

Huntingtonova choroba

Klára Valešová, Julie Uhlířová,
Kateřina Uličná, Martin Jedlička,
Eva Klabusayová

Huntingtonova choroba

- Dědičné neurodegenerativní onemocnění
- Postižení motorické i mentální složky
- Degenerace GABAergních neuronů v ncl. caudatus bazálních ganglií v důsledku akumulace patologického proteinu Huntingtinu.
- Ovlivnění přímé a nepřímé dráhy v okruhu bazálních ganglií a thalamu.

Genetická příčina potíží

- AD dědičnost
- 4 – 7 na 100 000
- Expanze trinukleotidové CAG repetice (glutamin) na 4p (4p16.3), gen pro protein Huntingtin

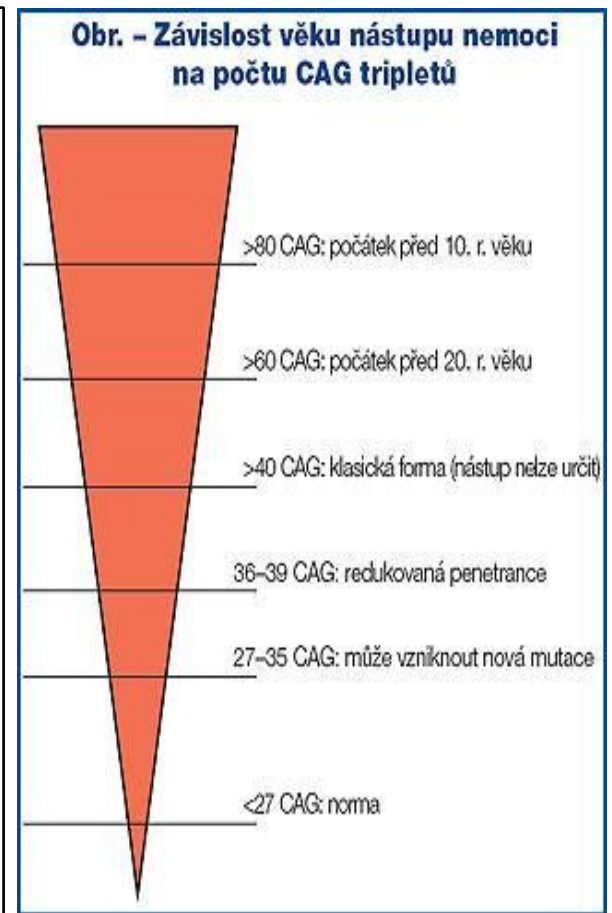
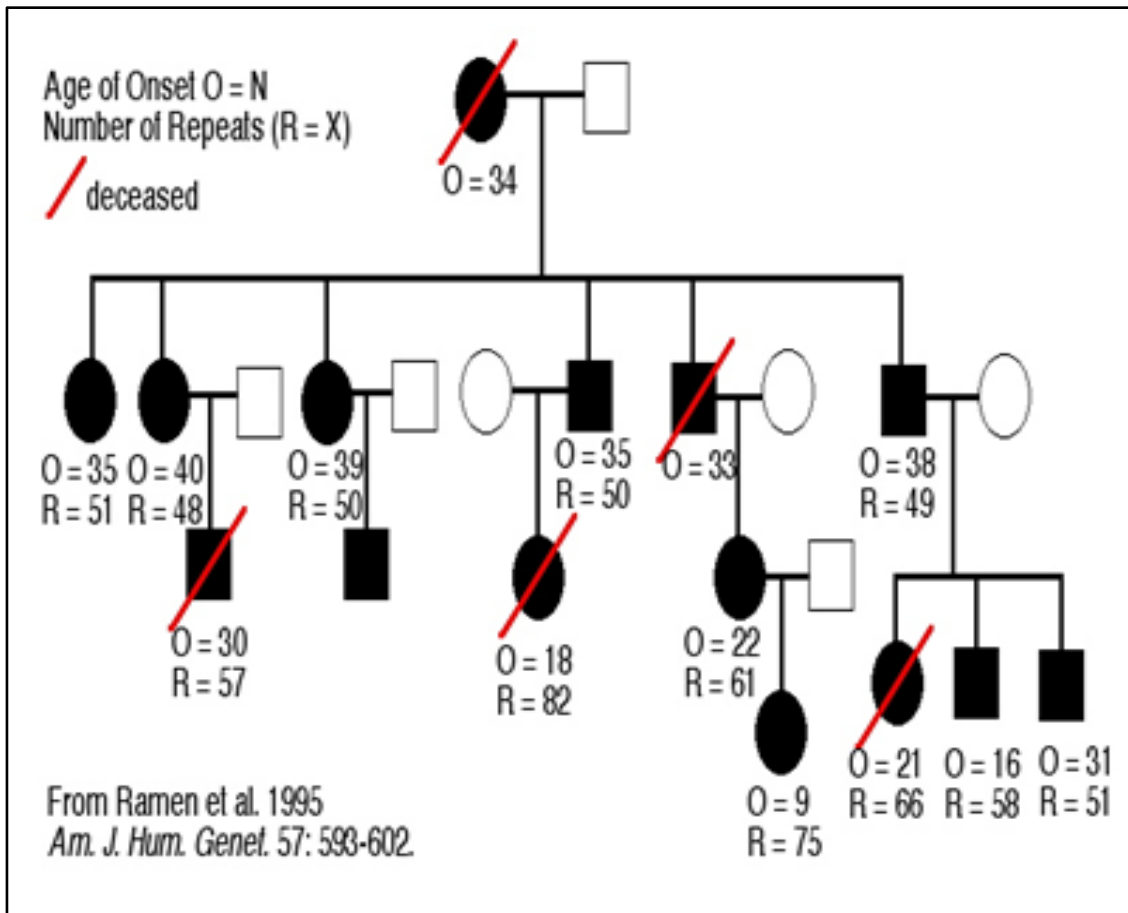
Expanzivní mutace:

- Normálně: 6 – 34 repetice CAG v HN
- Horní hranice normy: 27 – 34 repetice
- Neúplná penetrance: 36 – 39 „šedá zóna“ riziko pro potomky
Úplná penetrance: > 40

Dědičnost a výskyt

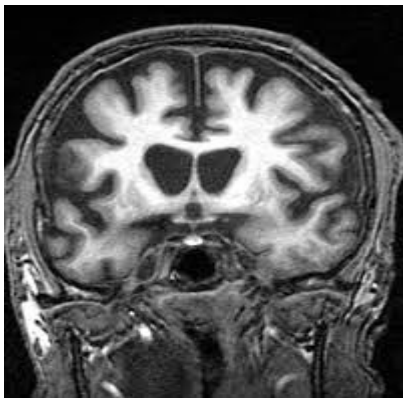
- AD, výskyt ve stejné míře u obou pohlaví
- Nejvíce Evropa, USA, méně Asie, Afrika.
- Penetrace závisí na počtu kopií CAG
(40 a víc = úplná penetrace – riziko pro potomky 50 %)
- **Anticipace:** během spermatogeneze dochází k dalšímu zvýšení počtu repetitivních CAG
(v dalších generacích nastupuje onemocnění dříve, větší počet repetitivních)

Dědičnost a výskyt



Klinické projevy

- Nástup mezi 30. a **40.** rokem života
- Triáda:
 - **chorea**
 - s progresí do **demence**
a deprese
 - **dědičnost**



MRI: výrazná dilatace postranních komor

**Tab. 1 – Neurologické symptomy
Huntingtonovy nemoci**

Časté symptomy	Méně časté symptomy (mimo juvenilní formu)
Chorea	Epileptické paroxyzmy
Dystonie	Cerebelární symptomy
Rigidita	Symptomy léze pyramidové dráhy
Bradykineze, hypokineze, akineze	Myoklonus
Poruchy volní hybnosti	
Poruchy chůze	
Poruchy hybnosti očí	
Dysartrie	
Dysfagie, hyperfagie	
Kachexie	
Inkontinence	
Poruchy spánku	

Diagnostika

- Diagnostický test – osobá má symptomy
 - molekulárně genetické vyšetření vyšetření z krve
- Prediktivní – před projevem symptomů
 - vyšetření z krve – DNA analýza
 - na žádost pacienta (genetické poradenství)
 - podle protokolárního postupu - předchází psychologické/psychiatrické vyšetření a dvě sezení u klinického genetika (protože sdělení diagnózy často vede k depresím až a sebevraždám)
 - prenatální vyšetření se běžně neprovádí (pouze má-li dítě pravděpodobnost 50 % - tzn. u jednoho z rodičů byla potvrzena Huntingtonova choroba)
 - preimplantační dg.

Možnosti molekulární genetiky nikoli cytogenetiky:

- K prokázání trinukleotidových repetitivních sekvencí se běžně užívá metoda PCR a následně elektroforéza, k detekci amplifikovaného úseku DNA.
- lépe využíváme přímou detekci kauzální mutace - DNA analýzu

Léčba

- Onemocnění je neléčitelné, progredující
- Možnost řešit symptomy:
 - choreatické pohyby: neuroleptika (tiaprid, haloperidol, ...)
 - demence: kognitiva, neuroprotektiva, ...
 - + antipsychotika, anxiolytika
- „Relativně velké procento pacientů končí sebevraždou.“ – formulace není šťastná
- V budoucnu: Genová terapie? Transplantace neuronů?

Etické otázky

- Není léčba.
- Psychická traumatizace pacienta
- Deprese, eventuálně sebevražda.
- Pacient – **osoba v riziku onemocnění** - si většinou nepřipouští nepříznivou variantu výsledku testu (k testování třeba přistupovat opatrně a informovat pacienta o výhodách a nevýhodách testování).
- Bylo by onemocnění indikací k potratu?
- **Dle současně platné legislativy může rodina v případě potvrzení HD u plodu žádat ukončení do konce 24.t.g.**

Zdroje

- GOLJAN, Edward F. *Rapid Review Pathology*. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. ISBN 978-0-323-08787-2.
- <http://www.huntington.cz/o-nemoci/geneticke-testovani-hch/preimplantacni-geneticka-diagnostika.html>
- <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/huntingtonova-nemoc-271474>
- <http://web.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/wordpress/2010/06/the-basic-neurobiology-of-huntingtons-disease-text-and-audio/>
- <http://sgugenetics.pbworks.com/w/page/70895574/Genetic%20aspect%20of%20Huntington's%20disease>
- <https://fuzzyscience.wikispaces.com/Huntington's+Disease>
- <http://www.topclanky.cz/Parkinsonova-choroba-23756>
- <http://radiopaedia.org/articles/huntington-disease>

- Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě - <http://www.huntington.cz/>
- Doplnění RG