

# Huntingtonova choroba jako neuropsychiatrický problém

doc. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Marie Obdržálková<sup>1</sup>, Mgr. et Mgr. Monika Víchová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Středoevropský technologický institut Masarykovy univerzity (CEITEC MU), Brno

Článek shrnuje základní údaje o diagnostice a léčbě Huntingtonovy nemoci. Zdůrazněna je zejména neuropsychiatrická podstata tohoto onemocnění, u něhož se kromě motorických příznaků vyskytují i nejrůznější psychiatrické příznaky a kognitivní deficit. To je ilustrováno i přiloženou kazuistikou.

**Klíčová slova:** Huntingtonova nemoc, motorické příznaky, psychiatrické příznaky, kognitivní deficit, léčba.

## Huntington's disease as a neuropsychiatric problem

The article summarizes basic data about diagnostics and treatment of Huntington's disease. It emphasizes the neuropsychiatric basis of the disease with not only motor symptoms but also with various psychiatric symptoms and cognitive deficit. These facts are confirmed with one case study.

**Key words:** Huntington's disease, motor symptoms, psychiatric symptoms, cognitive deficit, treatment.

## Úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je neurodegenerativní onemocnění přenášené autozomálně dominantním způsobem. Hlavními klinickými projevy tohoto onemocnění jsou motorické příznaky, narušení kognitivních funkcí a změny psychiky. Onemocnění popsal v roce 1872 James Huntington, po němž je také pojmenováno, i když ve stručnější podobě bylo popsáno již o třicet let dříve, konkrétně v roce 1842 (1, 2).

Genetickým podkladem HN je expanze tripletu skládajícího se z cytozinu, adeninu a guaninu (CAG) na krátkém raménku chromozomu 4. Za kritickou hranici počtu tripletů se považuje 40 a více. Produktem mutace je patologická forma proteinu zvaného huntingtin s polyglutaminem na jeho N-konci. Jeho přesná funkce není známá, ale předpokládá

se, že se podílí na řadě buněčných dějů včetně vnitřní buněčné signalizace, udržování cAMP (cyklického adenosinmonofosfátu) vázícího proteinu, prevence apoptózy, produkce BDNF (brain derived neurotrophic factoru) a axonálním, vesikulárním a mitochondriálním transportu (1, 2).

U HN dochází v časných stádiích k selektivnímu poškození GABAergních neuronů ve striatu (nejprve bývají postiženy neurony produkující kyselinu γ-aminomáselnou – GABA – a enkefaliny, které obsahují D2 receptory, později jsou postiženy i neurony produkující GABA a substanci P, které obsahují D1 receptory; interneurony jsou postiženy nejméně). V důsledku buněčné ztráty je patrná makroskopická atrofie striata, kterou lze detekovat zobrazovacími metodami. Později se objevují změny i v globus pallidus, nucleus subthalamicus, substantia nigra, hipokampu, hypothalamu, cerebellu a thalamu. S degenerací subkortikálních struktur postupuje i degenerace kortexu, takže v pozdních stádiích dochází k těžké atrofizaci mozku (1).

Prevalence HN se odhaduje na 1 : 10 000–15 000, nejčastější je výskyt u evropské populace, nejnižší naopak u asijské. Typicky nastupuje tato choroba ve 4. dekádě (mezi 35. a 50. rokem života), ale existují i vzácné juvenilní formy či formy s časným začátkem (před 20. rokem života) a naopak formy s pozdním začátkem (po 60. roce života). Obě pohlaví jsou touto nemocí postižena stejně. Doba přežití bývá obvykle 15 až 20 let (1, 2).

Prevalence HN se odhaduje na 1 : 10 000–15 000, nejčastější je výskyt u evropské populace, nejnižší naopak u asijské. Typicky nastupuje tato choroba ve 4. dekádě (mezi 35. a 50. rokem života), ale existují i vzácné juvenilní formy či formy s časným začátkem (před 20. rokem života) a naopak formy s pozdním začátkem (po 60. roce života). Obě pohlaví jsou touto nemocí postižena stejně. Doba přežití bývá obvykle 15 až 20 let (1, 2).

## Klinické projevy a diagnostika

Rozvinutá klasická forma HN se projevuje třemi okruhy symptomů:



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D., Ustohal.Libor@fnbrno.cz  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2018; 19(2): 64–66  
Článek přijat redakcí: 31. 3. 2018  
Článek přijat k publikaci: 22. 5. 2018

## 1) poruchami motoriky

- konkrétně generalizovaným dyskinetickým choreatickým syndromem a poruchou volní hybnosti;

## 2) širokým spektrem psychických projevů

- nejčastěji apatií, iritabilitou, depresivním syndromem, obsesemi, kompulzemi a dalšími;

## 3) kognitivním deficitem

- s dominujícím dysexekutivním syndromem, který progreduje do těžké demence (1, 2).

K motorickým příznakům náleží chorea, kterou lze definovat jako mimovolní, rychlé, nepravdělné a nestereotypní pohyby v náhodné distribuci kořenového i akrálního svalstva. Tento příznak, který je u HN velmi dobře známý, však bývá dle novějších poznatků přeceňovaný, a to i v rámci motorických projevů. Nezřídka se objevuje dost pozdě v průběhu onemocnění a nebývá nejvíce invalidizujícím příznakem. Závažnější totiž bývá mnohdy ztráta volní hybnosti projevující se jako nešikovnost, zpomalení pohybů či narušení koordinace pohybů (1).

K psychiatrickým (neuropsychiatrickým) příznakům se řadí změny chování a osobnosti, např. zvýšená iritabilita nebo apatie či emoční oploštění, přítomen bývá nezřídka i depresivní syndrom, případně i symptomy bipolární afektivní poruchy, anxiózní syndrom, obsedantně kompulzivní syndrom, někdy se vyskytují rovněž psychotické příznaky (např. paranoidní bludy) a u některých pacientů se rovněž vyskytuje agresivita, disociální chování, změny sexuality – může se objevit hypersexualita, častěji však bývá impotence (1–3).

Do studie REGISTRY, již se zúčastnili výzkumníci z patnácti evropských zemí, bylo zařazeno celkem 1993 nositelů mutace pro HN. Pouze 27 % z nich bylo bez psychiatrických (neuropsychiatrických) příznaků. K nejčastějším příznakům patřila středně závažná až závažná apatie (u 28,1 %), středně závažná až závažná deprese (u 12,1 %), zvýšená iritabilita či agresivita (u 13,9 %), obsedantně kompulzivní příznaky (u 13,2 %), naproti tomu psychotické příznaky se vyskytly jen u 1,2 % (2).

Co se týče kognitivního deficitu, v časných stádiích HN dochází k poruchám exekutivních funkcí, pozornosti, učení, paměti (zejména pra-

covní a krátkodobé), dochází rovněž ke změnám psychomotorického tempa. S progresí onemocnění se objevuje syndrom demence, typická bývá demence tzv. subkortikálního typu (při ní právě dominuje narušení exekutivních funkcí, změny psychomotorického tempa, poruchy chování, depresivní a anxiózní příznaky, iritabilita či apatie) (1, 2).

Diagnóza je snadná v případech pozitivní rodinné anamnézy plus přítomnosti dyskinetických projevů, zvláště pak jsou-li doprovázeny poruchou chování a kognitivním deficitem. V praxi je však diagnostika mnohdy komplikovanější. Zásadní je genetický test – potvrzuje přítomnost mutace, jako konfirmační test potvrdí diagnózu s jistotou takřka 100% (1). V diferenciálně diagnostickém procesu doporučuje Roth v prvním kroku odebrat anamnézu, provést neurologické vyšetření, orientační vyšetření zaměřené na psychické funkce (k detekci změn kognice a chování), eventuálně provést odborné psychologické vyšetření a psychiatrické vyšetření. Ve druhém kroku by mělo dojít ke zhodnocení, zda pacient splňuje diagnostická kritéria pro huntingtonskou fenokopii. Ve třetím kroku doporučuje provést CT či MR vyšetření mozku a vyšetření mutace pro HN. Dále by se mělo pokračovat podle výsledku vyšetření CT či MR – v případě nálezů atrofie caput ncl. caudati zopakovat vyšetření mutace pro HN z nezávislého vzorku, provést vyšetření akantocytů, jaterních testů, kreatinkinázy a EMG k vyloučení choreoakantocytózy a McLeodova syndromu a dále vyšetření mutace pro spinocerebelární ataxii 17. V případě nálezů normální velikosti caput ncl. caudati v CT či MR obrazu pak doporučuje u osob mladších 45 let vyloučit Wilsonovu nemoc, spinocerebelární ataxii 1, 2, 3 a Friedreichovu nemoc (1).

V současnosti je velká pozornost věnovaná právě psychiatrickým (neuropsychiatrickým) příznakům. V recentním přehledu uvádí Paoli, že prevalence těchto příznaků či syndromů je mezi 33 % a 76 %, přičemž se mohou vyskytovat v různých fázích nemoci, často v atypické formě, někdy dokonce i dvacet let před počátkem chorey a demence. V presymptomatické fázi (respektive ve fázi před výskytem motorických příznaků) se vyskytují depresivní příznaky, nelze však dosud říci, zda se vyskytují častěji než v symptomatické fázi. Rovněž není jasné, jak brzy se nejčastěji objevuje behaviorální manifestace frontální dysfunkce, např. obsedantně kompulzivní symptomatika, interpersonální senzitivita a hostilita (4). Vzhledem k častému výskytu psychiatrických příznaků před

motorickými navrhují někteří autoři označovat tuto fázi nikoli za presymptomatickou, ale raději pre-motorickou (5, 6). Zapomínat nelze u pacientů s HN ani na zvýšené riziko suicidality. Suicidální ideace bez tendencí k realizaci byly ve studii REGISTRY zjištěny u participantů v průběhu života ve 21,2 %, suicidální pokus byl zaznamenán u 6,5 % z nich (7).

## Léčba Huntingtonovy nemoci

Terapie se obvykle dělí na léčbu kauzální či tzv. modifikující onemocnění (disease-modifying treatment) a symptomatickou terapii (symptomatic therapy). V léčbě modifikující onemocnění se nepříliš úspěšně zkoušel kreatin, koenzym Q10, rybí olej a další nutrienty (8). V současnosti tedy žádná takováto onemocnění modifikující léčba u HN neexistuje. Cílem symptomatické léčby jsou nejčastěji motorické příznaky jako chorea, dystonie, myoklonus a tiky. Pro léčbu chorey se užívá tetrabenazin, který je jako jediný u nás v této indikaci oficiálně schválen. Velmi často se rovněž používají antipsychotika, v Evropě je to asi nejčastěji tiaprid. Jako přídatná léčba se používají i benzodiazepiny (8). Tetrabenazin je chinolizinový derivát, který reverzibilně inhibiči zpětného vychytávání serotoninu, noradrenalinu a zejména dopaminu do presynaptických vezikul (především VMAT 2) působí depleci neurotransmiterů, především dopaminu; současně působí jako slabý antagonist dopaminových D2 receptorů. Užíván je v léčbě chorey, jak bylo výše uvedeno (v USA schválen 2008, v EU 2010, v ČR od roku 2014 hrazen zdravotními pojišťovnami), dále dystonie, myoklonie, tiky u Tourettova syndromu a polékových nežádoucích extrapyramidových účinků (zejména tardivních dyskínéz). Z jeho nežádoucích účinků lze zmínit sedaci, rozvoj depresivních příznaků, parkinsonismus, akatizii a insomnii. Bývá podáván třikrát denně, jeho účinné dávky jsou od 50 mg pro die, maximální až 200 mg pro die, doporučována je pomalá titrace (9).

Dle Klempíře a Rotha má rovněž tiaprid příznivý efekt nejen na choreu, ale lze jej použít i při iritabilitě, agitovanosti, agresivitě a deliriózních stavech, zmírňuje u pacientů s HN anxieta a insomnii, nemá však antipsychotické účinky. Dalším léčivem, které lze použít, je risperidon. Za vhodný je považován zejména pro intenzivní a invalidizující choreatický syndrom, při psychomotorickém neklidu, iritabilitě, agresivním chování, psychotických a deliriózních stavech. Využit lze i haloperidol, který má z antipsychotik patrně nejsilnější

antichoreatické účinky, přičemž je indikován zejména k potlačení agitovanosti, agrese, deliriózních stavů a floridních psychotických symptomů; jeho užití však limitují nežádoucí extrapyramidové účinky. K dalším antipsychotikům, která lze užít, náleží i sulpirid, olanzapin, quetiapin a aripiprazol. K dalším případným léčivům, která lze využít, patří i amantadin či rovněž výše uvedené benzodiazepiny (9). Klempíř a Roth doporučují použít k léčbě chorey u psychicky stabilizovaných pacientů monoterapii tetrabenazinem nebo tiapridem. Pokud je tato léčba bez efektu, pak je dle autorů vhodná záměna obou léčiv, při částečném efektu jejich kombinace. Pokud je neúčinná záměna, pak jako třetí volbu doporučují risperidon, případně kombinaci tetrabenazinu s risperidonom (v případě neúčinné kombinace tetrabenazinu s tiapridem). Jako finální možnost lze vyzkoušet haloperidol. U pacientů s aktuálně přítomnou depresí, iritabilitou či agresí je dle jejich doporučení v první volbě vhodné nasadit tiaprid, při neúčinnosti risperidon, ve třetí volbě haloperidol. U pacientů s psychózou (eventuálně agresí) je doporučována monoterapie risperidonom, při neúčinnosti monoterapie haloperidolem. V případě, že se u těchto pacientů podaří dlouhodobě stabilizovat jejich psychický stav, lze i u nich přikombinovat tetrabenazin (9).

V léčbě psychických příznaků je konkrétní výběr léčiva vybírán dle symptomů či syndromu. V terapii depresivního syndromu se užívají antidepressiva, první volbou jsou nejčastěji selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), dále inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), při přítomnosti insomnie a váhového úbytku mirtazapin, při přítomnosti insomnie lze nasadit i trazodon nebo případně agomelatin, při přítomnosti apatie je ke zvážení bupropion, možná jsou i jiná antidepressiva včetně tricyklických. Studie podporující jejich účinnost v této indikaci však takřka chybí – jejich systematický přehled jich našel celkem jedenáct (jedna zkoumala venlafaxin, jedna fluoxetin, jedna citalopram, jedna atomoxetin, jedna modafinil, jedna lithium a pět antipsychotika). Dle autorů přehledu však žádná neměla adekvátní délku trvání, velikost souboru nebo výstup; nebyla zaznamenána žádná kontrolovaná studie s pozitivním výsledkem (10). Vyskytnou-li se příznaky bipolární afektivní poruchy, pak je vhodná thymoprotektivní léčba (valproát, případně lamotrigin), při přítomnosti psychotických příznaků lze přikombinovat antipsychotika (olanzapin či quetiapin). V léčbě

psychotických příznaků jsou vhodná atypická antipsychotika (zejména risperidon, quetiapin či olanzapin), v terapii obsedantně kompulzivní symptomatiky pak antidepressiva ze skupiny SSRI, případně klomipramin. Při přítomnosti anxiózního syndromu je nejvhodnější použít antidepressiva, jako první volba jsou nejčastěji doporučována SSRI, krátkodobě lze užít benzodiazepiny. V ovlivnění poruch chování, zejména iritability a agresivity, se zkoušejí podávat atypická antipsychotika (risperidon, olanzapin, quetiapin), vyšší dávky antipsychotik již nasazených pro poruchy motoriky, pro akutní zklidnění lze použít benzodiazepiny, dále lze užít valproát či antidepressiva ze skupiny SSRI (ta jsou používána zejména v USA). Vyskytne-li se hypersexualita, doporučuje se nasadit antiandrogeny. Těžko ovlivnitelná je apatie a abulie – lze vyzkoušet antidepressiva, např. bupropion. U pacientů se zvýšeným rizikem suicidality lze zvážit nasazení lithia. V léčbě kognitivního deficitu není známá žádná účinná léčba, informace o efektu kognitiv jsou rozporuplné (1, 8, 10, 11).

Přes všechny tyto údaje zdůrazňují např. autoři dva roky starých francouzských doporučení, že jediným léčivem, které je prokazatelně účinné u HN, je tetrabenazin, a to v ovlivnění chorey (úroveň důkazů A – uznávaná vědecká průkaznost). Všechna ostatní farmaka jsou užívána jen na základě méně průkazných poznatků (úroveň C – nízká úroveň evidence) nebo na základě tzv. profesní shody (professional agreement) (12).

## Kazuistika

K psychiatrickému vyšetření či hospitalizaci se může pacient dostat ještě před objevením se motorických příznaků a stanovením diagnózy, což bylo prezentováno v kazuistice Hojgrové et al. z roku 2017 (13).

Častěji se však pacienti s HN dostávají na psychiatrii až po stanovení diagnózy k ovlivnění přetrvávajících psychiatrických (neuropsychiatrických) příznaků. To lze ilustrovat na následující kazuistice. Ta popisuje případ ženy staré 67 let, s již diagnostikovanou HN, léčenou ve specializované neurologické ambulanci, která byla odeslána k akutní hospitalizaci z psychiatrické ambulance pro depresivní syndrom a komorbidní anxiózní syndrom. Jednalo se o polymorbidní pacientku trpící gastroezofageální refluxní chorobou (GERD), colon irritable, ptózou pravé ledviny, eufunkční koloidní drobnouzlovou strumou; diagnostikována jí byla rovněž cysta ovaria, myom dělohy a polyvalentní

alergie. Z její rodinné anamnézy je nutné zmínit, že její matka a o tři roky starší sestra zemřely na HN, její otec zemřel v důsledku demence.

Při přijetí byla pacientka bradypsychická, dále u ní byla přítomna depresivní, neodklonitelná nálada, anxieta s vegetativním doprovodem, hypobulie, hypo- až apatie, hypoprosexie, hypooorexie s váhovým úbytkem, autoakuzace a suicidální myšlenky bez tendence k realizaci.

Motorické příznaky HN u ní byly léčeny tetrabenazinem 50 mg pro die, v psychiatrické ambulanci jí byla před hospitalizací navýšena dávka sertralinu z 50 na 100 mg pro die, dále jí byl podáván alprazolam 1 mg pro die.

V terapii jsme pokračovali i za hospitalizace, pro přetrvávající anxieta jsme místo alprazolamu ordinovali oxazepam (do dávky 30 mg pro die), později jsme přikombinovali quetiapin v dávce 75 mg pro die. Po stabilizaci stavu naší pacientky jsme provedli neuropsychologické vyšetření se závěrem incipientní demence s dominujícím dysexekutivním syndromem – narušena u ní byla zejména schopnost generace plánu a set shiftingu, mírně snížena byla i fluence, snížen byl rovněž její výkon ve vizuokonstrukčních úlohách (dle ACE-R 73/100, dle MMSE 28/30). Za hospitalizace jsme zvažovali vliv tetrabenazinu na depresivní symptomatiku, vzhledem k jeho pozitivnímu efektu na motorické příznaky jsme jej však v terapii ponechali. Pacientku jsme k doléčení přeložili do psychiatrické nemocnice.

## Závěr

Huntingtonova nemoc je neuropsychiatrické onemocnění, které se mnohdy v úvodu projevuje spíše než motorickými příznaky nejrozličnější psychopatologií, jako např. apatií, zvýšenou iritabilitou/agresivitou, depresivním syndromem, úzkostnými příznaky, obsedantně kompulzivní symptomatikou a také kognitivním deficitem. Psychiatr může být první odborný lékař v kontaktu s pacientem, což dokazuje kazuistika Hojgrové et al. z roku 2017 (13). Aktuálně uváděná kazuistika pak ukazuje, že i pacienti s pokročilým stadiem HN potřebují psychiatrickou péči.

*Tato práce byla finančně podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno)*

## LITERATURA

1. Roth J. Huntingtonova nemoc. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(2): 107–123.
2. van Duijn, Craufurd D, Hubers AAM, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, Anderson KE, van Walsem MR, van der Mast RC, Orth M, Landwehrmeyer GB, the European Huntington's Disease Network Behavioural Phenotype Working Group. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1411–1418.
3. Eddy CM, Parkinson EG, Rickards HE. Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease. *Lancet Psychiatry* 2016; 3(11): 1079–1086.
4. Paoli RA, Botturi A, Ciammola A, Silani V, Prunas C, Lucchiari C, Zugno E, Caletti E. Neuropsychiatric Burden in Huntington's Disease. *Brain Sci* 2017; 7(67): 1–15.
5. Saldanha Ramos AR, Garrett C. Huntington's Disease: Pre-motor Phase. *Neurodegener Dis* 2017; 17: 313–322.
6. Saenz-Farret M, Zuniga-Ramirez C, Ramirez-Gomez CC, Montilla-Uzcategui V, Micheli F. Neuropsychiatric Symptoms and Premanifest Huntington's Disease. *Mov Disord* 2017; 32(3): 481.
7. van Duijn E, Vrijmoeth EM, Giltay EJ, Landwehrmeyer B, REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network. *J Affect Disord* 2017; 228: 194–204.
8. Shannon KM, Faint A. Therapeutic Advances in Huntington's Disease. *Mov Disord* 2015; 30(11): 1539–1546.
9. Klempíř J, Roth J. Terapeutické možnosti poruch hybnosti u Huntingtonovy nemoci. *Neurol praxi* 2015; 16(4): 209–214.
10. Moulton CD, Hopkins CW, Bevan-Jones WR. Systematic review of pharmacological treatments for depressive symptoms in Huntington's disease. *Mov Disord* 2014; 29(12): 1556–1561.
11. Raja M, Soleti F, Bentivoglio AR. Lithium Treatment in Patients With Huntington's Disease and Suicidal Behavior. *Mov Disord* 2015; 30(10): 1438.
12. Désaméricq G, Youssov K, Charles P, Saleh N, Olivier A, Sherer-Gagou C, Verny C, multidisciplinary working group, Bachoud-Lévi AC. Guidelines for clinical pharmacological practices in Huntington's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172(8-9): 423–432.
13. Hojgrová M, Vichová M, Ustohal L, Mayerová M. Kazuistika pacienta s Huntingtonovou chorobou. *Psychiatr praxi* 2017; 18(1): 38–41.