

III./3.2.2. Huntington–chorea

Bevezetés

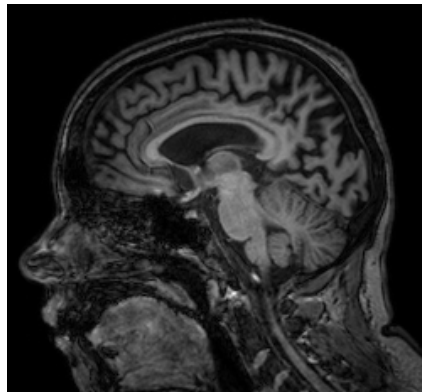


A Huntington-kór dominánsan öröklődő pszichés, kognitív és motoros tünetekkel jelentkező neurodegeneratív betegség. A chorea mint motoros tünet nem obligát, egyes betegeknél hiányzik vagy csak átmenetileg van jelen, majd akinesis, rigiditás dominálnak. Prevalenciája 4-8:100 000, előfordulásában nincsen nemi különbség. A tünetek általában a 3.-5. dekádban jelentkeznek, a kórlefordulás 10-15 év, az általános leépülés okozta sekunder betegségek okozzák a betegek halálát. A juvenilis Huntington kór ritka, kevesebb mint 10%-t, az időskori enyhébb lefolyású kb. 20%-t teszi ki az összes betegnek. A különleges genetikai pathomechanizmus következtében a generációk között anticipáció figyelhető meg, vagyis egyre korábban és egyre súlyosabb tünetekkel jelenik meg a betegség a következő generációban. Ennek megfelelően a juvenilis típus gyorsabb lefolyású és súlyosabb tünetekkel jár. A kórkép kialakulásáért felelős mutációt közel 20 évvel ezelőtt fedezték fel, azóta nem csak a pontos genetikai diagnózis, hanem tünetmentes egyének vizsgálata, sőt prenatális diagnosztika is elérhető.

III./3.2.2.1. Pathomechanizmus



A tünetek hátterében a következő neuropathológiai elváltozást lehet látni: a nucleus caudatus és cortex atrophiaja. A striatalis degeneratio mértéke utal a motoros és pszichés tünetek súlyosságára. A striatum sejtjeinél a közepes méretű projectios tüskés neuronok degenerálódnak, melyek efferens összeköttetésben állnak a globus pallidussal, és a substantia nigralal.



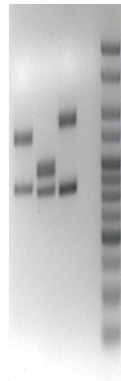
1.ábra:Súlyos kortikális atrophia Huntington kórban.

A Huntington gén a 4p16.3 kromoszómán található, az első exon 5' végén található egy instabil, polymorph trinucleotid repeat (CAG) szakasz, melynek expansioja áll a betegség kialakulása mögött. Normális egyéneknél a CAG ismétlődés száma 9-36 között található, átlagosan 19. Egy ilyen hosszú szakasz még nem változtatja meg a gén funkcióját, nem okoz úgy nevezett „gain of function“ mutációt. A mutáció következtében a CAG repeat szám megnő, 36-121 értékek közé, ami a gén funkcióváltozását okozza. A 36-39 CAG ismétlődés közötti sávban nem lehet megmondani, hogy megjelenik-e a betegség. Invers összefüggés van a CAG ismétlődés száma és a betegség jelentkezésének időpontja, súlyossága, lefolyása között. Minél hosszabb a CAG repeat, annál hamarabb jelentkeznek a tünetek, annál súlyosabbak a tünetek és gyorsabb lefolyású a betegség. Ez az anticipatio jelensége.

A Huntington kórt egy polyglutamin betegségeknek nevezzük. Ennek alapja, hogy a CAG codon glutamint kódol, és a géntermékben, a fehérjében polyglutamin szakasz jelenik meg a CAG repeat átíródása következtében. A polyglutamin betegségek pathomechanizmusának közös vonása, hogy a képződött polyglutamin lánc miatt megváltozik a fehérje funkciója. A fehérje három dimenziós szerkezetének változása miatt aggregátiora hajlamosak, a neuronokban zárványok képződéséhez vezetnek és így

károsítják a neuronokat, toxikus fehérje fragmentumok hasadnak le belőlük, amelyek a sejtmagba vándorolva a DNS expressióját is megváltoztathatják, illetve más proteinekhez kötődve megváltozik a fehérje-fehérje interakció a sejten belül, metabolikus stresszt jelenik meg.

A dinamikusan növekvő mutáció pontos mechanizmusa, a repeat instabilitás kialakulása nem ismert.



2.ábra: Genetikai vizsgálat, gél electrophoresis: balról: pozitív kontroll, negatív kontroll, beteg mintája

III./3.2.2.2. Klinikai tünetek



A kórképre három tünetcsoport jellemző:

- motoros tünetek (chorea, hyperkinesis, akinesis, rigiditás, dysarthria);
- psychopathológiai eltérések (irritáció, impulzivitás, agresszivitás, depresszió);
- kognitív hanyatlás, demencia (memória-zavar, lassú információ- feldolgozás).

A motoros tünetek spektruma széles: choreiform hyperkinesistől az akinetikus-rigoros tünetekig terjednek. Elsőként jelentkezhet a szemmozgászavar, amit orofaciális dyskinesis követhet. Jellegzetes ebben a fázisban a betegek arcizmainak folyamatos grimaszolása. Későbbiekben a dyskinesis ráterjed a fej, nyak, törzs izmaira, a végtagokra, és kialakul a generalizált chorea.

A chorea spontán jelentkező hirtelen, irreguláris mozgás, amely súlyosan érintheti a beteg mozgását, gátolja a munkavégzését és a szociális életét. A járás bizonytalan, merev. Előrehaladt stádiumban a hyperkinesist bradykinesia, rigiditás és dystonia váltja fel.

A kognitív érintettség már a betegség elején észlelhető, főleg memória-zavar, lelassult információ-feldolgozás, csökkent koncentráció és kognitív merevség jellemzőek.

A kognitív hanyatlás mellett a személyiségváltozás is feltűnő. Paranoia, impulzivitás jellemző. Affektlabilitás jelentkezhet. A pszichiátriai változások miatt gyakori az alkoholizmus, sőt öngyilkosság is gyakrabban előfordul. A betegség elején depresszió, a késői szakaszában psychosis, hallucinációk súlyosbíthatják a kórlefolyást.



1.videó: Huntington chorea, elsőként jelentkező orofaciális dyskinesis. Jellegzetes a betegek arcizmainak folyamatos grimaszolása.

2.videó: Huntington chorea, generalizált choreatiform hyperkinesis.

III./3.2.2.3. Diagnózis felállítása, a betegség követése

A leírt klinikai tünetegyüttes és a pozitív családi anamnézis hamar Huntington irányába terelik a vizsgáló figyelmét. A jellegzetes hyperkinetikus mozgászavar és a neuropsychologiai illetve neuropsychiátriai tünetek alapján minden esetben végezzük el a viszonylag olcsó, egyszerűen kivitelezhető és egyértelmű eredményt szolgáltatató genetikai vizsgálatot.

Negatív genetikai eredmény esetében koponya MRI vizsgálat nélkülözhetetlen, pl. vas lerakódás okozta neurodegeneráció kizárása végett, gyulladásos és autoimmun betegségekre gondolva. Részletes laborvizsgálatok metabolikus vagy hormonális zavarra vethetnek fényt. Negatív eredmények esetében Huntington kór ritka formái (HDL1-PRNP gén, HDL2 - JPH3 gén) és más neurodegeneratív betegségek mint pl. spinocerebelláris ataxia SCA17 mérlegelendők.

III./3.2.2.4. Terápiás lehetőségek

Okozati terápia mindmáig nem ismert.

Tüneti terápia:

Depresszó – SSRI, mirtazapin, sulpirid (cave triciklikus antidepresszívum)

Hyperkinesis – neuroleptika pl. clozapin, olanzapin, tiaprid, tetrabenazin, amantadin

Irodalom

Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72:971–983.

Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord* 2008; 23(11):1491–1504.

