



Huntingtonova nemoc

Jan Roth

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

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

Progresivní onemocnění na vrcholu produktivního věku

Fyzická závislost a sociální vyřazení

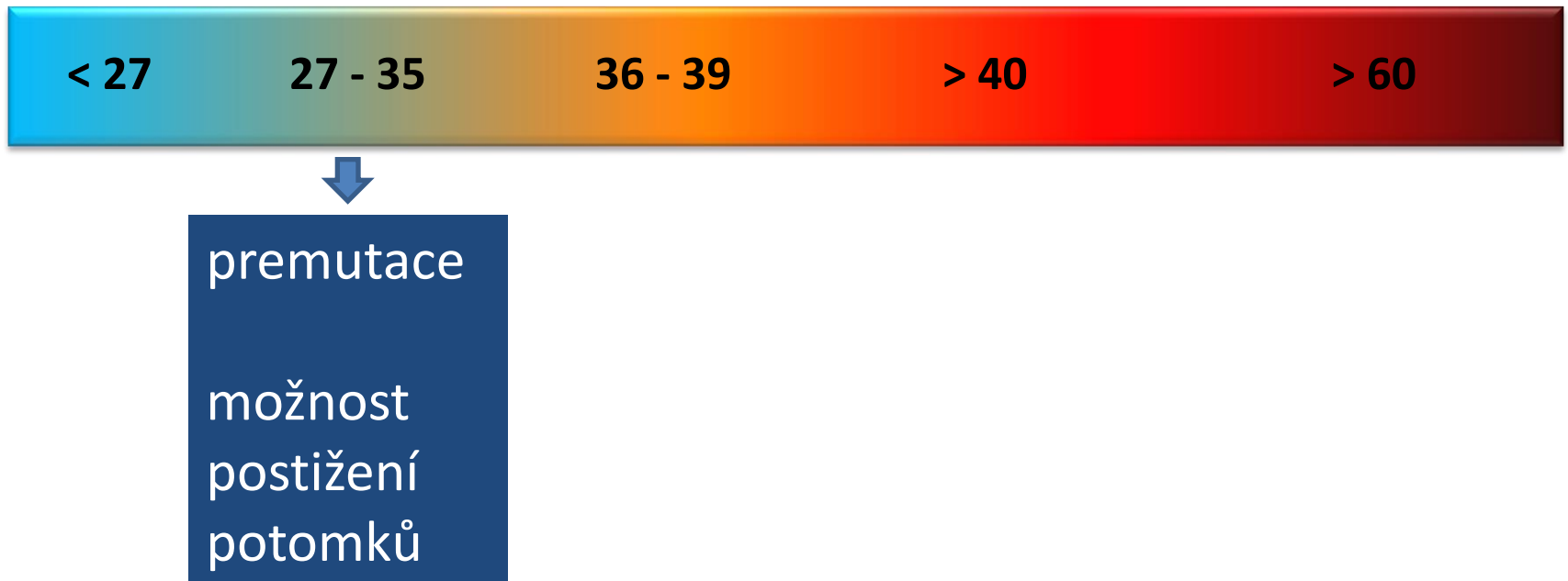
Kognitivní a behaviorální poruchy

Absence léčby

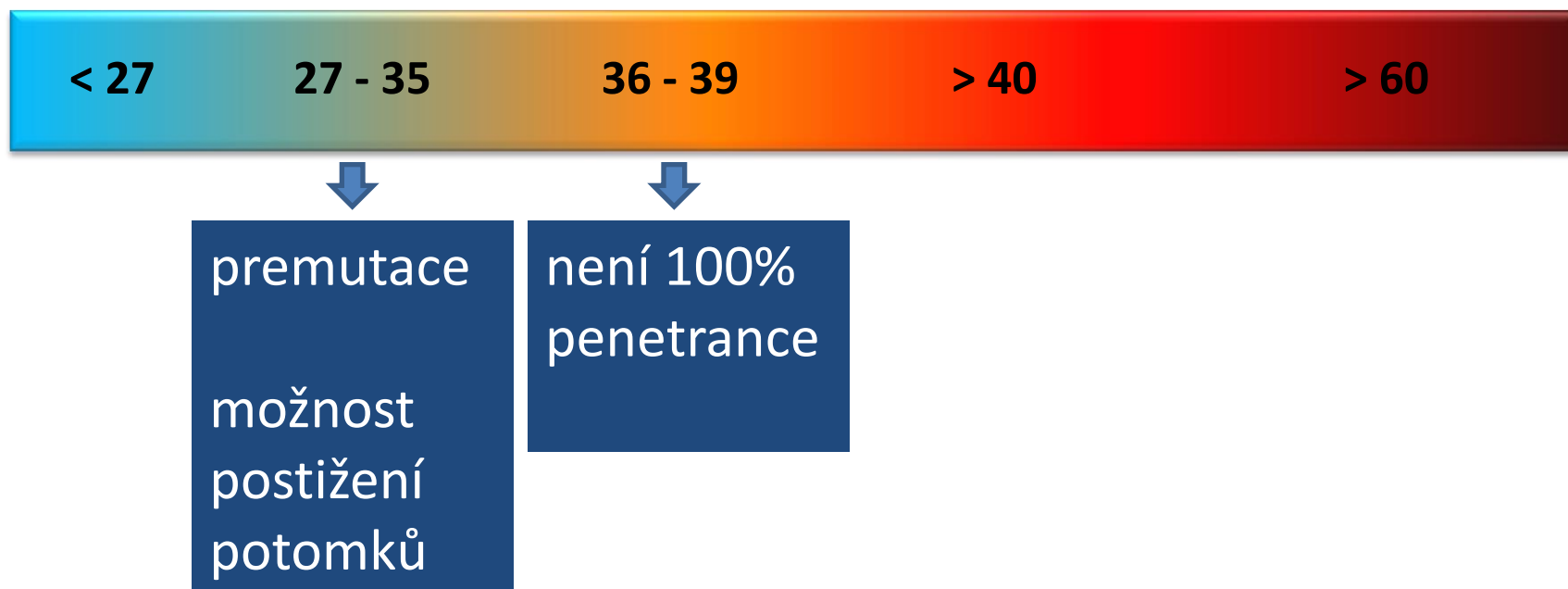
Zkrácení života

Riziko pro další generace

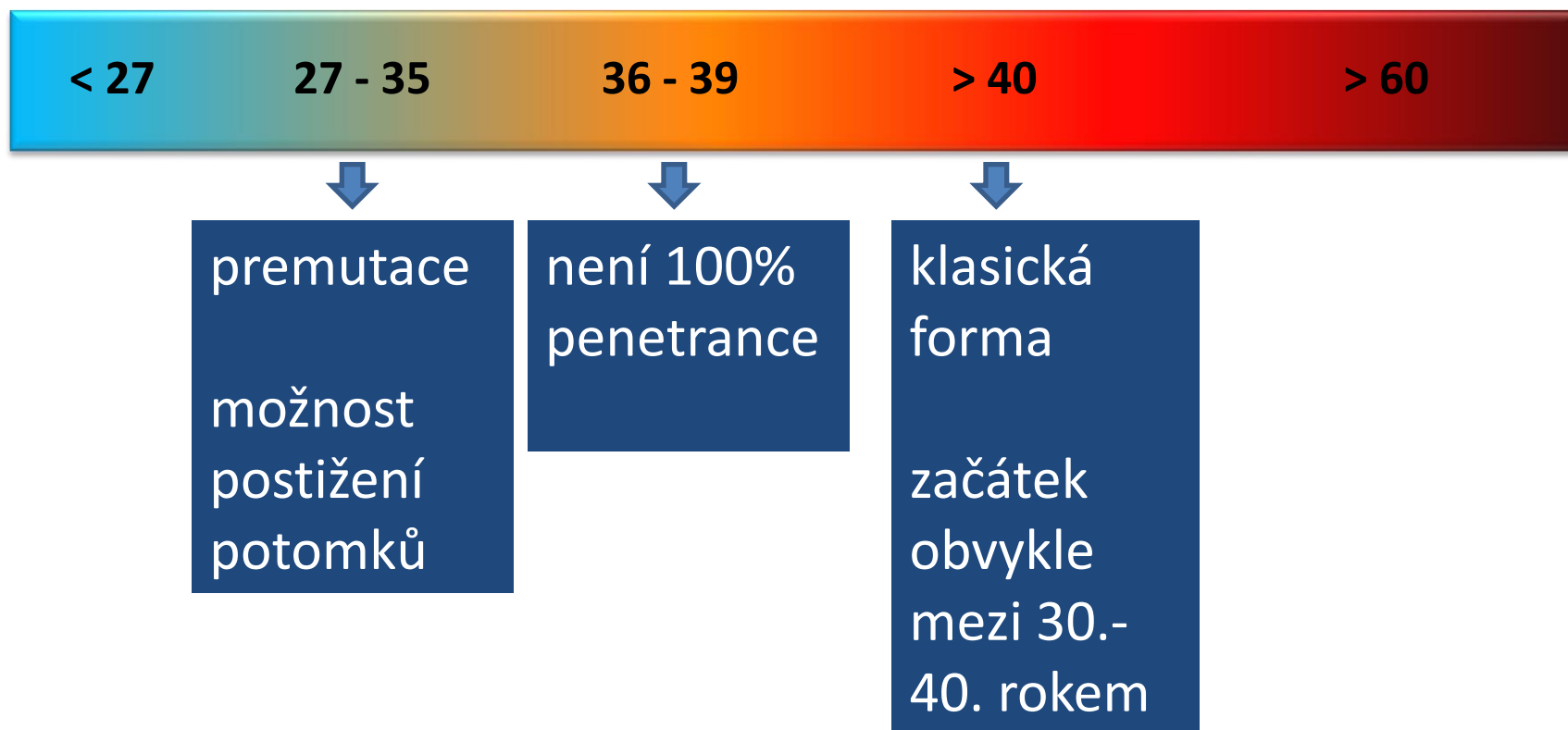
Huntingtonova nemoc



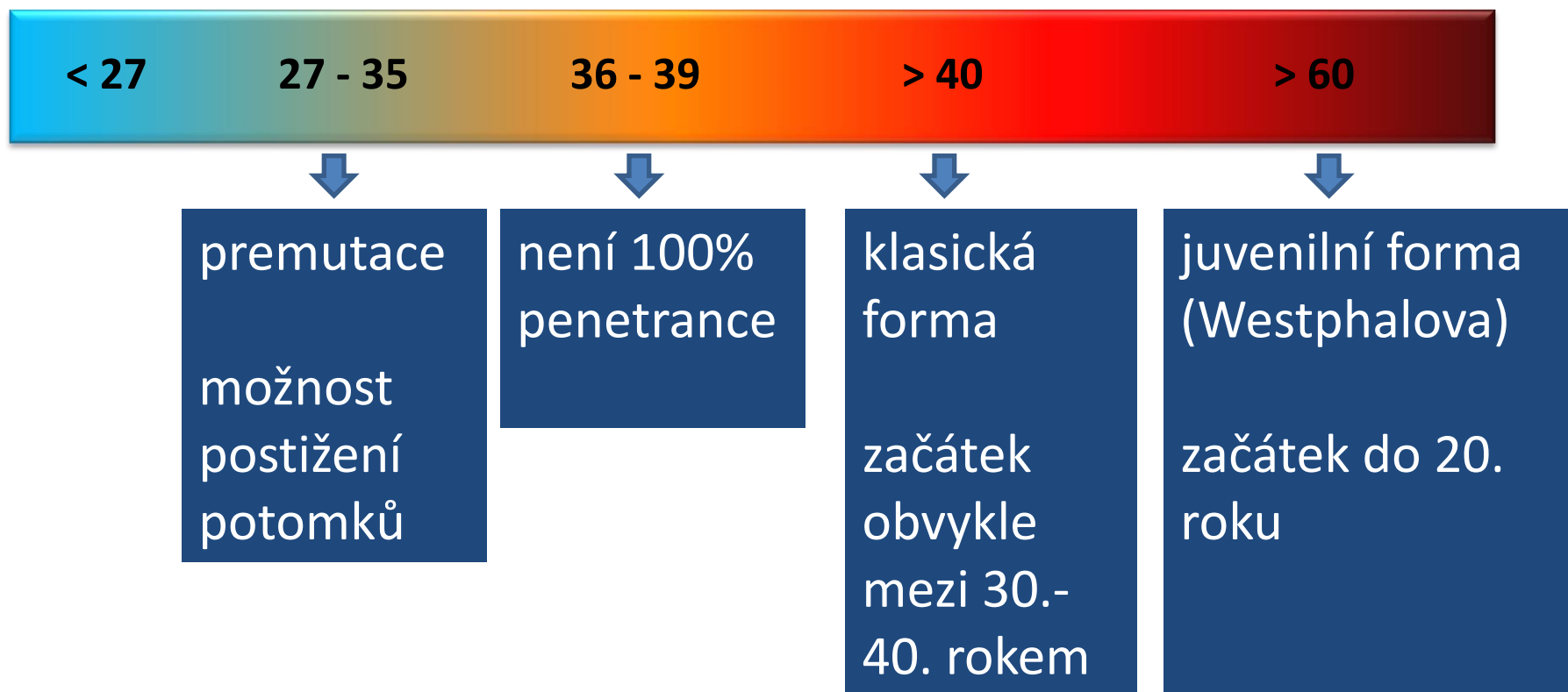
Huntingtonova nemoc



Huntingtonova nemoc



Huntingtonova nemoc



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

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

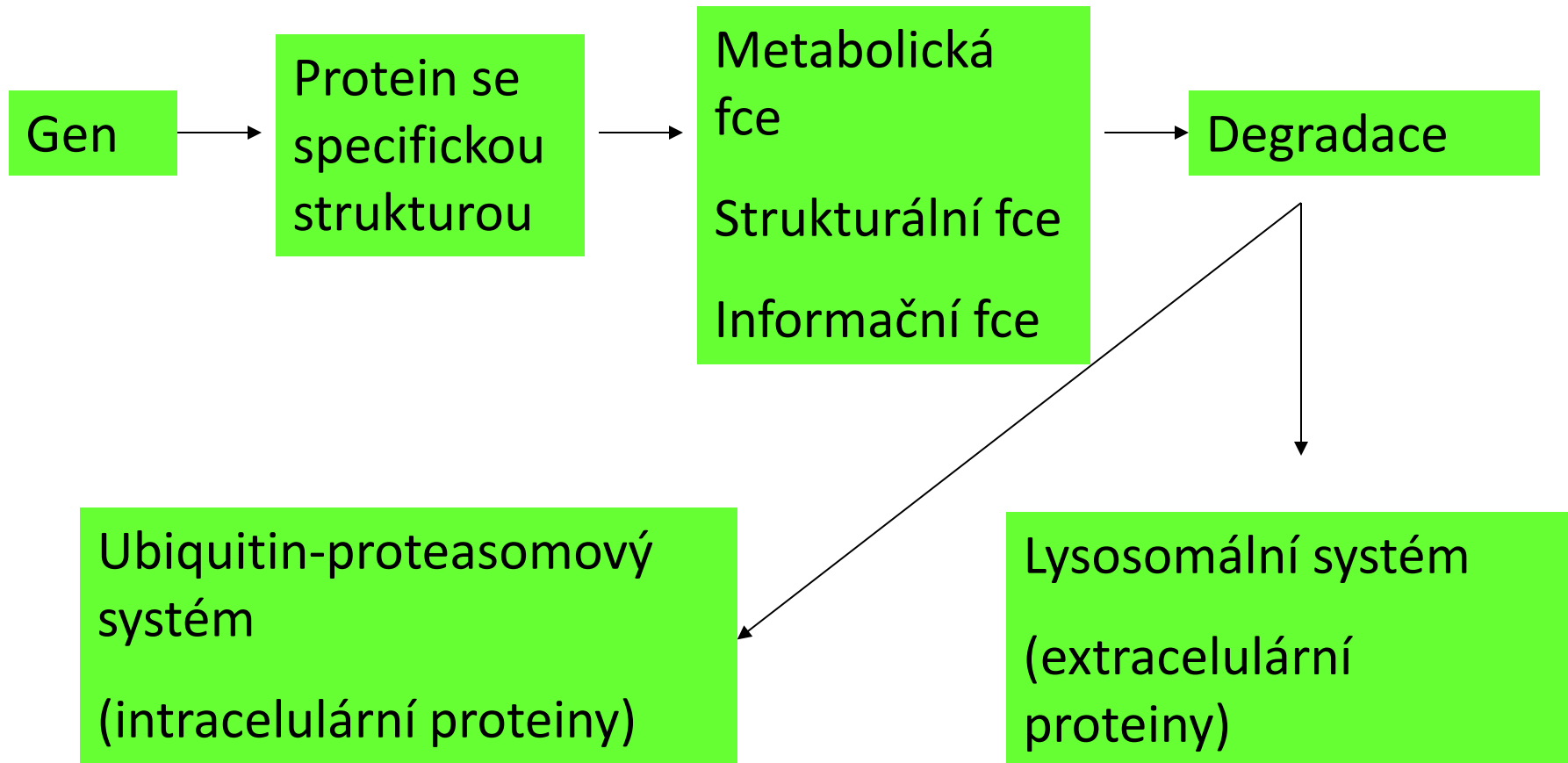
GENOVÝ PRODUKT U HN

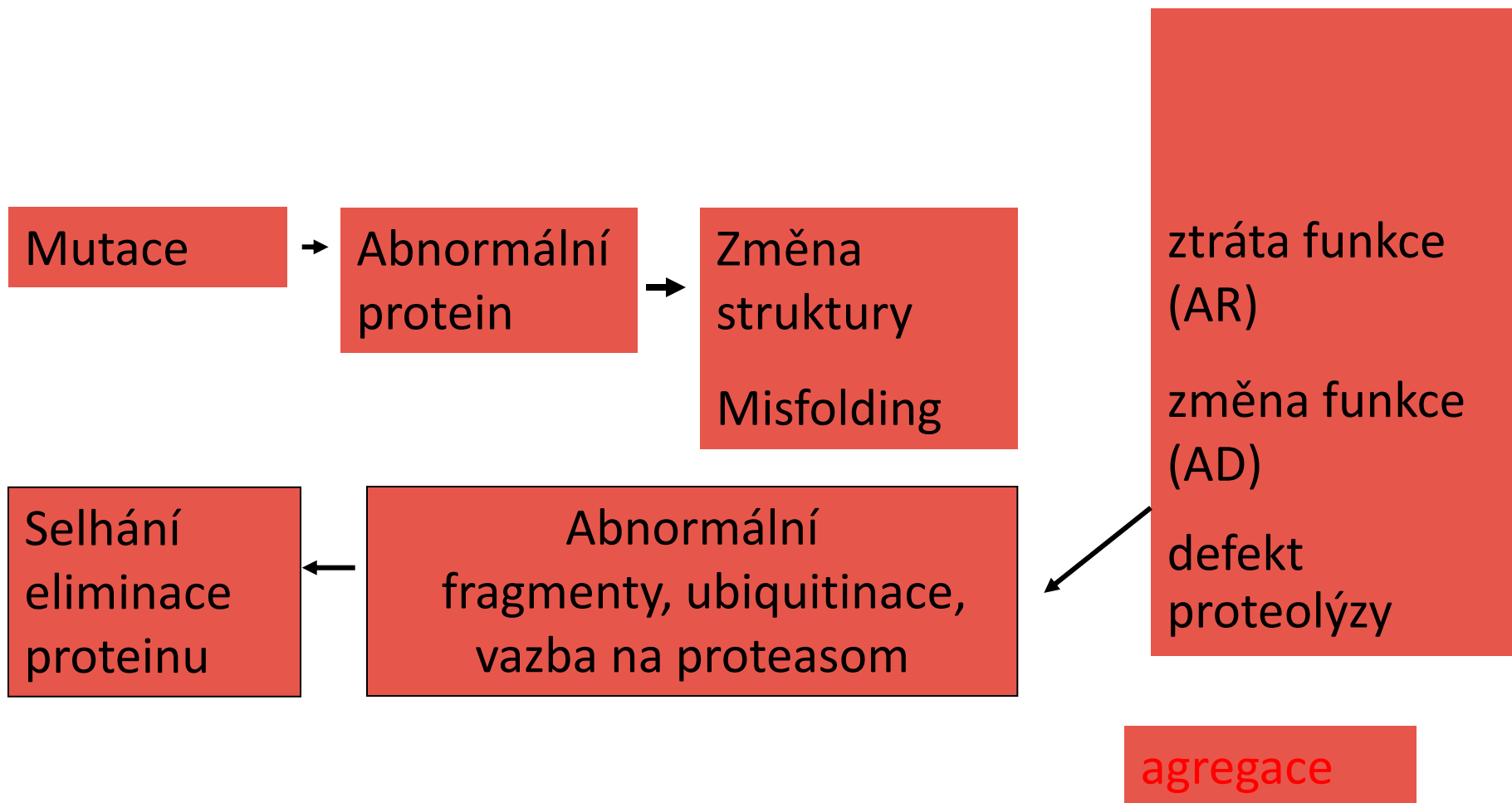
Ubikviterní protein huntingtin (348 kDa) s vitální funkcí
(deplece huntingtinu vede ke prenatální smrti)

zmnožení CAG repetice

polyglutaminová ↓ **sekvence**

(změna struktury a konformace)





Fenokonverze – nástup nemoci

Časné ukazatelé

- Jemné poruchy hybnosti, šikovnosti, 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

Pozdní forma HN
(počátek nad 60 let)

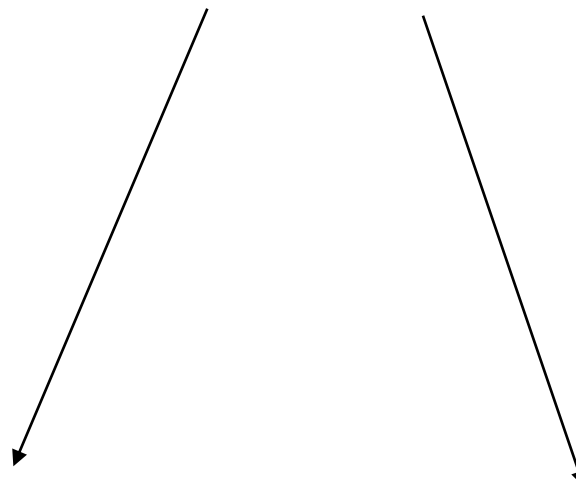
Juvenilní forma HN
(věk na počátku před 20 rokem)

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



presymptomatický

- není jasná lékařská indikace ani benefit
- psychosociální rizika

prenatální

ROZHODOVÁNÍ O PRESYMPTOMATICKÉM TESTOVÁNÍ

Komplexní dopad na jedince a rodinu

psychotrauma, suicidium, rozvrat rodiny
střet zájmů, diskriminace, vyžádané testy,
testování dětí, selektivní abort při prenatální 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?

ETICKÉ ASPEKTY PRESYMPTOMATICKÉHO TESTOVÁNÍ

Přínos

konec nejistoty

facilitace rozhodování

partnerství, rodičovství

vzdělání, zaměstnání

zabezpečení

prognóza pro potomky

Cena

ztráta naděje

psychosociální dopady

individuální

rodina a komunita

společnost

Oddálené dopady testu nelze odhadnout

Právo vědět

Právo nevědět

ETICKÉ NORMY PRESYMPTOMATICKÉHO TESTOVÁNÍ

Odborná kvalita + tým!

Dobrovolnost

Protokolární postup

Testování nezletilých je nepřípustné

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. umisťování 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“

Možnosti terapie

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

- **Mimovolní pohyby**
 - antipsychotika (neuroleptika)– tiaprid, risperidon...
 - tetrabenazin
 - benzodiazepiny - klonazepam
- **Ztuhlost svalů, kroucení či zpomalení pohybů:**
 - Amantadin, L-DOPA

- **Iritabilita:**
 - antidepressiva, stabilizátory nálady (valproát), benzodiazepiny
- **Agresivita:**
 - **akutní tlumení** - benzodiazepiny , tiaprid do žíly,
 - **dlouhodobé tlumení** – antipsychotika: risperidon, olanzapin, flufenazin, haloperidol
 - **prevence** : antidepressiva typu SSRI, stabilizátory nálady (valproát)

- **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)

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

Hledání kauzální léčby

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

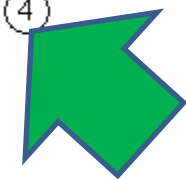
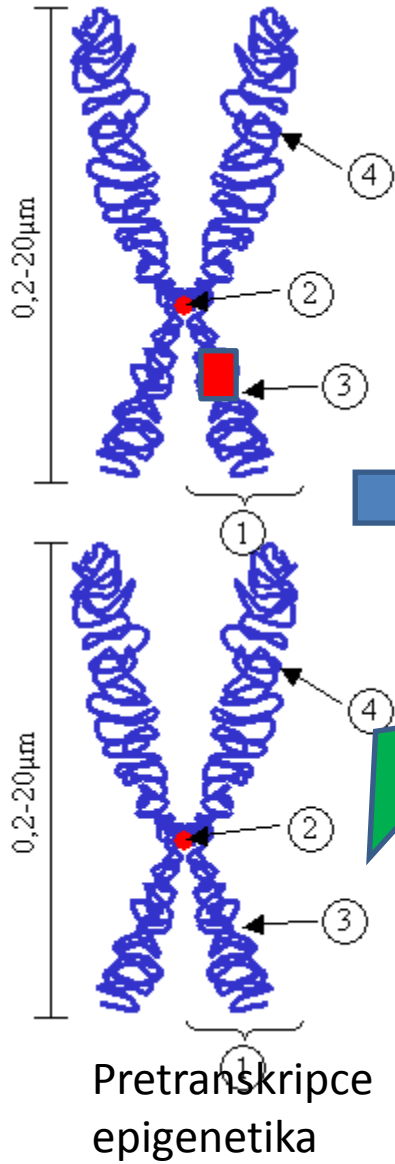
DNA



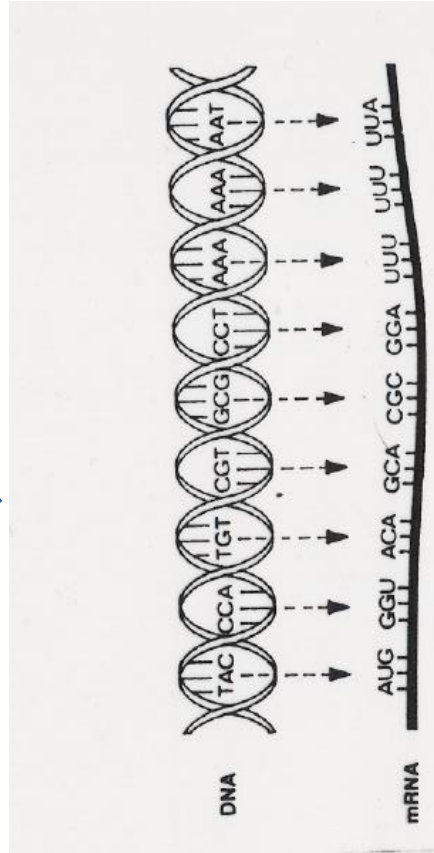
mRNA



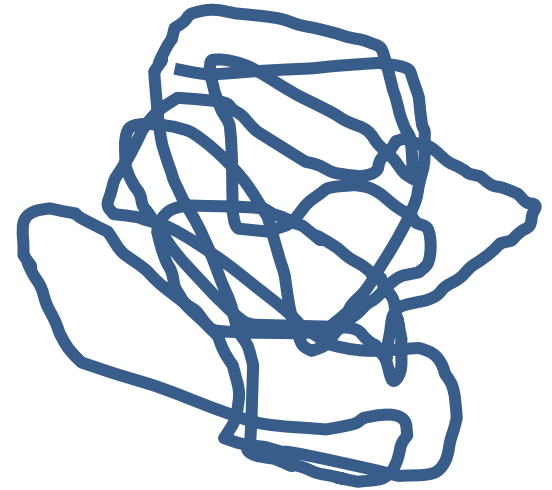
protein



Transkripcija



Pretranslacija



ASO
siRNA

Translacija