsou povahou nespecifické, v diferenciální diagnostice zřejmě poischemické a degenerativní etiologie. Nález pro zvažovanou frontotemporální demenci nesvědčil. V době, kdy byla provedena MR mozku, nebyla doposud HN zvažována, proto se radiolog nezaměřil na cílené oblasti, které mohou být změněny u HN, tj. makroskopicky patrná atrofie předních částí striatálních oblastí, a které již mohly být v té době pozorovatelné (2). Po doplnění rodinné anamnézy a zjištění skutečné diagnózy matky byl pacient odeslán na neurologické vyšetření znovu. Tentokrát bylo doporučeno genetické vyšetření a objednání do specializované ambulance. Následné kroky byly provedeny dle tohoto doporučení. Pacient byl propuštěn bez psychiatrické medikace, ta nebyla indikována a nejevila se toho času jako účelná.

Dle posledních informací byla u pacienta HN potvrzena genetickými testy. Pacient dochází na pravidelné kontroly do specializované neurologické ambulance. T.č. je bez dispenzarizace v psychiatrické ambulanci.

Diskuze

Huntingtonova choroba je neurodegenerativní onemocnění, se kterým se setkávají především neurologové. Přesto, jak z článku vyplývá, psychiatrické příznaky jsou u HN velmi rozšířené a nejedná se jen o syndrom demence, který má vlastní zastoupení v MKN-10 (F022). Bylo potvrzeno, že u HN mají psychiatrické symptomy četný výskyt a objevují se často již mnoho let před příznaky motorickými (4).

Při stanovení diagnózy se musí myslet na to, že motorické příznaky se rozvíjí později, většinou až poté, co jsou kognitivní a psychické změny již přítomny. V důsledku těchto zjištění bylo provedeno několik klinických studií, které byly zaměřeny na příznaky v časném stadiu nemoci. Přesto do této doby nebyly psychiatrické příznaky začleněny do diagnostického procesu. Po propuknutí onemocnění se mohou objevovat různé příznaky a mohou se měnit v průběhu času, a dokonce některé příznaky (např. chorea),

kteří jsou výrazné ze začátku onemocnění, mohou být stále méně nápadné (3).

Mezi hlavní neurologické příznaky HN patří chorea, dystonie, bradykinese, myoklonus (hlavně u mladších pacientů), dysfagie, dysartrie, rigidita. Mezi hlavní neuropsychiatrické příznaky patří: 1) Kognitivní dysfunkce – dysexekutivní syndrom, deficit sociální kognice, nepozornost, demence; 2) Afektivní poruchy a psychotické příznaky – impulzivita, prudké změny nálad, deprese, apatie, psychóza, anxieta, obsedantně-kompulzivní příznaky; 3) další příznaky jako ztráta váhy, inkontinence, zácpa, insomnie, epilepsie (u mladších pacientů). Pacienti s přítomností jednoho klinického problému jsou vzácní, většinou se jedná o kombinaci příznaků, což komplikuje diagnostiku i léčbu, např. impulzivita s problémem s chůzí může vést k častým pádům. Také je důležité myslet na to, že při rozvoji deprese či apatie nemusí jít vždy jen o progresi nemoci, ale může se jednat o jiné příčiny, např. probíhající infekci nebo osobní problémy v životě pacienta. Výsledkem je, že některé z příznaků onemocnění se zdají být rezistentní na léčbu, protože základní problém nebyl rozpoznán a řešen (3). HN obvykle progreduje pozvolna, a proto jakékoliv akutní či subakutní zhoršení neurologického stavu obvykle znamená komorbiditu (např. infekci při aspiraci, urosepsi, subdurální hematom po pádu, opožděně diagnostikovanou frakturu končetin, luxaci ramene, akutní interní onemocnění, chybu v medikaci) (2). U pacienta v naší kazuistice dominovala z příznaků v prvopočátku obsedantně-kompulzivní symptomatika, kognitivní poruchy, impulzivita, později se přidaly mimovolní pohyby dolních i horních končetin a dysartrie.

Kauzální léčba HN v současné době neexistuje. Zkoumají se látky (chorobu modifikující léčiva), které by mohly působit neuroprotektivně vzhledem k výše uvedeným patogenetickým mechanismům. Většina z nich však nepřinesla signifikantní výsledky. Zůstává ale naděje, že nové strategie léčby by mohly k objevení efektivní terapie vést. Jako dominantní tedy zůstává symptomatická léčba, u motorických příznaků (např. chorea) je to tetrabenazin. U psychiatrických příznaků je léčba závislá na aktuálních potížích pacienta. U depresivní nálady, která je nejčastěji léčeným příznakem, je podáván venlafaxin nebo inhibitory monoaminooxidázy, u anxiety citalopram a lorazepam (v ČR neregistrován). Na zvýšenou afektivní dráždivost jsou v klinické praxi

voleny olanzapin, quetiapin, valproát, karbamazepin s dobrým efektem, na zvýšenou impulzivitu atomoxetin. Při příznacích apatie je možno podat modafinil, amantadin, a standardní antidepressiva – mirtazapin, fluoxetin, citalopram nebo venlafaxin. Při rozvoji psychózy se doporučuje nasadit atypická antipsychotika, např. olanzapin, sulpirid, amisulprid, risperidon nebo typické antipsychotikum haloperidol (3). Doporučení léčby v české literatuře se od zahraniční (viz výše) může mírně lišit, také proto, že neexistují žádné solidní kontrolované studie symptomatické léčby (5).

Podle dostupné české literatury, vycházející z klinických zkušeností Centra extrapyramidových onemocnění na Hennerově neurologické klinice v Praze, vyplývají tyto možné postupy léčby: Na dyskinetický syndrom (chorea, dystonie) jsou účinná atypická antipsychotika (AP) (tiaprid, risperidon), i přesto, že typická AP (haloperidol) jsou účinnější, ale u nich je vyšší procento závažných nežádoucích účinků (sedace, apatie, zpomalení psychomotorického tempa, posturální instabilita s pády, dysfagie, dysartrie). Dále je užíván tetrabenazin s dobrým efektem, případně se nasazuje i klonazepam. Symptomatickou léčbu motorických příznaků zahajujeme tehdy, když pacienta omezují. U akatie a rigidity, někdy s přítomností dystonie, je s efektem užíván amantadin či levodopa. U poruch chůze a posturální instability jsou pozitivní zkušenosti s malými dávkami risperidonu nebo amantadinu. Léčba psychiatrických příznaků je obtížná vzhledem k horší compliance a anosognosii u pacientů s HN. Vážným problémem bývá iritabilita a agresivita, které jsou akutně řešeny nasazením benzodiazepinů, poté atypických AP (tiaprid, risperidon, olanzapin, quetiapin), popř. valproátu. U závažné hypersexuality či sexuální agresivity je možné podávat medroxyprogesteron. Na úzkostné poruchy lze použít krátkodobě benzodiazepiny, poté antidepressiva (AD) ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). U afektivních poruch jsou nejčastěji užívaná AD ze skupiny SSRI, při současné přítomnosti nespavosti a úbytku na váze je vhodný mirtazapin, u dominující apatie jsou dobré zkušenosti s bupropionem. Obecně však projevy apatie a abulie jsou špatně terapeuticky ovlivnitelné. Při těžkých depresivních epizodách s psychotickými příznaky se doporučuje kombinovat AD s nízkými dávkami atypických AP, v případě rezistence lze zvážit i elektrokonvulzivní terapii. Pacienti s příznaky bipolární afektivní poruchy jsou indikováni k léčbě thymoprotektiv-

tiky – valproát, lamotrigin, nedoporučuje se však podávat lithium z důvodu rizika intoxikace při časté dehydrataci nemocných. AD se doporučují u pacientů s HN podávat v poloviční doporučené denní dávce než v případě depresivní poruchy vzhledem k častějším nežádoucím účinkům jako agitace, akatizie, deliriózní stavy. U psychotické symptomatiky jsou indikována atypická AP – risperidon, quetiapin, olanzapin; kombinace AP se nedoporučují. Při OCD symptomatice je užíván klomipramin či AD ze skupiny SSRI – především sertralin či paroxetin, lze je kombinovat i s nízkou dávkou olanzapinu. U izolovaného kognitivního deficitu a demence není k dispozici účinná léčba, efekt kognitiv je nedostatečný. Pro správnou a komplexní léčbu je důležité zapojovat i další odborníky jako psychology, fyzioterapeuty, logopedy, ergoterapeuty, nutriční specialisty, sociální pracovníky. Podrobnější informace o léčbě i s doporučenými dávkami lze nalézt v minimonografii *Huntingtonova nemoc* od J. Rotha (2, 5).

Shrnutí a závěr

V této kazuistice byl popsán případ muže, u kterého se cca 5 let postupně rozvíjely psychiatrické příznaky – podrážděnost, koprolálie

a s odstupem se k nim přidaly mimovolní pohyby. V diferenciální diagnostice byl zvažován Tourettův syndrom, který byl hned vzhledem k věku pacienta vyloučen, dále frontotemporální demence. Po objasnění rodinné anamnézy a doplnění psychologických, neurologických a zobrazovacích vyšetření bylo vysloveno podezření na Huntingtonovu chorobu.

Psychiatrické příznaky jsou často prvními projevy HN. Kognitivní poruchy jsou mnohdy předcházeny poruchami nálady, chování a změnami osobnosti. Vzhledem k tomu by bylo dobré zvážit úpravu diagnostických kritérií nemoci, která by více zahrnovala psychiatrické příznaky a pomohla by lékařům lépe a včas tuto nemoc diagnostikovat. Časná diagnostika také může zlepšit pochopení projevů nemoci u rodinných příslušníků. Rovněž díky včasné diagnóze se sníží riziko oddálení invalidního důchodu, ztráty zaměstnání a ztráty zdrojů finančních prostředků, k čemuž často dochází při pozdním diagnostikování HN. Dle literatury se počátek onemocnění datuje okolo 40. roku života, u našeho pacienta se symptomy objevily později, a to v 54. roce života. Rodinná anamnéza je velmi důležitá, i když některé příznaky u potomků nemusí být vždy v souvis-

losti s genetickou predispozicí HN. Nejdůležitější částí diagnostiky je genetické vyšetření.

U pacientů s diagnózou Huntingtonovy choroby je velmi důležitá spolupráce neurologů a psychiatrů. Huntingtonova nemoc je nevyléčitelná choroba, klinické příznaky jsou farmakoterapeuticky ovlivnitelné pouze do určité míry. Sebevražda bývá častou příčinou úmrtí pacientů s HN, míra výskytu suicidia je několikanásobně vyšší než u běžné populace (6). Přesto hlavní příčinou úmrtí zůstávají komplikace onemocnění např. malnutrice, dysfagie, aspirační pneumonie, urosepsy, sepse z dekubitů (2).

Vzhledem k těmto poznatkům je zřejmé, že psychiatři se mohou poměrně často s takovými pacienty ve své ambulanci setkat, proto by měli i na toto onemocnění myslet. Nejdůležitější je pečlivé odebrání anamnézy a případné doplnění neurologických, genetických a psychologických vyšetření, které mohou v diagnostikování této choroby pomoci.

Užitečné informace pacientům, pečovatelům i zdravotníkům může přinést web www.huntington.cz, který je zajišťován Společností pro pomoc Huntingtonově chorobě, tato společnost přináší pomoc pro rodiny s HN (7).

LITERATURA

1. Shannon KM, Frait A. Therapeutic Advances in Huntington's Disease. *Movement Disorders* 2015; 30(11): 1539–1546.
2. Roth J. Huntingtonova nemoc. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 106: 107–123.
3. Mason SL, Barker RA. Advancing pharmacotherapy for treating Huntington's disease: a review of the existing literature. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016; 17(1): 41–42.
4. Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Ruiz-Idiago J, Sampedro F, Landwehrmeyer GB, Spanish REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network, Kulisevsky J. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 25: 58–64.
5. Klempíř J, Roth J. Terapeutické možnosti poruchy hybnosti u Huntingtonovy nemoci. *Psychiatrie pro praxi* 2016; 17(2): 53–58.
6. Halpin M. Accounts of suicidality in the Huntington disease community. *Omega (Westport)* 2012; 65(4): 317–334.
7. Roth J, Klempíř J, Uhrová T. Současné terapeutické možnosti u Huntingtonovy nemoci. *Psychiatrie pro praxi* 2009; 10(5): 205–208.