



Huntingtonova nemoc

Jan Roth

Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague
1st Medical Faculty and General University Hospital

Progresivní onemocnění na vrcholu produktivního věku

Fyzická závislost a sociální vyřazení

Kognitivní a behaviorální poruchy

Absence léčby

Zkrácení života

Riziko pro další generace

Huntingtonova nemoc

progresivní AD dědičné neuropsychiatrické onemocnění s typickou manifestací ve středním věku

AD dědičnost:

Mutace (4p16.3)

- zmnožení CAG tripletu >39

Hlavní projevy:

poruchy hybnosti, chování a intelektu

Mutovaná bílkovina:

huntingtin

Prognóza

fatální

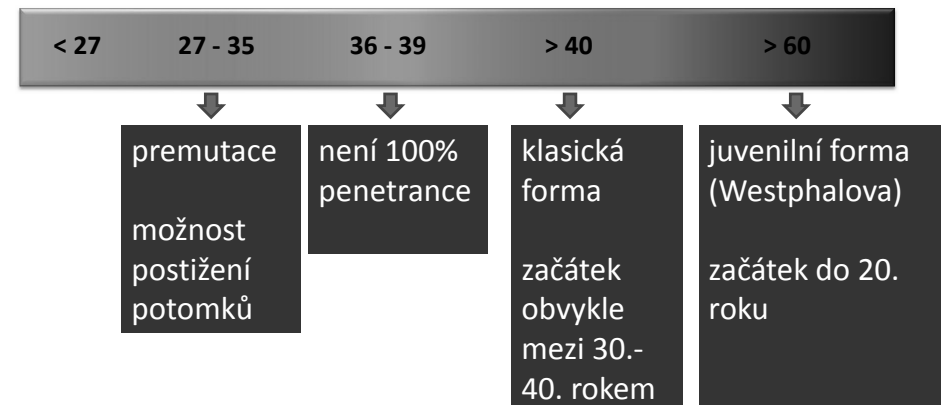
Prevalence

cca 1: 10 000



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

Huntingtonova nemoc



Počet CAG tripletů na mutované alele určuje nástup HN v cca 73%



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

GENOVÝ PRODUKT U HN

Ubikviterní protein huntingtin (348 kDa) s vitální funkcí
(deplece huntingtinu vede ke prenatální smrti)

zmnožení CAG repetice

↓
polyglutaminová sekvence
(změna struktury a konformace)



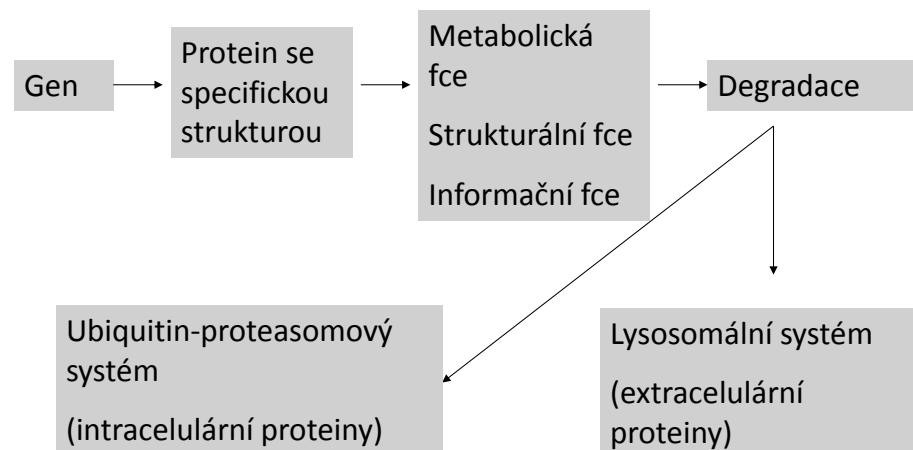
Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

Dynamická mutace

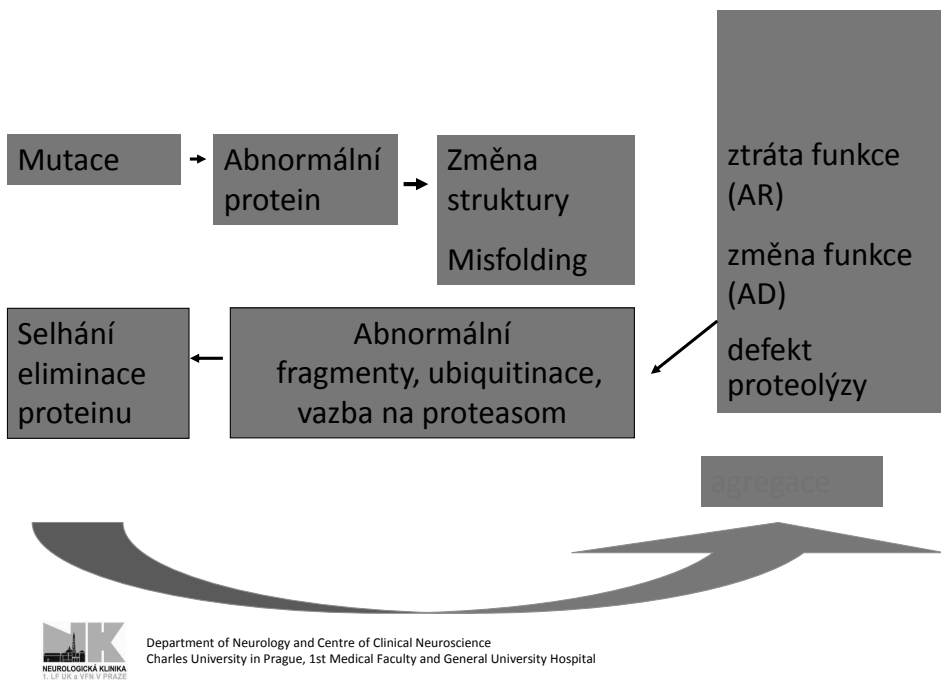
- **Instabilita**
 - Počet tripletů se mezigeneračně mění
 - Mutace od otce je více nestabilní
- **Premutace**
 - Alely s vyšším počtem CAG tripletů jsou vysoce nestabilní
- **Anticipace**
 - Nástup v mladším věku u následujících generací
- **Vztah Genotyp-Fenotyp**
 - Čím více tripletů - tím časnější nástup



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital



Fenokonverze – nástup nemoci

Časné ukazatelé

- Jemné poruchy hybnosti, šikvosti, poruchy hybnosti očí
- Reakční časy
- Jemné poruchy intelektových funkcí
- Zobrazovací metody

**Klasická forma HN
(věk na počátku: 35-50 roků)**

90% všech případů

Jak HN začíná: scénář 1 - produktivní

- iritabilita (nekorelující s náladou)
- agresivita verbální i brachiální Cave: rodinní příslušníci
- promiskuita x impotence
- nezdrženlivost, drobná kriminalita, abusus alkoholu
- okolí: bezcharakterní projevy x chorobné změny

• **Typický důsledek: rozvody, vězení**

Jak HN začíná: scénář 2 - negativní

- Apatie
- Deprese
- Ztráta zájmu o rodinu, děti, koníčky
- Neupravenost, špatná hygiena
- Selhávání v práci (nástup poruchy intelektu i poruchy hybnosti)
- **Typický důsledek:** propadání v hodnotovém sociálním žebříku až bezdomovectví



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

Pozdní forma HN (počátek nad 60 let)

Juvenilní forma HN (věk na počátku před 20 rokem)



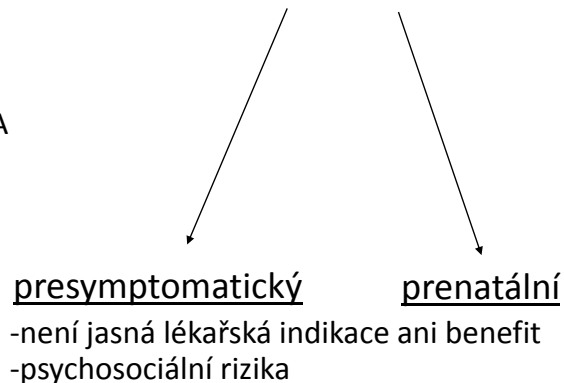
Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ TESTY

Diagnostický test

- potvrzení dg.
- přínos při negativní, neznámé či nejasné RA nebo při atypických projevech
- upřesnění výskytu nemoci v populaci

Prediktivní test



ROZHODOVÁNÍ O PRESYMPTOMATICKÉM TESTOVÁNÍ

Komplexní dopad na jedince a rodinu

psychotrauma, suicidium, rozvrat rodiny
střet zájmů, diskriminace, vyžádané testy,
testování dětí, selektivní abort při prenatalní dg.

Postoje a motivace žadatele o test:

Vím, co chci vědět?
Proč to chci vědět a proč právě teď?
Pro a proti testu
Co chci a mohu změnit podle výsledků testu?
Kdo mi pomůže?



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

ETICKÉ ASPEKTY PRESYMPTOMATICKÉHO TESTOVÁNÍ

Přínos

konec nejistoty
facilitace rozhodování
partnerství, rodičovství
vzdělání, zaměstnání
zabezpečení

Cena

ztráta naděje
psychosociální dopady
individuální
rodina a komunita
společnost

prognóza pro potomky

Oddálené dopady testu nelze odhadnout

Právo vědět

Právo nevědět

ETICKÉ NORMY PRESYMPTOMATICKÉHO TESTOVÁNÍ

Odborná kvalita + tým!

Dobrovolnost

Protokolární postup

Testování nezletilých je nepřipustné

Důvěrnost

Prenatální test jen u plodu nositele mutace

Protokol je vhodný i u incipientních pacientů

Funkce svépomocné organizace

- Předpokládá se 3-4x více osob v riziku než nemocných (v ČR cca 1000 pac.)
- Skutečná akceptace testu je 4-5% výchozí populace.

Katastrofické dopady pozitivního výsledku presymptomatického testu byly zjištěny pouze u 1% pozitivně testovaných

Almquist 1999

Proč se „zdržovat“ s protokolem

Snížení rizika katastrofických důsledků

Kazuistiky:

♀26, + výsledek bez protokolu, těžká depresivní reakce, TS, rozchod s partnerem. Vyšetřením by byla zachycena akt. kumulace stresorů (akut. umístování matky, absence zázemí, negativní výsledek testu jako podmínka setrvání ve vztahu) a nevyjasněná motivace

♂28, indikován odklad pro výraznou nezralost, neuroticismus, nevyjasněnou motivaci, manipulace manželkou (dítě) → okamžitý rozchod, samota, ztráta naděje, problematika nového vztahu – „lepší nevědět“



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

Možnosti terapie

- **Kauzální či neuroprotektivní terapie neexistuje**
- **Symptomatická terapie**



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

- **Mimovolní pohyby**

- antipsychotika (neuroleptika)– tiaprid, risperidon...

- tetrabenazin

- benzodiazepiny - klonazepam

- **Ztuhlost svalů, kroucení či zpomalení pohybů:**

- Amantadin, L-DOPA

- **Iritabilita:**

- antidepresiva, stabilizátory nálady (valproát), benzodiazepiny

- **Agresivita:**

- **akutní tlumení** - benzodiazepiny , tiaprid do žíly,

- **dlouhodobé tlumení** – antipsychotika: risperidon, olanzapin, flufenazin, haloperidol

- **prevence** : antidepresiva typu SSRI, stabilizátory nálady (valproát)



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

- **Deprese, úzkost:** akutně benzodiazepiny, dlouhodobě antidepressiva typu SSRI
- **Psychotická symptomatika:**
 - paranoidní nastavení (bludy) spojené s iritabilitou a agresivním chováním. Halucinace jsou vzácnější.
 - Pacienti bývají podezíraví, “nastražení”, nechtějí se nechat vyšetřit.
- antipsychotika (risperidon, quetiapin, olanzapin, klozapin)



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

Další terapeutická opatření

- **Dysartrie**
 - logopedie
- **Porucha výživy a hydratace**
 - extrémně vysoký příjem kalorií a tekutin
 - spolupráce s rodinou
 - Cave: dysfagie
- **Dysfagie**
 - Logopedie
 - riziko aspirace je vysoké-hyperfagie
 - sedět zpříma, podpěrky pod bradu
 - edukace rodiny
 - prokinetika, malá dávka benzodiazepinů



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

Hledání kauzální léčby

- Snížení produkce mutovaného htt
- „Neutralizace“ již vzniklého mutovaného proteinu htt



Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience
Charles University in Prague, 1st Medical Faculty and General University Hospital

