Chorea

diferenciální diagnostika a terapeutické postupy

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
Fakultní nemocnice Olomouc

Facultas Medicinae
Universitas Palackiana
Olomucensis

FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Choreatické dyskineze

- mimovolní, rychlé, náhlé, nepravidelné, nestereotypní pohyby kořenového, akrálního, trupového i obličejového svalstva, které jsou přítomny v náhodné distribuci

- charakteristická je jejich nereprodukovatelnost, pohyby přicházejí chaoticky, nemají stereotypní ráz

- **Stereotypie** – choreatické dyskineze s konstantním, stereotypním vzorcem v jedné svalové skupině

Příznaky typické pro choreu

- **Příznak jazyka**
- **Příznak stisku ruky (příznak dojičky)**
- **„Taneční“ typ chůze** (latinsky „chorea“, řecky „choros“)
- **Explozivní až sakadovitá dysartrie**

Choreatické dyskineze

- zvýšení intenzity při rozrušení, fyzické a duševní námaze, při běžné pohybové aktivitě
- útlum při psychické relaxaci, mizí ve spánku
- při nízké intenzitě mimovolních pohybů může být chorea přehlédnuta či zaměněna za projevy psychomotorického neklidu (výraznější mimika, gestikulace HKK)
- v průběhu dalšího vývoje dochází k zesilování a hlavně kontinuální přítomnosti pohybů

Choreatické dyskineze

- většinou **generalizované** (pokročilé stadium PN, HN)
- **fokální chorea periorální** (poléková, senilní chorea)
- **hemichorea** nebo **asymetrická manifestace** (traumatické, vaskulární léze CNS, chorea gravidarum, hormonální antikoncepce, endokrinní poruchy)
- **přídatné projevy** – kognitivní porucha, behaviorální změny, další neurologické příznaky
  další příznaky základního onemocnění

Diferenciální diagnostika choreiformních dyskinez

- je poměrně široká
- podle věku a charakteru počátečních potíží

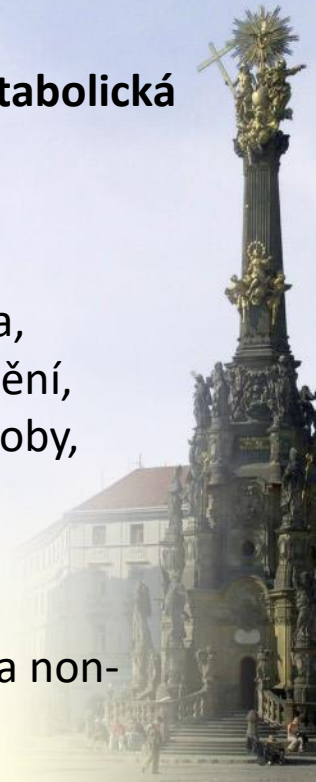
Choreatický syndrom s rozvojem v dětství a adolescenci (<18 let)

Akutní začátek

- **Postinfekční**: Sydenhamova chorea, PANDAS
- **Polékový:** anticholinergika, antipsychotika, fenytoin, karbamazepin, hormonální kontraceptiva
- **Metabolický:** hypo a hyperglykemie, poruchy štítné žlázy a příštitných tělísek

Pozvolný začátek

- **Neurodegenerativní a metabolická onemocnění**
  Lesch-Nyhan syndrom
  ataxia teleangiectasia,
  benigní hereditární chorea,
  mitochondriální onemocnění,
  lysosomální střádavé choroby,
  Wilsonova nemoc
- **Paroxysmální chorea**
  paroxysmální kinesigenní a non-kinesigenní dyskineze



Choreatický syndrom s rozvojem v dospělosti (>18 let)

Akutní začátek

- **Léze BG** – vaskulární, demyelinizační
- **Autoimunitní**: vaskulitida, SLE, antifosfolipidový syndrom, Behcetův syndrom, Hashimotova thyreoiditida
- **Infekční**: HIV, absces v BG
- **Polékový**: anticholinergika, antipsychotika, fenytoin, karbamazepin, hormonální kontraceptiva
- **Chorea gravidarum**
- **Metabolický:** hypo a hyperglykemie, poruchy štítné žlázy a příštitných tělísek

Pozvolný začátek

- **Léze BG** – tumory
- **Autoimunitní** – celiakie
- **Infekční** – nová varianta CJD
- **Polékový:** L-DOPA u PN, tardivní dyskineze
- **Neurodegenerativní onemocnění** – HN, HD-like syndromy, DRPLA, neuroakancytóza, McLeodův syndrom, SCA 17, C9ORF72 mutace, neuroferritinopatie, Wilsonova nemoc
- **„Senilní chorea“**

Přístup k pacientovi s choreou

Anamnéza

- Věk začátku rozvoje choreiformních dyskinez
- Charakter rozvoje akutní x postupný
- Farmakologická anamnéza - antipsychotika, anticholinergika, antikonvulziva, HAK
- Rodinná anamnéza
- Psychiatrické/behaviorální poruchy
- Příznaky postižení jiných systémů – opakované potraty, migrény, trombózy (SLE, antifosfolipidový syndrom), symptomy dysfunkce štítné žlázy

Přístup k pacientovi s choreou

Klinické vyšetření

- neurologické vyšetření
- mírná chorea může být odhalena při kognitivním úkolu
- distribuce choreiformních dyskinez (periorálně, generalizovaná chorea, hemichorea)
- další neurologické příznaky – pozitivní pyramidové jevy (léze CNS), periferní neuropatie (neuroakancytóza), mozečkové příznaky (WD, HD, SCA), kognitivní porucha (WD, HD)
- příznaky postižení dalších systémů – rash, artropatie (SLE), Kayser-Fleischerův prstenec (WD), příznaky postižení štítné žlázy…….

Přístup k pacientovi s choreou

Paraklinická vyšetření

- výběr vyšetření vychází z anamnézy a klinického vyšetření
- zvážit věk na počátku chorey a charakter rozvoje dyskinez

Chorea (>18 let)

Huntingtonova nemoc

- progredující AD dědičné onemocnění s plnou penetrancí
- mutace (multiplikace CAG tripletu) na krátkém raménku 4. chromozomu

Získané syndromy

- vaskulární postižení mozku
- poléková chorea
- post/parainfekční chorea
- metabolické poruchy
- autoimunitní onemocnění
- chorea gravidarum
- CJD, HIV

Huntingtonské fenokopie

- symptomatika typická pro HN
- neprokázaná mutace pro huntingtin
- 1% pacientů se symptomatikou HN

Chorea- získané syndromy

Vaskulární postižení mozku

- ischemické léze v oblasti bazálních ganglií a thalamu, ev. ncl. subtalamicus
- hemichorea, hemibalismus
- CT, MR zobrazení mozku

Chorea- získané syndromy

Poléková chorea

- **Pokročilá fáze PN**
- **Akutní poléková chorea**

  metoklopramid, antihistaminika, antiepileptika, tricyklická antidepresiva, trazodon, anticholinergika, estrogeny, kokain
- **Tardivní dyskineze**

  antipsychotika, antiemetika
- **Hormonální antikoncepce**

  po několika týdnech užívání, jednostranný výskyt potíží, po vysazení HAK ustupuje

Chorea- získané syndromy

Post/parainfekční chorea

Sydenhamova chorea (chorea minor)

- v dětství
- 1-6 měsíců v návaznosti na infekci betahemolytickým streptokokem skupiny A
- zkřížená imunitní reakce proti neurálním antigenům
- ztráta koncentrace, apatie, následované rozvojem generalizované chorey (hlava, akra končetin)

[redacted]

V dospělosti

- Creutzfeldt-Jakobova nemoc
- HIV infekce
- absces v BG

Chorea- získané syndromy

Metabolické poruchy

- hypo a hyperglykemie
- poruchy štítné žlázy
- poruchy příštitných tělísek (hypoparathyreoza)

Autoimunitní onemocnění

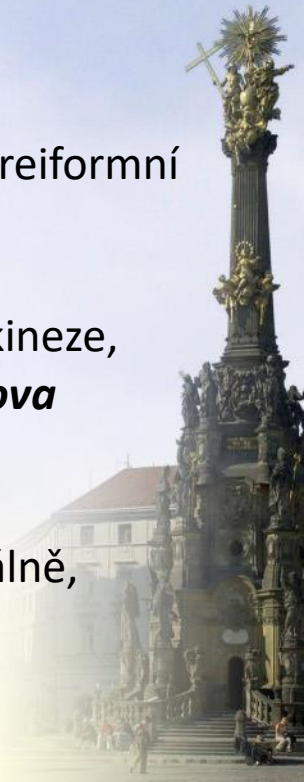
- vaskulitida
- systémový lupus erytematodes
- antifosfolipidový syndrom
- Behcetův syndrom
- Hashimotova thyreoiditida
- paraneoplastická chorea (protilátky CRMP5)

Chorea gravidarum

- ve 3. trimestru těhotenství jako projev preeklampsie

Huntingtonova nemoc

- progredující AD dědičné onemocnění s plnou penetrancí
- mutace (multiplikace CAG tripletu) na krátkém raménku 4. chromozomu
- **Klasická forma** – začátek ve středním věku, progredující generalizované choreiformní dyskineze v kombinaci s behaviorálními projevy a kognitivním deficitem
- **Juvenilní forma** – začátek před 20 rokem, poruchy chování, rigidita a bradykineze, dystonie, myoklonus, pyramidové příznaky, epileptické záchvaty ***(Westphalova varianta)***
- **Forma s pozdním začátkem** – osoby starší 60 let, chorea většinou cirkumorálně, pomalý průběh, pomalá progrese kognitivního deficitu



Huntingtonova nemoc

- pozitivní rodinná anamnéza závažného neuropsychiatrického onemocnění
- rodinná anamnéza může často chybět (non-paternita, neinformovanost o jednom z rodičů, nová mutace…) nebo ji pacient i rodina v rámci „vytěsnění problému“ popírá
- klinický obraz u jednotlivých pacientů může být rozdílný v závislosti na dominanci projevů (rodiny s dominující psychiatrickou nebo neurologickou problematikou)
- **na HN myslet vždy, pokud se u dospělého člověka rozvíjejí změny chování nebo kognitivní deficit v kombinaci s hybným postižením choreatického nebo dystonického rázu, a to i bez záchytu onemocnění v rodině**
- na MR mozku atrofie caput ncl. caudati
- genetické vyšetření přítomnosti mutace genu IT15 na krátkém raménku 4. chromozomu (zmnožení tripletu CAG na 40 a více repetic)

Huntingtonské fenokopie (HF)

- případy se symptomatikou charakteristicku pro HN (choreatické dyskineze + behaviorální změny a/nebo kognitivní deficit)
- nejsou nositeli mutace pro huntingtin
- 1% pacientů se symptomatikou typickou pro HN

Hereditární onemocnění splňující kriteria HF

- DRPLA
- SCA 17
- Choreoakantocytóza
- McLeodův syndrom
- Neuroferritinopatie
- HD-like 1, 2, 3
- C9orf72

Hereditární onemocnění neúplně splňující kriteria HF

- SCA 1, 2, 3
- Friedreichova ataxie
- Deficit PKAN
- Wilsonova nemoc
- Benigní hereditární chorea

Hereditární onemocnění splňující kriteria HF

DRPLA (dentato-rubro-pallido-luysianská atrofie)

- AD dědičné onemocnění
- prevalence je častější v japonské populaci, v jiných etnicích vzácná
- manifestace v kterémkoliv věku
- typická manifestace kolem 40 let ataxií, choreoatetózou a kognitivním deficitem
- u mladých dospělých (20-40) let také epileptické záchaty a myoklonus
- juvenilní DRPLA (do 20 let věku) ataxie a symptomy progresivní myoklonické epilepsie a kognitivní deficit
- Na MR mozku celková mozková atrofie, ale dominuje atrofie ncl. caudatus

Hereditární onemocnění splňující kriteria HF

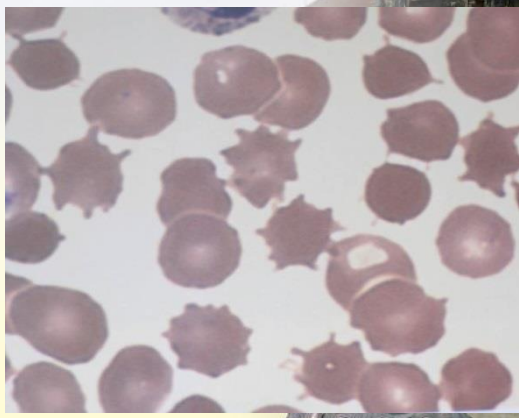
SCA 17 (spinocerebelární ataxie typ 17)

- AD dědičné onemocnění
- označovaná taky jako HD-like 4
- nejčastější HF v Evropě
- klinické příznaky zahrnují kognitivní deficit (80%), choreatické dyskineze (66%), v cca 50% jsou přítomny příznaky postižení pyramidové dráhy, dystonické projevy a bradykineze, doprovázené ve 100% pacientů progredující cerebellární ataxií
- Na MR mozku mozečková a kortikální atrofie

Hereditární onemocnění splňující kriteria HF

Choreoakantocytóza

- AR dědičné onemocnění vázané na 9. chromozom
- produktem mutovaného genu je abnormní protein chorein
- manifestuje se nejčastěji ve 3.-4. dekádě kombinací choreodystonického dyskinetického syndromu s psychiatrickou symptomatikou a nápadnou atrofií caput ncl. caudati na MR mozku
- typické jsou orofaciální dyskineze , „feeding dystonie“, bizarní chůze s trupovou dystonií a příznaky polyneuropatie
- přibližně 1/2 nemocných trpí epileptickými záchvaty
- v KO typická přítomnost akantocytů
- v séru často zvýšená CK, LD, ALT, AST, GMT a snížený haptoglobin



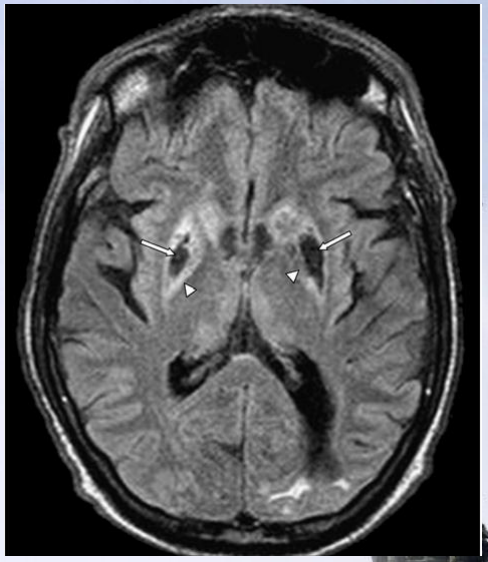
Hereditální onemocnění splňující kriteria HF

McLeodův syndrom (MLS)

- na X chromozom recesivně vázaný vzácný syndrom
- mutace XK genu vede ke snížení tvorby Kell antigenů systému krevních skupin lokalizovaných na erytrocytární membráně
- manifestuje se u mužů ve 3.-4. dekádě
- klinický obraz velmi podobný jako u choreoakantocytózy
- pro MLS je dále typická kongestivní nebo dilatační kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu, hepatosplenomegalie
- v KO typická přítomnost akantocytů
- na MR mozku nápadní atrofie caput ncl. caudati

Hereditální onemocnění splňující kriteria HF

Neuroferritinopatie



- vzácná AD dědičná onemocnění
- mutace *FTL* genu na chromozomu 19 v oblasti lehkého řetězce ferritinu
- následkem mutace je přítomnost depozit železa a ferritinu v mozku, doprovázené normální nebo sníženou hladinou železa v séru
- manifestace nejčastěji ve věku 40-60 let
- klinické projevy splňují kritéria HF, ale často převládají motorické projevy a kognitivní deficit nebývá závažný
- na MR mozku přítomny depozita železa a cystická degenerace ncl. caudatus a putamen)

Hereditální onemocnění splňující kriteria HF

HD-like syndromy

HDL-1

- AD dědičné onemocnění, způsobené mutací genu pro prionový protein
- pomalu progredující kognitivní deficit, behaviorální změny, mimovolní pohyby, rigidita, dystonie, mozečkové a pyramidové příznaky
- popsána pouze v několika rodinách z toho jedna ve Francii

HDL-2

- AD dědičné onemocnění způsobené mutací genu pro junctophilin-3
- manifestuje se v mladém dospělém věku abulií, depresí, poruchami osobnosti a demencí, společně s choreou, dystonií a parkinsonským syndromem
- dosud popsáno v mexické rodině, jejíž předci pocházeli z Afriky

HDL-3

- AR dědičné onemocnění
- popsána v Saúdské Arábii, v Evropě zatím nepopsána
- manifestující se ve věku 3-4 let mentální retardací, dystonií, ataxií, příznaky postižení pyramidové dráhy

C9orf72 expanze

ARTICLES

C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies

Davina J. Hensman Moss, BA, MBBS
Mark Poulter, BSc
Jon Beck, BSc
Jason Hehir, BSc
James M. Polke, PhD
Tracy Campbell, BSc
Garry Adamson, BSc
Ese Mudanohwo, BSc
Peter McColgan, MSc, MBChB
Andrea Haworth, MSc
Edward J. Wild, MBChB, PhD
Mary G. Sweeney, BSc
Henry Houlden, MBChB, PhD
Simon Mead, MBChB, PhD*
Sarah J. Tabrizi, MBChB, PhD*

ABSTRACT

Objective: In many cases where Huntington disease (HD) is suspected, the genetic test for HD is negative: these are known as HD phenocopies. A repeat expansion in the *C9orf72* gene has recently been identified as a major cause of familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Our objective was to determine whether this mutation causes HD phenocopies.

Methods: A cohort of 514 HD phenocopy patients were analyzed for the *C9orf72* expansion using repeat primed PCR. In cases where the expansion was found, Southern hybridization was performed to determine expansion size. Clinical case notes were reviewed to determine the phenotype of expansion-positive cases.

Results: Ten subjects (1.95%) had the expansion, making it the most common identified genetic cause of HD phenocopy presentations. The size of expansion was not significantly different from that associated with other clinical presentations of *C9orf72* expanded cases. The *C9orf72* expansion-positive subjects were characterized by the presence of movement disorders, including dystonia, chorea, myoclonus, tremor, and rigidity. Furthermore, the age at onset in this cohort was lower than previously reported for subjects with the *C9orf72* expansion and included one case with pediatric onset.

Discussion: This study extends the known phenotype of the *C9orf72* expansion in both age at onset and movement disorder symptoms. We propose a revised clinico-genetic algorithm for the investigation of HD phenocopy patients based on these data. *Neurology®* 2014;82:292-299

Hensmann Moss et al. Neurology 2014

Diferenciálně diagnostický postup u suspektní HF

- Anamnéza, neurologické vyšetření, psychologické a ev. psychiatrické vyšetření
- Vyšetření mutace pro HN
- Zhodnocení zda pacient splňuje kritéria pro HF
- MR mozku

Diferenciálně diagnostický postup u suspektní HF

HF

MR mozku
normální velikost caput ncl.caudati

→ **C9orf72**

negativní

→ **SCA17**

negativní

→ **Wilsonova nemoc**
SCA 1, 2, 3
FRDA

MR mozku
atrofie caput ncl.caudati

→ Zopakovat vyšetření mutace HN z nezávislého vzorku

negativní

→ vyšetření akantocytů, jaterních testů, CK, EMG k vyloučení **ChA** a **MLS**

MR mozku
depozita železa a ferritinu

→ **Neuroferritinopatie**

Léčba chorey

- Choreu lze farmakologicky tlumit
- nezapomínat, že stres choreatické dyskineze zhoršuje, hodnocení v ambulanci nemusí odpovídat běžné intenzitě dyskinezí
- léčit až choreu , která postiženého negativně ovlivňuje a invalidizuje

Symptomatická farmakologická terapie

Antipsychotika (neuroleptika)

- blokádou postsynaptických dopaminových receptorů ve striatu tlumí dyskineze
- typická antipsychotika tlumí choreu účinněji než atypická, ale mají vyšší procento nežádoucích účinků

Tiaprid (od 50mg na noc až do max. dávky 600mg rozděleně ve 3 denních dávkách)

Risperidon (od 1/2mg na noc až do 4-6mg ve 2-3 dávkách)

Presynaptické depletory dopaminu

- mohou indukovat deprese nebo parkinsonský syndrom

Tetrabenazin (postupně titrovat od 12,5mg/den, po 7 dnech navyšovat o 12,5mg rozděleně ve 3 dávkách. Klinický efekt je většinou patrný při dávce 50-75mg/den**)**

GABAergní látky

- dobře účinné
- nevýhodou je často nutná eskalace dávek v průběhu terapie, vznik závislosti, sedace, posturální nestabilita

klonazepam (2-4mg denně rozděleně 3 dávek)

Látky s antiglutamátovým účinkem

Amantadin (2x200mg)

Specifické léčebné postupy

Choreatické dyskineze u pokročilé PN – DBS

Chorea minor Sydenhami

- charakteristická spontánní regrese, ale časté recidivy
- v léčbě chorey je důležití ATB terapie, někdy lze vyzkoušet kortikoidy v těžších případech se zkouší plazmaferéza a i.v.imunoglobulíny

Chorea gravidarum - ustoupí po porodu

Wilsonova nemoc – terapie cheláty a zinkem

Chorea u autoimunitních chorob reaguje příznivě na léčbu základního onemocnění

Chorea u hyperthyreozy, hypoglykemie či hyperglykemie – korekce přinese promptní odpověď

Děkuji za pozornost