

PARKINSONOVA BOLEZEN IN DRUGE MOTNJE GIBANJA



UREDNIKA:

Marija Menih

IZDAL IN ZALOŽIL:

Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, Maribor

OBLIKOVANJE:

Dravski tisk d.o.o.
Linhartova ulica 6, Maribor

NAČIN OBJAVE: Lokacija zbornika: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-sre%C4%8Danja/zborniki>

Za vsebino članka odgovarjajo njihovi avtorji.

Junij, 2022

CIP- Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.858(082)

PARKINSONOVA bolezen in druge motnje gibanja [Elektronski vir] / [urednica Marija Menih].- E-zbornik.- Maribor : Univerzitetni klinični center, 2022

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-sre%C4%8Danja/zborniki>
ISBN 978-961-7039-57-3
COBISS.SI-ID 111817475

Kazalo

GENETSKE OKVARE PRI PARKINSONOVI BOLEZNI	4
Martin Rakuša	
POGLED NEVROLOGA NA PSIHIATRIČNE SIMPTOME PARKINSONOVE BOLEZNI	8
Tadeja Hozjan, Hrvoje Božič	
ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE PARKINSONOVE BOLEZNI Z LECIGONOM	12
Marija Menih	
OBRAVNAVA BOLNIKA S HUNTINGTONOVO BOLEZNIJO	15
Nuša Breznik, Simon Rajh	
ŽARIŠČNE DISTONIJE	24
Sonja Mandjikoska	
GENERALIZIRANE DISTONIJE	29
Jure Potočnik	
KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA - PRIKAZ PRIMERA	36
Daša Škrilec, Marija Menih	

GENETSKE OKVARE PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Martin Rakuša

*Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

IZVLEČEK

Parkinsonova bolezen prizadene predvsem ljudi po 50. letu starosti. Vendar se v nekaterih primerih lahko pojavi prej. Pri mlajših bolnikih, starih med 21. in 40. leti bolezen poteka počasneje in je bolj odzivna na dopaminsko zdravljenje. Bolniki imajo bolj izražene nemotorične simptome, kot starejši bolniki.

Pri mlajših bolnikih obstaja velika verjetnost dedne oblike bolezni. Parkinsonova bolezen se lahko deduje avtosomno dominantno, avtosomno recesivno ali vezano na X kromosom. V grobem lahko razdelimo okvare, ki jih povzročijo mutacije v tri skupine: 1. motnje prevajanja preko sinaps, 2. motena razgradnja alfa sinukleina in 3. pospešena nevrodegeneracija. V članku se bomo na kratko dotaknili najpogostejših mutacij v genih, ki so lahko vzrok Parkinsonove bolezni.

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, mlajši bolniki, dedne oblike bolezni

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen, takoj za Alzheimerjevo boleznijo. Klinični znaki se praviloma pokažejo pri ljudeh starejših od 50 let. Incidenca PB pri starejših od 65 let je 1%, pri starejših od 80 let 10 % (1).

V nekaterih primerih najdemo značilni trias tudi pri mlajših ljudeh. Pri njih je potrebno v prvi vrsti izključiti sekundarne vzroke za parkinsonizem kot so npr. zdravila, ki zavirajo delovanje dopamina, tumorji v bližini bazalnih ganglijev, hidrocefalus, hipoparatiroidizem, virusno vnetje centralnega živčnega sistema, vaskularni vzroki ter zastrupitve z manganom, ogljikovim monoksidom ali etanolom (2).

JUVENILNI PARKINSONIZEM

Parkinsonova bolezen se lahko priče pri mladih v starosti od 21. do 40. leta. Incidenca je 0,4 %. Pri mlajših bolnikih bolezen poteka počasneje. Bolniki so prizadeti predvsem zaradi nemotoričnih simptomov kot so depresija ali anksioznost. V primerjavi s starejšimi bolniki se bistveno bolj odzovejo na dopaminsko zdravljenje. Pri večini bolnikov lahko najdemo mutacije na enem ali več genih, značilnih za dedno obliko PB (3).

GENETIKA PARKINSONOVE BOLEZNI

Parkinsonova bolezen se lahko deduje avtosomno dominantno, avtosomno recesivno ali vezano na X kromosom (1). Dedne oblike so pogoste in predstavljajo 10 % do 15 % vseh oblik PB. Pri tem je potrebno omeniti, da imajo lahko tudi geni vlogo pri nastanku sporadične oblike PB. Raziskave namreč kažejo, da naj bi kombinacije različnih genov skupaj z dejavniki iz okolja privedle do pospešene nevrodegeneracije in parkinsonizma. Seznam pogostejših mutacij na genih, ki se dedujejo avtosomno dominantno ali recesivno, je prikazan v Tabeli 1.

Tabela 1. Mutirani geni, ki povzročijo Parkinsonovo bolezen.

Avtosomno dominantni	Avtosomno recesivni
1. SNCA	1. GBA
2. PARK3	2. PRKN
3. UCHL1	3. PINK1
4. LRRK2	4. PARK7
5. GIGYF2	5. ATP13A2
6. HTRA2	6. PLA2G6
7. EIF4G1	7. FBXO7
8. TMEM230	8. DNAJC6
9. CHCHD2	9. SYNJ1
10. RIC3	10. VPS13C
11. VPS35	

Sinuklein alfa gen (SNCA)

Čeprav so mutacije SNCA gena redki vzrok nastanka PB, je mutacija pomembna zaradi motene sinteze alfa sinukleina (4). Tako nastanejo netopni tetrameri, ki se nalagajo v možganih v obliki Lewyevih telesc.

Funkcija alfa sinukleina ni popolnoma poznana. Dosedanje raziskave kažejo, da sodeluje pri aktivaciji sinaptičnih veziklov in sproščanju neurotransmiterjev. Druge raziskave kažejo, da alfa sinuklein deluje tudi nevroprotektivno in sodeluje pri regulaciji apoptoze ter zavira nevrodegeneracijo (5).

Kopičenje alfa sinukleina najdemo pri PB, multipli sistemski atrofiji in demenci z Lewyevimi telesci (6).

Leucine-rich repeat kinase 2 / dardarin (LRRK2 ali PARK8)

Mutacije v genu LRRK2 so najpogostejši vzrok za nastanek dedne oblike PB in predstavljajo 5 % vseh dednih oblik (7). Mutacije so našli tudi pri 3 % bolnikov s sporadično obliko. Incidenca je bistveno višja pri Ashkenazi judih (20 %) in Berberih (40 %).

LRRK2 gen kodira citoplazmatski protein – kinazo, ki regulira avtofagijo. Zaradi mutacije se zviša aktivnost kinaze v lizosomih ter pospeši nevrodegenerativni proces dopaminskih aksonov. Pri tem se dodatno poruši razmerje Ca²⁺ v celicah, kar okvari tudi mitohondrije (7).

Glukocerebrozidaza (GBA1)

Med avtosomno recesivnimi geni velja omeniti mutacije v GBA1, ki jo najdemo pri 5 % vseh bolnikov s PB (8). Pri zdravi populaciji je incidenca mutacij v GBA1 genu manj kot 1 %. Tveganje za nastanek PB se pri nosilcih GBA1 gena poveča za 20 do 30 krat.

GBA1 kodira lizosomski protein glukocerebrozidazo, ki med drugim sodeluje pri razgradnji alfa sinukleina. Zaradi mutacije encim ne deluje pravilno, zato pride do kopičenja alfa sinukleina v citoplazmi ter tvorbe Lewyevih telesc (8,9).

Pomanjkanje glukocerebrozidaze je glavni vzrok Gaucherjeve bolezni, za katero so značilni hepato- in splenomegalija, ciroza jeter in nevrološke okvare (mioklonizmi, epileptični napadi, kognitivni upad, vedenjske motnje in motnje voha). Bolezen lahko uspešno zdravimo z nadomeščanjem encima, če jo pravočasno prepoznamo (10,11).

PRKN in PINK1

PRKN in PINK1 se dedujeta recesivno in kodirata mitohondrijske proteine (12). Mutacije v omenjenih genih so relativno pogoste in predstavljajo 2 % dednih oblik PB. Mutacije PRKN so bolj pogoste kot PINK1. PTEN-inducirana kinaza 1 (PINK1) in parkin (PRKN) sodelujeta pri prepoznavi okvarjenih mitohondrijev in pospešujeta njihovo razgradnjo. Če zaradi mutacije v enem ali drugem genu, ne pride do apoptoze mitohondrijev, lahko pride do tvorbe napačno zvitih proteinov in posledično do smrti celice (13,14).

V nekaterih primerih lahko pride do prekomernega izražanja PINK1, zaradi česar parkin prepozna tudi zdrave mitohondrije kot okvarjene in pospeši njihovo degradacijo in celično smrt (13,14).

Zaradi omenjenih mutacij se PB pojavi pri mlajših. Poleg značilnega triasa, ima skoraj vsak drug bolnik še diskinezije, vsak tretji motorne fluktuacije in nekateri distonijo predvsem spodnjega uda. Bolezen počasi napreduje in bolnike lahko dolgo časa zdravimo z nizkimi odmerki L-dope ali dopaminskih agonistov (13,14).

Mutacije na kromosomu X – distonija in parkinsonizem (DYT3 ali Lubag)

V nekaterih primerih se lahko parkinsonizem deduje preko X kromosoma, na katerem je mutiran gen TAF1 (15). Mutacija je najpogostejša pri moških na Filipinih, kjer je prevalenca 0,3 na 100.000 prebivalcev. Mutacija se lahko klinično različno izrazi. Po navadi se pri moških pred 40. letom starosti prične parkinsonizem, čemur sledi distonija obraznih mišic, vratu, jezika in mišic žrela. Včasih lahko bolnik zaradi distonije mišic žrela umre (16).

Pri ženskah se lahko bolezen prične kot horea, distonija ali parkinsonizem (17). Bolniki imajo lahko tudi akcijski mioklonus v udih in mišicah obraza. Od nemotoričnih simptomov je najbolj izražena depresija. V nekaterih primerih so prizadete tudi izvršilne funkcije, medtem ko splošni kognitivni upad ni pogost (18).

Za zdravljenje lahko uporabimo L-dopo ali dopaminske agoniste. Zdravljenje je uspešno, dokler prevladujejo znaki parkinsonizma. Z napredovanjem bolezni, postane bolj izražena distonija, ki je slabo odzivna na prej omenjena zdravila. Za zdravljenje slednje uporabljamo antiholinergike, benzodiazepine, botulinum toksin in nevroleptike (15).

ZAKLJUČEK

Genetske oblike Parkinsonove bolezni so relativno pogoste in lahko prizadenejo vsakega desetega bolnika. Genetsko testiranje in genetsko svetovanje je v Sloveniji dovolj dostopno, zato je smiselno, da ju ponudimo bolnikom s povečanim tveganjem.

LITERATURA

1. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019 Aug;25(4):896–918.
2. Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. Int Rev Neurobiol. 2019;149:377–418.
3. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet (London, England). 2021;397(10291):2284–303.
4. Siddiqui IJ, Pervaiz N, Abbasi AA. The Parkinson Disease gene SNCA: Evolutionary and structural insights with pathological implication. Sci Rep [Internet]. 2016 Apr 15;6(1):24475. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep24475>
5. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. Genes (Basel) [Internet]. 2022;13(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35328025>
6. Menon S, Armstrong S, Hamzeh A, Visanji NP, Sardi SP, Tandon A. Alpha-Synuclein Targeting Therapeutics for Parkinson's Disease and Related Synucleinopathies. Front Neurol [Internet]. 2022;13:852003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35614915>

7. Simpson C, Vinikoor-Imler L, Nassan FL, Shirvan J, Lally C, Dam T, et al. Prevalence of ten LRRK2 variants in Parkinson's disease: A comprehensive review. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2022 May 25; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35654702>
8. Smith L, Schapira AH V. GBA Variants and Parkinson Disease: Mechanisms and Treatments. *Cells* [Internet]. 2022;11(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35455941>
9. Zheng W, Fan D. Glucocerebrosidase Mutations Cause Mitochondrial and Lysosomal Dysfunction in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022;14:851135. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35401150>
10. Kong W, Lu C, Ding Y, Meng Y. Update of treatment for Gaucher disease. *Eur J Pharmacol*. 2022 May;926:175023.
11. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb;18(2).
12. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat*. 2010 Jul;31(7):763–80.
13. Brüggemann N, Klein C. Parkin Type of Early-Onset Parkinson Disease Summary Genetic counseling Clinical Diagnosis. 2019;1–18.
14. Schneider SA, Klein C. PINK1 Type of Young-Onset Parkinson Disease Summary Genetic counseling. 2018;1–17.
15. Evidente VGH. X-Linked Dystonia-Parkinsonism Summary Diagnosis Clinical Diagnosis [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2022. 1–20 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1489/>
16. Evidente VGH, Gwinn-Hardy K, Hardy J, Hernandez D, Singleton A. X-linked dystonia (“Lubag”) presenting predominantly with parkinsonism: a more benign phenotype? *Mov Disord*. 2002;17(1):200–2.
17. Lee L V, Rivera C, Teleg RA, Dantes MB, Pasco PMD, Jamora RDG, et al. The unique phenomenology of sex-linked dystonia parkinsonism (XDP, DYT3, “Lubag”). *Int J Neurosci*. 2011;121 Suppl:3–11.
18. Morigaki R, Nakataki M, Kawarai T, Lee L V, Teleg RA, Tabuena MDP, et al. Depression in X-linked dystonia-parkinsonism: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Sep;19(9):844–6.

POGLED NEVROLOGA NA PSIHIATRIČNE SIMPTOME PARKINSONOVE BOLEZNI

Tadeja Hozjan, Hrvoje Božič
*Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

IZVLEČEK

V sklopu Parkinsonove bolezni se pri bolnikih pogosto pojavljajo psihiatrični simptomi – kognitivni upad, depresija, anksioznost, apatija, motnje spanja, utrujenost.

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, psihiatrični simptomi, neurotransmiterji

UVOD

Patofiziološki mehanizem nastanka Parkinsonove bolezni (PB) predstavlja izguba dopaminergičnih nevronov v substanci nigri (pars compacta) in intracelularno nalaganje Lewyjevih telesc. Alfa sinuklein, ki tvori Lewyjeva telesca, povzroča agregacijo in degeneracijo nevronov v substanci nigri, kar vodi v pomanjkanje dopamina in posledično nastanejo motorični simptomi. Sami psihiatrični simptomi so lahko vezani na motnje dopaminergičnega sistema in sicer zaradi motnje dopaminergičnih poti v mezolimbicnih in mezokortikalnih področjih, kar vpliva na obnašanje, razpoloženje, impulzivno in afektivno obnašanje. Pomembno vlogo pa igra tudi zmanjšana holinergična aktivnost (1).

V nadaljevanju bo predstavljen nevrološki pogled na zdravljenje in obvladovanje psihiatričnih simptomov.

1. PREGLED IN ZDRAVLJENJE PSIHIATRIČNIH SIMPTOMOV PRI PB

Psihiatrični simptomi pri bolnikih s PB nastanejo zaradi prizadetosti dopaminskega, holinergičnega, noradrenergičnega in serotonergičnega sistema (1).

1.1. Demenca

Pri bolnikih s PB, so za razliko od Alzheimerjeve demence, najprej prizadete izvršilne in vidno-prostorske funkcije. Prizadeta je tudi pozornost in hitrost procesiranja misli. Prevalenca demence je pri bolnikih s PB 30-40% (1,2).

Patofiziološki mehanizem nastanka ni popolnoma pojasnen. Motnje na področju izvršilnih funkcij se pripisujejo spremembam v dopaminergičnem sistemu, težave s spominom in izvršilnimi funkcijami pa acetilholinskemu sistemu. Na razvoj demence vpliva tudi okolje in genetika. Starejši kot so bolniki ob pojavu bolezni, večja je verjetnost za pojav demence. Napovedni dejavnik za razvoj demence je tudi prisotnost halucinacij. Fenotipsko so opažali večji kognitivni upad pri bolnikih, kjer je bolj prizadeta hoja.

Kot glavna genetska faktorja, ki naj bi vplivala na kognitivni upad pri bolnikih s PB sta izpostavljeni mutaciji v genih SNCA (gen za alfa-sinuklein) in GBA1 (gen za glukocerebrozidazo 1) (2).

Smiselno je ukiniti sedative, antiholinergična zdravila in dopaminske agoniste. Najbolj smiselno je, da so bolniki samo na terapiji z levodopo (1). Edini zdravili, ki sta trenutno registrirani za zdravljenje demence pri PB sta rivastigmin in memantin (2).

1.2. Apatija

Pogosto je prisotna apatija – izguba/zmanjšanje motivacije za vsakodnevno funkcioniranje v kombinaciji s spremembami vedenja, kognicije, čustvovanja, ki klinično pomembno prizadenejo bolnika (1).

Patofiziologija nastanka apatije naj bi bila povezana z nevronskimi motnjami v področjih, ki so odgovorna za obnašanje – dopaminergične povezave s frontalnim korteksom in ventralnim tegmentumom (2).

Standardizirane terapije ni. Antidepresivi (SSRI) so večinoma neučinkoviti. Najbolj učinkovito na zmanjšanje apatije vpliva izboljšanje motoričnih simptomov z optimizacijo terapije z levodopo ali dopaminskimi agonisti. Učinkoviti so tudi psihostimulansi (amfetamin), bupropion, rivastigmin (1).

1.3. Utrujenost

Vzrokov za pretirano utrujenost pri bolnikih s PB je lahko več. Potrebno je izključiti reverzibilne vzroke – hipotiroidizem, stranske učinke zdravil (1).

Kot učinkovita terapija se je izkazalo zdravljenje z amantadinom in metilfenidatom (1).

1.4. Psihoza

Psihoza patofiziološko nastane ob prekomerni stimulaciji dopaminergičnih receptorjev v mezokortikolimbicni regiji, predvsem ob kronični dopaminergični terapiji. Pomembno vlogo pri nastanku psihoze igra neravnovesje med dopaminom in acetilholinom, povečana je holinergična aktivnost, kot odziv na pomanjkanje dopamina. Dopaminergična zdravila lahko povzročajo pomanjkanje serotonina, ker je povečana vezava serotonina na 5HT-2A receptorje, zato je le-ta smiselno ukiniti (1).

Pred spremembo terapije je potrebno izključiti organske vzroke psihoze, predvsem okužbe (2).

V primeru hujše psihoze bolnikom uvedemo atipične antipsihotike npr. kvetiapin v začetnem odmerku 25-50 mg ali klopazin (6,25 mg/dan). V primeru, da je prisotna tudi demenca, je smiselno zdravljenje z rivastigminom (3).

Tabela 1: Priporočila za obravnavo psihoze pri Parkinsonovi bolezni (4).

Korak	Intervencija
1.	Izključiti organski vzrok (okužba, delirij).
2.	Če ima pacient samo občasne halucinacije in ob tem uvid do njih, medikamentozno zdravljenje ni potrebno.
3.	Razmisliti o zmanjšanju odmerka ali popolni ukinitvi antiholinergikov/dopaminskih agonistov.
4.	Atipični antipsihotik kvetiapin (začetni odmerek je 25-50 mg/dan, ki ga ustrezno prilagajamo glede na klinično sliko).
5.	Razmisliti o uvedbi inhibitorja acetilholinesteraze (rivastigmin), posebej pri komorbidnosti z demenco.
6.	Klozapin (6,25 mg/dan = ¼ tablete, običajna doza je 25-37,5 mg). Potrebna je stalna kontrola krvne slike zaradi nevarnosti razvoja agranulocitoze.
7.	Pri rezistentnih oblikah razmisliti o EKT.

1.5. Impulzivno vedenje

Impulzivno vedenje predstavlja nekontrolirano ponavljajoče se vedenje, ki bolnika ovira pri vsakodnevem funkcioniranju. Impulzivni vzorci vedenja se pojavljajo pri 14% bolnikov s PB. Štiri najpogostejše oblike impulzivnega vedenja so kompulzivno igranje iger na srečo, hiperseksualnost, prenašanje, nekontrolirano zapravljanje denarja (1).

Najbolj pogosto se pojavlja pri bolnikih, ki so zdravljeni z dopaminskimi agonisti (npr. pramipeksol, ropinirol), zato jih je v primeru pojava impulzivnega vedenja smiselno ukiniti. Farmakološko se je kot najbolj učinkovita terapija za obvladovanje impulzivnega obnašanja izkazal amantadin (1).

1.6. Motnje razpoloženja

Bolnike s PB pogosto spremlja depresija. Kot najpomembnejši dejavniki tveganja za razvoj depresije so se pokazali telesna prizadetost bolnikov, ženski spol, zgodnji začetek bolezni, komorbiditeta, anksioznost, prisotnost halucinacij, motnje spanja (1).

Patofiziološki mehanizem nastanka depresije pri bolnikih s PB ni pojasnjen in je najverjetneje multifaktorski. Pomembno vlogo pri nastanku depresije imajo nevrottransmiterji – dopamin, serotonin, norepinefrin. Še posebej izstopajoča je vloga dopamina. V osnovi gre pri bolnikih s PB namreč za izgubo nevronov in gliozo celic v substanci nigri, posledično pa zaradi slabše vezave tudi za pomanjkanje dopamina v striatumu. To vpliva na dopaminergično aktivnost preko frontostriatalne in mezokortikolimbicne poti (1).

Prva izbira zdravljenja depresije so selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI) in selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenailna (SNRI). Triciklični antidepresivi (TCA) so pogosto povezani z antiholinergičnimi stranskimi učinki, s poslabšanjem kognitivnega stanja in sedacijo pri starejših bolnikih. Pri bolnikih v zgodnji fazi PB ali takrat, ko se depresivna simptomatika pojavi ob ukinitvi dopaminskih agonistov, je smiselno depresijo zdraviti z dopaminskimi agonisti (1).

2. DODATNE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA PSIHIATRIČNIH SIMPTOMOV PB

2.1. Elektrokonvulzivna terapija

Pri bolnikih, ki so na dolgotrajni terapiji z levodopo in dopaminskimi agonisti se na dolgi rok pogosto razvijejo tako neželeni motorični stranski učinki (npr. diskinezije), kot tudi psihiatrične bolezni, ki so navedene zgoraj. V Iranu, v bolnišnici Kermanshah, so v letih 2018-2019 pri 15 pacientih v 6. tednih izvedli 12 terapij z elektrošokom. Paciente so pred začetkom ocenili s Kratko psihiatrično lestvico (BPRS = Brief psychiatric rating scale) in po UPDRS (UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Nato so ponovno opravili oceno 6. teden oziroma po zadnji terapiji in ponovno 10. teden. Opažali so izboljšanje funkcionalnega stanja s strani motoričnih in psihiatričnih simptomov (4). Natančen patofiziološki mehanizem delovanja elektrokonvulzivne terapije ni pojasnjen. Predvideva se, da pride do povečanja dopaminergičnega prenosa in povečanja odzivnosti dopaminergičnih receptorjev predvsem v striatumu. Zaradi prekinitve krvno-možganske pregrade ob elektrošoku, se poveča koncentracija levodope, ki direktno ter indirektno poveča sproščanje dopamina. Aktivirajo se tudi postsinaptični serotoninski receptorji (5). Elektrokonvulzivna terapija sicer ni standardna metoda zdravljenja in je bila v tem primeru ob soglasju bolnikov izvedena v študijske namene (5).

2.2. Vedenjsko-kognitivna terapija

Pri bolnikih s PB je v 30% lahko že v zgodnji fazi prisoten kognitivni upad na področju izvršilnih funkcij – načrtovanje in izvedba kompleksnejših aktivnosti, ki bistveno vplivajo na kvaliteto življenja (npr. priprava obroka). Patofiziološki mehanizem okvare se pojasnjuje z degeneracijo fronto-striatalnih povezav. Izboljšanje motoričnih simptomov ob farmakološki terapiji ima pomembno vlogo, vendar ne dovolj za samo subjektivno doživljanje kvalitete življenja, zato je smiselno v obravnavo bolnikov vključiti tudi vedenjsko-kognitivno terapijo. Raziskave, ki so bile opravljene pri manjših skupinah bolnikov, sicer objektivno niso pokazale bistvenega izboljšanja funkcioniranja. Kljub temu se predvsem pri skupini bolnikov starih med 50-75 let priporoča vključevanje v dejavnosti, ki izboljšajo vsakodnevno funkcionalnost bolnika (6).

ZAKLJUČEK

Psihiatrični simptomi se pri bolnikih s PB lahko pojavijo, kot posledica primarnih degenerativnih procesov na nivoju nevrottransmitterjev (dopamin, serotonin, acetilholin) ali kot posledica dolgotrajne terapije z dopaminskimi agonisti. Pri vsakem bolniku je potrebno individualno zdraviti tako motorične, kot nemotorične simptome in znake bolezni ter prilagajati zdravila in njihove odmerke glede na odziv, ki bolniku omogoča najboljšo možno funkcionalnost.

LITERATURA

- Galvec-Jimenez N, Korczyn AD, Lugo-Sanchez R. Non-motor Parkinson's Disease. Cambridge University Press. 2022:78-98.
- Jones S, Torsney KM, Scourfield L, Berryman K, Henderson EJ. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: aetiology, diagnosis and treatment. *BJPsych Advances*. 2020;vol.26,333-342. Dostopno na URL [30.3.2022]: <https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-advances/article/neuropsychiatric-symptoms-in-parkinsons-disease-aetiology-diagnosis-and-treatment/E8BBA87713D9DC93E65D7AB1929CC00B>
- Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. Treating visual hallucinations with donepezil. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1117-8.
- Čeranić Ninić Katarina. Obravnava psihiatričnih simptomov pri Parkinsonovi bolezni. Obravnava bolnika s Parkinsonovo boleznijo. V: MENIH, Marija (ur.). Obravnava bolnika s Parkinsonovo boleznijo. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2018. Str. 14-18. https://www.ukc-mb.si/fileadmin/oddelki/nevrol/Ukc_Parkinsonova_BILTEN_A4_2018.pdf
- Afshari D, Shakeri J, Khodamoradi M, Abadi Shahrokh NR, Rahkan J, Hezarkhani Afshar L. Efficacy of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease: A clinical trial. *Elsevier: Neuroscience Letters*. Jan 2022. Dostopno 11.3.2022 na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394022000064?via%3Dihub>
- Giguere Rancourt A, Plourde M, Racine E, Couture M, Langlois M, Dupre N, Simard M. Goal management training and psychoeducation/mindfulness for treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: A feasibility pilot trial. *PLoS ONE*, Februar 2022. Dostopno 17.3.2022 na: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263108>

ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE PARKINSONOVE BOLEZNI Z LECIGONOM

Marija Menih

*Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

IZVLEČEK

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična, napredujoča, neurodegenerativna bolezen. V napredovali fazi postane obvladovanje bolezni zahtevnejše, saj peroralna zdravila ne učinkujejo dovolj. Pojavijo se motorična nihanja, prezgodnji izklopi, nehoteni gibi, izrazijo se tudi nemotorične težave. V takih primerih lahko opustimo zdravljenje s tabletami in preidemo na kontinuiran način zdravljenja z vnosom levodope v obliki gela v tanko črevo preko gastrostome.

Ključne besede: napredovala Parkinsonova bolezen, kontinuirana terapija, zdravljenje z Lecigonom

UVOD

Z napredovanjem bolezni je s peroralno terapijo vedno težje ohranjati stabilno koncentracijo levodope v krvi. Potrebno je izbrati drugačen način zdravljenja, takšen, ki bo omogočal čim bolj učinkovit nadzor simptomov (1). Za bolnike z napredovalo PB imamo na voljo štiri oblike kontinuiranega zdravljenja:

1. podkožno dopaminergično zdravljenje z dopaminskim agonistom apomorfinom,
2. vnos levodope/karbidope v obliki gela v tanko črevo preko gastrostome (Duodopa),
3. vnos levodope/karbidope/entakapona v tanko črevo preko gastrostome (Lecigon),
4. ter globoko možgansko stimulacijo (GMS).

Odločitev glede izbire oblike zdravljenja je vedno individualna. Kadar se odločimo za zdravljenje s kontinuiranim dovajanjem levodope preko perkutane gastrostome s pomočjo črpalke (2), je pogoj sodelovanje svojcev in urejeno socialno okolje. V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor smo na Kliniki za nevrologijo prevedli prvega bolnika na intrajejunalno infuzijo z Lecigonom septembra 2021.

LECIGON – PREDSTAVITEV

Lecigon vsebuje kombinacijo levodope, karbidope in entakapona (v razmerju 4:1:4) v gelu za neprekinjeno intestinalno infundiranje za uporabo pri napredovali PB. Dolgoročna uporaba Lecigona poteka s pomočjo prenosne črpalke, ki gel aplicira neposredno v dvanajstnik ali zgornji jejunum po stalni intestinalni sondi, ki poteka skozi perkutano endoskopsko gastrostomo (PEG). Osnovno učinkovito zdravilo za lajšanje simptomov bolezni je levodopa, ki prehaja krvno-možgansko pregrado (KMP). Karbidopa v perifernih tkivih zavira dopaminsko dekarboksilazo (DDK), s čimer preprečuje pretvorbo levodope v dopamin in tako povečuje razpoložljivost levodope, ki prehaja KMP. Entakapon, ki je dodan gelu, še dodatno povečuje biološko razpoložljivost levodope, ker zavira encim katehol-O-metil transferazo (KOMT). Encim KOMT povzroča metilacijo levodope ter pretvorbo v 3-O-metildopo (3-OMD) in v S-adenozil homocistein (S-AHC). S-AHC je prekurzor homocisteina (HC), ki je povezan z razvojem polinevropatije, demence in ateroskleroze (3,4). V multicentrični raziskavi so dokazali, da entakapon zmanjša tveganje za razvoj polinevropatije (5). V raziskavo so vključili 197 bolnikov s PB. V prvi skupini je levodopo brez entakapona prejemale 144 bolnikov, v drugi skupini je 53 bolnikov poleg levodope prejemale entakapon. V skupini, ki je prejemale tudi entakapon, je bilo statistično značilno manj polinevropatij (5).

LECIGON – ODMERJANJE

Dodatek entakapona v zdravilu Lecigon poveča biološko razpoložljivost levodope, kar omogoča zmanjšanje celokupnega dnevnega odmerka levodope (za 35%) in manjši volumen infuzije (6). Nižji odmerek levodope omogoča, da je črpalka za Lecigon manjša in lažja (55mm x 152mm, 230g, 47ml) v primerjavi s črpalko intestinalnega gela levodope/karbidope (Duodopa) (100mm x 197mm, 500g, 100ml). Skupni dnevni odmerek Lecigona je razdeljen na:

1. jutranji odmerek,
2. stalni dnevni pretok,
3. dodatni odmerek.

Običajno je zdravljenje omejeno na stanje budnosti, tj. približno 16 ur tekom dneva. Pretoke Lecigona na črpalki izračunamo iz odmerka peroralne terapije, ki jo je bolnik nazadnje prejemal (Tabela 1).

Tabela 1. Odmerjanje – pretvorba odmerka peroralne terapije v pretok Lecigona.

	Peroralna levodopa	LECIGON 20 mg/ml	
	Odmerek	Izračun jutranjega odmerka (100% peroralnega)	Izračun dnevnega pretoka (65% peroralnega)
Jutranji	100 mg	100 mg: 20 mg/ml = 5,0 ml	
Skupni dnevni	1000 mg		1000 mg – 100 mg = 900 mg 900 x 0,65 = 585 mg/dan (29,25 ml) 29,25 ml tekom 16 h = 1,8 ml/h
Odmerek LECIGON-a		5,0 ml + 3,0 ml za cevko	1,8 ml/h

LECIGON – TESTNO OBDOBJE

Bolnika za testiranje sprejmemo na oddelek. Odziv na Lecigon preverimo tako, da bolniku 3 do 5 dni dovajamo kontinuirano infuzijo levodope/karbidope/entakapona preko začasno vstavljene nazo-gastro-jejunalne sonde.

Za aplikacijo Lecigona se uporablja ustrezna črpalka. Lecigon se uvaja kot monoterapija. Celotni dnevni odmerek Lecigona predstavlja tri posamično prilagojene odmerke. Preden začnemo testirati bolnika je potrebno določiti jutranji odmerek, dnevni pretok in dodatni odmerek. Jutranji odmerek se preračuna glede na bolnikov predhodni jutranji vnos levodope, dnevni pretok oziroma pretok za neprekinjeno vzdrževanje pa mora temeljiti na predhodnem dnevnem vnosu levodope. Med testiranjem opazujemo in beležimo bolnikovo počutje, opravimo motorično oceno po UPDRS-III (ang. UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Med testiranjem individualno prilagajamo odmerke. Želimo doseči čim boljši motorični odziv. Skupaj z bolnikom in svojcem se odločimo za poseg (PEG), ki ga opravimo v sodelovanju z gastroenterologom in anesteziom. Pred posegom veliko časa posvetimo edukaciji bolnika in svojcev. Bolnika in skrbnika seznanimo z zdravilom Lecigon, glede nabave in shranjevanja. Poučimo jih o negi stome in mobilizaciji cevke. Naučimo jih rokovanja s črpalko (menjava baterij, čiščenje črpalke). Seznanimo jih z morebitnimi zapleti sistema (PEG, sonda, črpalka).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje napredovale oblike PB z intrajejunalno infuzijo gela Lecigona se je pokazalo kot učinkovito. Bolnikom se izboljšajo motorični in nekateri nemotorični simptomi bolezni. Poznavanje in soočenje z morebitnimi pričakovanimi in nepričakovanimi zapleti je ključno za oblikovanje novih in boljših smernic zdravljenja PB. Velik poudarek pri zdravljenju z Lecigonom posvečamo izobraževanju bolnikov in njihovih svojcev. Zdravljenje PB s kontinuirano infuzijo z Lecigonom zahteva od bolnika ter od svojcev zelo aktivno vlogo. Izčrpna edukacija bolnika in svojca je dobra naložba za uspešno in dolgotrajno zdravljenje s čim manj zapleti.

LITERATURA

1. Giugni JC, Okun MS. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2014 Aug;27(4):450-60.
2. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet neurology.* 2014;13(2):141-9.
3. Paul DA, Qureshi ARM, Rana AQ. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2691-701.
4. Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, Bernardini A, Cocito L, Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-karbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol.* 2016;23(3):501-9.
5. Cossu G, Ceravolo R, Zibetti M, Arca R, Ricchi V, Paribello A, et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson's disease: effect of COMT inhibition. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;27:81-4.
6. Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord.* 2017;32(2):283-6.

OBRAVNAVA BOLNIKA S HUNTINGTONOVO BOLEZNIJO

Nuša Breznik¹, Simon Rajh²

¹Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

²Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ob železnici 30, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Huntingtonova bolezen (HB) je neozdravljiva, nevrodegenerativna, avtosomno dominantna bolezen, ki prizadene večinoma bolnike okoli 40. leta starosti, lahko pa se pojavlja tudi prej ali kasneje v življenju. Kaže se predvsem z motoričnimi simptomi, med katerimi je najbolj izstopajoča in tudi glavna klinična značilnost boleznihorea. Sprva jo bolniki še uspejo umestiti v normalno gibanje, sčasoma se razširi po celotnem telesu in onemogoča normalno gibanje. Za HB je značilen kognitivni upad, ki se lahko pojavi leta pred motoričnimi simptomi, kaže se predvsem z zmanjšano hitrostjo mišljenja in motoričnih sposobnosti. Psihiatrični simptomi so pomemben vidik boleznih in pogost razlog potrebe po bolnišničnem zdravljenju. Najpogosteje se pojavljajo depresija, razdražljivost, psihotične motnje in apatija. Diagnoza je klinična, potrdimo jo z genetskim testiranjem, s katerim dokažemo 36 ali več ponovitev CAG zaporedja v genu za huntingtin. Zdravljenje je multidisciplinarno, simptomatsko in usmerjeno v moteče simptome. Za zdravljenje horee lahko uporabljamo tetrabenazin ali antipsihotike. Inhibitorji acetilholinesteraze se niso izkazali za učinkovite pri zdravljenju kognitivnih motenj. Psihiatrične simptome zdravimo z antidepresivi, benzodiazepini in antipsihotiki. Pozabiti ne smemo na vključevanje bolnikov v fizioterapevtsko, logopedsko obravnavo, pomembna je tudi psihološka podpora bolnikom in svojcem ter izdelava načrta v napreduvali fazi boleznih.

Ključne besede: Huntingtonova bolezen, horea, psihiatrične motnje, kognitivne motnje

UVOD

Huntingtonova bolezen (HB) je avtosomno dominantna progresivna nevrodegenerativna bolezen, za katero so značilni horeatični zgibki, psihiatrične motnje in demenca. Povzročajo jo ekspanzija trinukleotidnega zaporedja citozin-adenin-gvanin (CAG) v HTT genu na kromosomu 4p, ki kodira protein huntingtin. Patofiziologija HB ni natančno znana, naj bi pa bila povezana s toksičnostjo mutiranega huntingtina (1). Klinične znake boleznih lahko razdelimo v tri večje skupine: nevrološke, psihiatrične in kognitivne. Simptomi boleznih se pojavijo postopoma in se kažejo z motnjami gibanja in/ali psihiatričnimi in kognitivnimi motnjami (2). Med motornimi simptomi so najpogosteje prisotni horea, distonija, druge motnje gibanja, disfagija, motnje artikulacije in govora, motnje hoje in padci. Psihiatrični simptomi se kažejo s psihozo, agitacijo, anksioznostjo, depresijo, kognitivni pa s slabo presojo, pomanjkanjem vpogleda in demenco. Apatija, bolečina in hujšanje postajajo pogosteje prepoznani nemotorični simptomi HB. Zdravljenje je simptomatsko, podporno in multidisciplinarno, usmerjeno tako v motorične kot nemotorične simptome ter zahteva tudi psihološko podporo bolnikom in svojcem (3).

EPIDEMIOLOGIJA

Glede na podatke meta-analize iz leta 2012, ki je zajemala epidemiološke študije od leta 1985, je prevalenca HB v svetovnem merilu 2,7/100.000 oseb. V Evropi, Severni Ameriki in Avstraliji je prevalenca 5,7/100.000, v Aziji pa 0,4/100.000. Incidenca v svetovnem merilu je 0,38/100.000 oseb na leto (4). Razlike v prevalenci med etničnimi populacijami se pojavljajo zaradi velikosti normalnega alela v populaciji; v Evropskih državah je normalno število CAG ponovitev večje kot v Azijskih (5). Moški in ženske zbolevajo enako pogosto (6).

Bolezen se najpogosteje pojavlja v srednjih letih, okoli 40. leta starosti, vendar razpon sega vse od otroštva pa do osme dekade. Kadar se bolezen pojavi pred 20. letom, govorimo o juvenilni ali Westphalovi varianti HB in predstavlja manj kot 10 odstotkov vseh primerov (1).

GENETIKA IN PATOGENEZA

Huntingtonova bolezen se deduje avtosomno dominantno in nastane zaradi ekspanzije citozin-adenin-gvanin (CAG) trinukleotidnih ponovitev v genu huntingtin (HTT), ki je lociran na kromosomu 4p16.3 in kodira protein huntingtin (HTT) (7,8). Divji tip HTT alela ima 6 do 26 CAG ponovitvenih enot. Splošno sprejeta meja za razvoj bolezni je 36 CAG ponovitev, vendar je penetranca za ekspresijo fenotipa med 36 in 39 ponovitvami variabilna. Polna penetranca je dosežena pri 40 ali več ponovitvah (7). Število ponovitev v 30 do 70 odstotkih vpliva na starost ob pojavu simptomov (8-11). Število ponovitev korelira tudi s hitrostjo napredovanja bolezni in obsežnostjo nevropatoloških sprememb (8).

Ekspanzija števila CAG ponovitev skozi generacije povzroči zgodnejši pojav in hujši fenotip bolezni, kar imenujemo anticipacija. Otroci s HB imajo tipično 50 do 60 ali več CAG ponovitev. Juvenilna oblika se večinoma kaže s parkinsonizmom (Westphalova varianta), distonijo in epileptičnimi napadi. Na starost ob pojavu bolezni pa poleg števila CAG ponovitev vplivajo tudi drugi genetski in okoljski dejavniki (9).

Vzrok za toksičnost ekspanzije CAG ponovitev naj bi bila preko mehanizma pridobitve funkcije mutiranega proteina (10). Huntingtin je prisoten v celotnih možganih in številnih drugih tkivih v telesu (11). Čeprav je divji tip huntingtina nujen za normalni embrionalni razvoj, njegova vloga pri odraslih ni povsem jasna (12). Tipična patološka značilnost HB je difuzna, huda atrofija neostriatuma, ki je bolj izražena v kavdatnem jedru kot putamnu (12,16). Atrofijo kavdatnega jedra lahko vidimo z računalniško tomografskim (CT) ali magnetno resonančnim (MR) slikanjem možganov in se začne 9 do 20 let pred klinično diagnozo bolezni (17,18).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Glavne klinične značilnosti HB predstavljajo horea, psihiatrične motnje in demenca. Simptomi se pričnejo postopoma z motnjami gibanja in/ali psihiatričnimi in kognitivnimi motnjami. Pogostost motoričnih simptomov narašča s starostjo (2).

1. Motorični simptomi in znaki

Horea je ključni in definirajoči simptom ob postavitvi diagnoze. Beseda horea izvira iz grške besede χορεία in pomeni »plesati« (13). Za horeo so značilni sunkoviti, naključni, nehoteni, nestereotipni, opletajoči zgbiki, ki dajejo vtis plesa. Zajemajo lahko obraz, trup in okončine. Bolniki se jih sprva ne zavedajo in jih vključujejo v normalno gibanje, kot bi jih želeli prikriti (parakinezija) (14). Glavni značilnosti horee sta naključnost in motorna impersistenca oziroma nezmožnost vzdrževati določeno gibanje, na primer protruzijo jezika (13). Z napredovanjem bolezni nastopi progresivna izguba kontrole nad hotenimi gibi. Horea postopno zajame večji del telesa in moti normalno gibanje. V napredovali fazi bolezni prizadene tudi prepono, žrelo, grlo in povzroča dizartrijo, disfagijo in nehotene vokalizacije (15).

Od drugih motenj gibanja se zgodaj v poteku bolezni lahko pojavijo distonija, hiperrefleksija in blaga bradikinezija (1). Distonija se pojavlja pri večini bolnikov in se razlikuje od primarnih torzijskih distonij. Pojavi se v vsaj enem delu telesa, večinoma se pojavlja notranja rotacija ramena, stiskanje pesti, fleksija kolena in inverzija stopala, prisotna pa je lahko občasno ali večji del dneva (16). Z napredovanjem bolezni pride do slabšanja motoričnih funkcij in horeo zamenja parkinsonsko akinetično-rigidno stanje (1).

Prisotne so lahko tudi motnje bulbomotorike. Opazimo lahko zamik pri pričetku sakad in zmanjšano hitrost le-teh, antisakade. Sčasoma so prizadete hotene sakade, refleksacija in gladki gibi zrkel (1).

Drugi simptomi in znaki

Pogosto sta prisotna hujšanje in kaheksija kljub vzdrževanju zadostnega kaloričnega vnosa. Patofiziologija hujšanja ni povsem razjasnjena. Možna krivca sta izguba energije zaradi hiperkinezije in motenj celičnega metabolizma v mišicah in maščobnem tkivu (1,22).

Pri mlajših bolnikih se bolezen redko lahko prične s cerebelarnim tipom ataksije okončin in hoje, mioklonusom, epileptičnimi napadi in generalizirano distonijo. Pri starejših bolnikih je lahko prisoten parkinsonizem brez tremorja (1).

2. Kognitivne motnje

“a tendency to insanity and suicide” (nagnjenost k norosti in samomoru) - G. Huntington

Spremembe kognitivnih funkcij so ena izmed treh domen, katere motnje so potrebne za postavitve diagnoze HB. Raziskave so pokazale, da se lahko kognitivne spremembe pojavijo tudi do 15 let pred pojavom motoričnih simptomov (17). Ene prvih kognitivnih sprememb, ki se pojavijo, so motnje v prepoznavi čustev drugih ljudi, predvsem prepoznavanje mimike. Pri tem do sprememb lastnega čustvovanja in prepoznavanja lastnih čustev pri pacientih ne prihaja. Zelo hitro se pojavijo tudi motnje pri oceni časa; pojavi se zamujanje oziroma napačne ocene, kako dolgo bodo posamezne aktivnosti trajale (24,25). Hitro v poteku bolezni se lahko pojavijo spremembe v hitrosti mišljenja in hitrosti motoričnih sposobnosti (18). Vsakodnevne aktivnosti pričnejo pri pacientu trajati dlje časa in so bolj utrujajoče. Moten je občutek za vonj, predvsem zmožnost prepoznavanja vonja (19). Moten je spomin, pacienti imajo težave pri učenju novih informacij in ponovitvi naučenega materiala. Bolj prizadet je implicitni spomin (naučeni koordinirani gibi), na primer vožnja s kolesom, igranje glasbenega instrumenta ali vožnja avtomobila. Eksplicitni spomin je pogosto neprizadet (20). Pojavljajo se motnje pozornosti (predvsem motnje selektivne pozornosti) (21). Motnje eksekutivnih funkcij so tudi pomembno prizadete. Lahko se pojavi preplet vedenjskih in osebnostnih sprememb, ki se imenujejo diseksekutivni sindrom (22). Pojavljajo se jezikovne težave, predvsem pri artikulaciji, iniciaciji govora in razumevanju govora. Stavki in govor se podaljšajo (23). Pojavijo se spremembe pri zavedanju lastnih aktivnosti oz. oceni lastnih zmožnosti/sposobnosti.

3. Psihiatrične in vedenjske motnje

V zadnjih desetletjih, predvsem po dokončnem odkritju gena za HB, se vedno več pozornosti posveča psihiatričnemu aspektu HB. Slednji ima pomemben vpliv na vsakodnevno funkcioniranje pacientov s HB in je pogost razlog tako za hospitalizacije pacientov, kot tudi institucionalizacijo. Psihiatrični simptomi lahko za več let “prehitevajo” motorične simptome. Pojavnost psihiatričnih simptomov je široka, ocenjuje se med 33 do 76% (24).

Afektivne motnje, anksioznost in obsesivno-kompulzivni simptomi

Najpogostejši psihiatrični simptom, ki ga zaznamo pri HB so simptomi depresije. Pogosto jo spremlja anksioznost. Depresija se pri obeh spolih pojavlja v enakem deležu. Od simptomov depresije so najpogostejši razdražljivost, pomanjkanje interesa, občutki žalosti. Prav tako opažamo socialni umik, nespečnost, utrujenost, pomanjkanje energije in pojav suicidalnih ideacij, tudi poskuse samomora. Samomorilna ogroženost je od 4 – 6 krat večja kot v splošni populaciji. Čeprav je depresija najpogostejša psihiatrična diagnoza v smislu pojavljanja ob HB, pa se lahko pri manjšem deležu pacientov pojavi manična slika (privzdignjeno razpoloženje, impulzivnost, zmanjšana potreba po spanju, grandioznost) (32,33).

Prisotnost obsesivnih misli in kompulzij je prav tako pogosta. S progresom bolezni se pojavnost simptomov poveča, kar je podobno kot pri depresiji in anksioznosti. Pacienti s težjimi oblikami imajo višjo psihiatrično komorbidnost (depresija, agresivno vedenje, psihotična simptomatika) (24).

Razdražljivost in agresivno vedenje

Razdražljivost je pogosta težava pri pacientih z nevrodegenerativnimi motnjami. Pogosto je povezana s slabo komplianco jemanja zdravil, poskusi samomora in nasilnim vedenjem. Za razdražljivost je značilna nepotrpežljivost, pomanjkanje tolerance, slaba kontrola impulzov in nizka frustracijska toleranca. Pogosto je prvi znak bolezni pri presimptomatskih pacientih, se pa lahko pojavi v katerikoli fazi bolezni (24).

Psihotične motnje

Prevalenca psihotičnih simptomov (blodnje, halucinacije) varira med 3 – 11%. V preteklosti je bilo veliko pacientov s HB napačno diagnosticiranih s shizofrenijo. Seveda se lahko psihotični simptomi pojavijo tudi v sklopu delirantnega stanja. Potrebna je natančna diagnostična obravnava za razlikovanje med organskimi in neorganskimi psihotičnimi motnjami. V napredovali fazi bolezni so psihotična stanja manj očitna. Relativno nizka prevalenca psihotičnih motenj se v literaturi pojasnjuje s pogosto uporabo antipsihotikov (24).

Apatija

Apatija se v literaturi opisuje kot simptom (depresivne motnje, delirantna stanja, demenca), lahko pa kot sindrom. Zanja je značilno pomanjkanje motivacije, izguba k cilju-orientiranega vedenja, zmanjšana kognitivna aktivnost in zmanjšano čustvovanje. Povezana je z upadom vsakodnevnih aktivnosti, kar pomeni večanje obremenitev za negovalce. Apatija je pogosta, prisotna pri več kot polovici pacientov, pogosto persistentna (24).

Spolne motnje

Spolne motnje so značilne tudi za HB. Tako za moške kot za ženske je značilna zmanjšana spolna sla in anorgazmija. Pojavljajo se tudi promiskuitetnost, incest, voajerizem in ekshibicionizem. Občasno se lahko pojavi tudi hiperseksualno vedenje (32, 34).

Motnje spanja

Tudi motnje cirkadianih ritmov in motnje spanja so značilne za HB. Pogosta je nespečnost, težave z uspavanjem, pogosta prebujanja in pretirana dnevna utrujenost/zaspanost. Moten spanec je lahko posledica drugih psihiatričnih motenj, prav tako lahko slab spanec vpliva na poslabšanje depresije, anksioznosti, razdražljivosti in apatije (25).

DIAGNOZA

Diagnoza temelji na tipičnih kliničnih značilnostih, družinski anamnezi (v kolikor je znana) in genetski potrditvi.

Genetsko testiranje

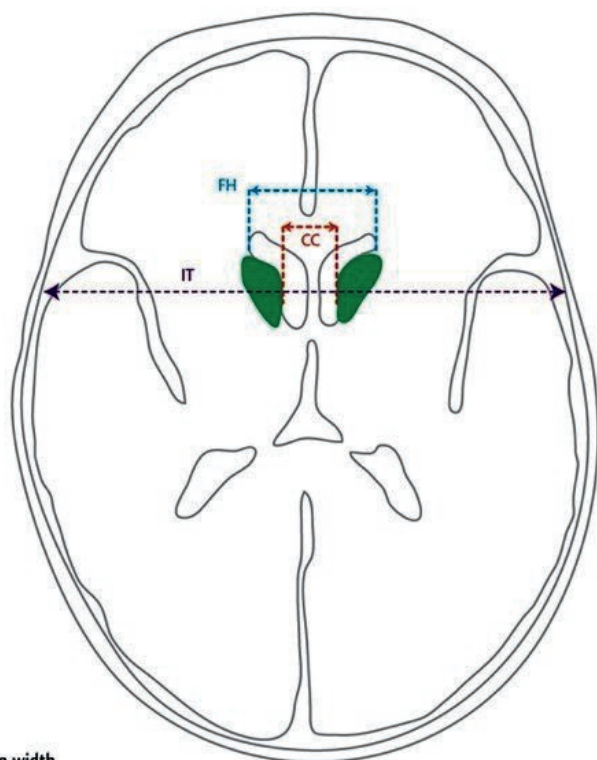
Genetsko testiranje je kompleksna in občutljiva tema. Rezultati vplivajo ne samo na bolnika, ampak na celotno družino. Odločitev mora zato biti utemeljena in dobro premišljena, potrebno je genetsko svetovanje, še posebej, kadar se odločamo za testiranje asimptomatskih posameznikov (13).

Bolezen lahko potrdimo, ko ima bolnik s tipičnimi kliničnimi značilnostmi 36 ali več CAG ponovitev v HTT genu. Genetsko testiranje ima 98,8 % senzitivnost in 100 % specifičnost (26). V približno 8 % genetsko potrjenih boleznih je družinska anamneza negativna (27). Vzrok je lahko napačno postavljena diagnoza pri družinskem članu, smrt prizadetega posameznika pred pojavom simptomov oziroma prepoznavo bolezni ali neznana družinska anamneza zaradi posvojitve. V nekaterih primerih je bolezen vzrok nove ekspanzije v HTT genu (1).

Testiranje je indicirano pri simptomatskih odraslih bolnikih s tipičnimi kliničnimi značilnostmi z ali brez pozitivne družinske anamneze. Indicirano je lahko tudi pri otrocih z družinsko anamnezo HB, ki imajo klinične značilnosti juvenilne oblike bolezni. Presejalno testiranje po predhodnem genetskem svetovanju je možnost za posameznike, ki imajo tveganje za razvoj bolezni (asimptomatske osebe ali osebe s prodromalnimi simptomi s pozitivno družinsko anamnezo) (1).

Slikovna diagnostika

Po razvoju genetskega testiranja je slikovna diagnostika postala sekundarnega pomena, ima pa pomembno vlogo pri diferencialni diagnozi. Magnetno resonančno slikanje lahko pokaže atrofijo kavdatnega jedra, kar lahko prepoznamo kot izgubo normalnega bočenja glave kavdatnega jedra v stranski ventrikel (28). Uporabno je tudi razmerje med premerom frontalnih rogov in interkavdatnim premerom (FH/CC) ter interkavdatnim in notranjim premerom lobanje (CC/IT). Normalna vrednost FH/CC je 2,2 do 2,6 in se pri HB približuje vrednosti 1, normalna vrednost CC/IT pa je 0,09 do 0,12 in se pri HB veča (Slika 1). Ob tem je potrebno poudariti, da atrofija kavdatnega jedra ni specifična za HB in jo lahko vidimo tudi pri drugih nevrodegenerativnih boleznih (29). S funkcionalnimi preiskavami (pozitronska emisijska tomografija – PET) lahko dokažemo spremenjen metabolizem v kavdatnem jedru (1).



FH = frontal horn width
 CC = intercaudate distance
 IT = inner table width

F Gaillard
 2009
 Radiopaedia.org CC-BY-SA-4.0

Slika 1: Razmerje FH/CC in CC/IT (sneto s spleta: <https://radiopaedia.org>).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialna diagnoza pri bolnikih z atipičnimi simptomi ali negativnim genetskim izvidom je široka in vključuje prirojene (Tabela 1) in pridobljene vzroke horee (Tabela 2) (1).

Tabela 1: Prirojene vzroke horee.

AVTOSOMNO DOMINANTNO DEDOVANJE	AVTOSOMNO RECESIVNO DEDOVANJE
Benigna hereditarna horea	Ataksija z okulomotorno apraksijo tip 1 in 2
Dentatorubro-palidoluysiana atrofija	Ataksija-teleangiectazija
Družinska diskinezija z obrazno miokimijo	Horea-akantocitoza
Huntingtonovi bolezn podobna tip 1 in 2	Friedreichova ataksija
Idiopatska kalcifikacija bazalnih ganglijev (Fahrova bolezen)	Huntingtonovi bolezn podobna tip 3
C9orf72 bolezen	Nevronalna ceroidna lipofuscinoza
Nevroferitinopatija	Pantotenat kinaza - neurodegeneracija
Paroksizmalna kineziogena diskinezija	Fenilketonurija
Spinocerebelarna ataksija tip 1, 2, 3, 17	Porfirija
	Wilsonova bolezen
X-VEZANO DEDOVANJE	MATERNALNO DEDOVANJE
McLeod sindrom	Mitohondrijske bolezn
Lesch-Nyhan bolezen	

Tabela 2: Pridobljeni vzroki horee.

AVTOIMUNE ALI VNETNE BOLEZNI	OKUŽBE	METABOLNE IN ENDOKRINE BOLEZNI
Antifosfolipidni sindrom	AIDS	Jetrna odpoved
Avtoimuni encefalitis	Creutzfeldt-Jakobova in druge prionske bolezni	Hipertiroidizem
Behçetov sindrom	Encefalitis/meningitis	Hipo/hiperkalcemija
Celiakija	Legionarska bolezen	Hipo/hiperglikemija
Hashimoto encefalopatija	Lajmska borelioza	Hipo/hipernatremija
Poliarteritis nodoza	Malaria	Hipomagnezemija
Primarni angiitis osrednjega živčevja	Nevrocisticerkoza	Hipoparatiroidizem
Sarkoidoza	Nevrosifilis	Policitemija vera
Sjögrenov sindrom	Progresivna multifokalna levkoencefalopatija	Horea gravidarum
Sydenhamova horea	Toksoplazmoza	Psevdohipoparatiroidizem
Sistemski eritematozni lupus		Ledvična odpoved
		Hipovitaminoza (B1,B3,B12)
MOŽGANSKOŽILNE BOLEZNI	ZDRAVILA	TOKSINI
Arteriovenska malformacija	Dopaminergiki	Alkohol
Znotrajmožganska krvavitev	Zaviralci dopamina	Ogljikov monoksid
Ishemična kap	Antiepileptiki	Vdihovanje lepila
Moyamoya bolezen	Zaviralci kalcijevih kanalčkov	Mangan
Subarahnoidna krvavitev	Stimulansi	Živo srebro
		Talij
		Toluen
NEOPLAZME	DRUGO	

ZDRAVLJENJE

Do danes še ne poznamo zdravila, s katerim bi ustavili ali upočasnili napredovanje bolezni, poteka pa testiranje številnih farmakoloških, kirurških in genetskih pristopov, ki lahko upočasnijo razvoj ali napredovanje bolezni. Zdravljenje HB je torej simptomatsko in podporno ter zahteva multidisciplinarno oskrbo, ki vključuje nevrologa, psihiatra, genetika, socialnega delavca, fizioterapevta in delovnega terapevta, logopeda, nutricionista. Potrebno je pripraviti paliativni načrt, preprečevati in lajšati trpljenje ter omogočiti najboljšo možno kvaliteto življenja za bolnike in njihove svojce. Trajanje bolezni je lahko od 10 do 40 let, vzrok za smrt so običajno zapleti kot so imobilizacija, aspiracijska pljučnica ali druge okužbe (3).

1. Zdravljenje horee in drugih motoričnih simptomov

Za farmakološko zdravljenje horee se odločimo, ko vpliva na bolnikovo funkcioniranje. V prvi liniji se uporabljajo zaviralci vezikularnega monoamino transporterja tipa 2 (VMAT2) z izjemo pri bolnikih z depresijo, saj lahko poslabšajo depresijo in samomorilnost. Pri teh, kot tudi pri agitiranih in psihotičnih bolnikih, se raje odločimo za antipsihotike druge generacije (3).

Zaviralci VMAT2 delujejo presinaptično z zaviranjem sproščanja dopamina. Povzročijo lahko reverzibilni parkinsonizem, vendar je tveganje za razvoj tardivne diskinezije manjše v primerjavi z antipsihotiki. Študij za primerjavo med VMAT2 zaviralci in antipsihotiki ni, zato je odločilen za izbiro predvsem profil neželenih učinkov.

Pri nas je v uporabi tetrabenazin. Najbolj resna neželena učinka sta depresija in samomorilnost, pojavijo se lahko tudi sedacija, akatizija, parkinsonizem, ortostatska hipotenzija (30).

Če s prvo linijo nismo uspešni ali je kontraindicirana, lahko poskusimo z antipsihotiki, ki jih lahko dodamo ali zamenjamo. Med menjavo lahko prehodno uporabimo benzodiazepine (klonazepam ali lorazepam) za zmanjšanje stresa. Antipsihotiki zavirajo prenos dopamina in so uspešni pri zdravljenju horee in psihiatričnih simptomov. Izbira je večinoma empirična. Prvo generacijo antipsihotikov je v veliki meri zamenjala druga generacija, najpogosteje pa so v uporabi risperidon, olanzapin in aripiprazol, ki imajo manj neželenih učinkov (31). Kadar je horea zelo izražena, lahko pomaga uporaba bolj potentnega antipsihotika prve generacije, na primer haloperidol (3). Med ostalimi učinkovinami se v literaturi omenjajo še kanabinoidi, amantadin in protiepileptična zdravila (na primer levetiracetam, topiramet), vendar so podatki o učinkovitosti omejeni in inkonsistentni (3).

Omeniti velja tudi možnost globoke možganske stimulacije (GMS). Podatki kažejo, da je GMS paliduma (običajno globus palidus interna) pri bolnikih s HB varna in uspešna, saj so se horeatični simptomi v šestih mesecih zmanjšali za 60%. Manjše izboljšanje so opisovali pri distoniji. Stimulacija eksterne dela paliduma pa lahko izboljša tudi kognitivne simptome (32).

Za zdravljenje **distonije** lahko uporabimo benzodiazepine, baklofen, dopaminergična zdravila ali injekcije botulinum toksina. **Bradikinezija** in **rigidnost** pri HB običajno nista odzivna na dopaminergično terapijo, le-ta lahko poslabša kognitivne in vedenjske simptome, zato se ta terapija lahko uvaja samo pod nadzorom specialista, ki ima na tem področju izkušnje. Zdravljenje **tikov** zajema benzodiazepine, selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI), antipsihotike in tetrabenazin. **Mioklonus** se lahko dobro odzove na klonazepam (3). **Bolečino**, povezano s horeo, rigidnostjo, distonijo in drugimi zapleti zdravimo, ob zdravljenju osnovne motorične motnje, z enostavnimi analgetiki. Bolečina lahko predstavlja tudi nemotorični simptom bolezni in je bolniki zaradi agnozije ne omenjajo (15).

Bolniki bi morali biti vključeni v redno logopedsko obravnavo, kjer se spremlja tudi požiranje in pojav **disfagije**. Za preprečevanje hujšanja je običajno potrebna visoko-kalorična dieta, z razvojem disfagije pa lahko prilagajamo konsistenco hrane. Disfagija in aspiracijska pljučnica sta pogost vzrok smrti. Že pred razvojem kognitivnega upada se je potrebno z bolnikom in svojci dogovoriti o uporabi perkutane gastrostome v fazi napredovale bolezni (17,21).

Nenazadnje je pomembno tudi preprečevanje padcev in s tem povezanih poškodb. Bolniki bi morali biti deležni redne fizioterapije, kjer se lahko ocenjuje hoja in ravnotežje ter pravočasno predvidi potrebo po pripomočkih za hojo (3).

2. Zdravljenje kognitivnih motenj

Trenutno ni zdravljenja, ki bi upočasnilo oziroma ustavilo napredovanje kognitivnega upada pri HB. Zaradi hitrega pojavljanja kognitivnih sprememb glede na pojav motoričnih simptomov, je potrebno ob pojavu motenj kognitivnih funkcij, pomisliti na možnost pojava HB. V preteklosti so bile opravljene študije, ki so ugotovljale učinkovitost inhibitorjev acetilholinesteraze. Nobena od učinkovin (donepezil, galantamin, rivastigmin) ni izboljšala niti motoričnih simptomov, niti kognicije, prav tako ni imela učinka na vsakodnevno funkcioniranje. V določenih raziskavah je memantin pokazal vpliv na motorične simptome, vendar brez jasnega vpliva na kognicijo, vedenjske motnje in samostojno funkcioniranje (41,42).

3. Zdravljenje psihiatričnih motenj

Pri zdravljenju **depresije, anksioznosti in obsesivnih misli/kompulzij** so prva terapija izbora SSRI, kjer se preferira uporaba paroksetina, fluoksetina in sertralina. Dobra alternativa je tudi uporaba mirtazapina. Alternativa SSRI so lahko NSRI (venlafaksin, duloksetin). Dolgotrajna uporaba benzodiazepinov je kontraindicirana, razen v primerih, ko stabilizacija psihičnega stanja z drugimi zdravili ni uspešna (35,38-44).

Pri zdravljenju **agresivnega vedenja** se navadno poslužimo uporabe antipsihotikov in benzodiazepinov, dolgoročno poleg antipsihotikov uporabljamo tudi stabilizatorje razpoloženja (35,41,45).

Psihotične simptome zdravimo z antipsihotiki. Od atipičnih antipsihotikov se v raziskavah kaže najučinkovitejši olanzapin s pozitivnim učinkom na psihotične simptome, motorično funkcioniranje in izboljšanje vsakodnevnega funkcioniranja. Drugi antipsihotiki, ki izboljšajo psihotične in motorične simptome so risperidon, kvetiapin in

ziprazidon. Vloga klopazina pri zdravljenju HB je vprašljiva, zaradi pogostega pojavljanja neželenih učinkov in s tem težav pri doseganju učinkovitih odmerkov. Dodatna težava je potreba po rednem spremljanju kompletne in diferencialne krvne slike, saj je za bolnike s HB znana slaba complianca. Od klasičnih antipsihotikov se najpogosteje uporablja haloperidol in sulpirid. Pri uporabi klasičnih antipsihotikov višji odmerki zdravil ne prinesejo bistvenega izboljšanja, se pa zelo poveča pojavnost motoričnih neželenih učinkov (35,41,46,47).

Zdravljenje **apatije** je težavno. V primerih, ko jo težko razločimo od depresije, se pogosto uporabljajo antidepresivi (SSRI). Apatija je lahko posledica neželenih učinkov zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje drugih stanj pri HB (antipsihotiki), zato pride v poštev tudi razmislek o nižanju odmerka teh zdravil. Vsekakor je potrebno pri posameznikih vzpodbujati socialne in telesne aktivnosti (35,48).

Izbor zdravila za zdravljenje **motenj spanja** je odvisen od prisotnosti drugih simptomov. Pri motnjah spanja, kot posledica cirkadianih motenj pride v poštev uporaba melatonina. Sedirajoči antidepresivi, kot so mirtazapin in trazodon so opcija, predvsem pri sočasni prisotnosti depresivne motnje. Na spanec pozitivno vpliva tudi uporaba atipičnih antipsihotikov, kot so olanzapin in kvetiapin. Uporaba benzodiazepinov za zdravljenje nespečnosti se ne priporoča (24,49).

ZAKLJUČEK

Huntingtonova bolezen je dedna nevrodegenerativna bolezen, ki se deduje avtosomno dominantno, prizadene večinoma bolnike v srednjem starostnem obdobju in se kaže s horeo, psihiatričnimi in kognitivnimi simptomi. Diagnozo potrdimo z genetskim testiranjem, s katerim potrdimo 36 ali več ponovitev trinukleotidnega CAG zaporedja v genu za huntingtin. Bolezen je neozdravljiva in vodi v prezgodnjo smrt bolnika. Zdravljenje je simptomatsko in zahteva multidisciplinaren pristop. Vzročnega zdravljenja do danes še ne poznamo, so pa v teku številne raziskave različnih pristopov za ustavitev pričetka ali napredovanja bolezni.

LITERATURA

- Suchowersky, O. Huntington disease: Clinical features and diagnosis. UpToDate., Dostopno 19.3.2022 s spletne strani: https://www.uptodate.com/contents/huntington-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=huntington%20disease&topicRef=6182&source=see_link#H1.
- McAllister B, Gusella JF, Landwehrmeyer GB, Lee JM, MacDonald ME, Orth M, et al. Timing and Impact of Psychiatric, Cognitive, and Motor Abnormalities in Huntington Disease. *Neurology*, 2021. 96(19):e2395.
- Suchowersky O. Huntington disease: Management. UpToDate dostopno na spletni strani dne 20.3.2022: https://www.uptodate.com/contents/huntington-disease-management?search=huntington%20disease&topicRef=4907&source=see_link#H1.
- Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2012 Aug. 27(9):1083-91.
- Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2015. 1:15005.
- Dayalu P, Albin RL. Huntington disease: pathogenesis and treatment. *Neurologic Clinics*, 2015 Feb. 33 (1): 101–14.
- Gil JM, Rego AC. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci*, 2008. 27(11):2803.
- Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. *Neuropathol Exp Neurol*, 1998. 57(5):369.
- Gusella JF, MacDonald ME, Lee JM. Genetic modifiers of Huntington's disease. *Mov Disord*, 2014. 29(11):1359-1365.
- Huda Y Zoghbi, Harry T Orr. Huntington disease: Genetics and pathogenesis.
- Carroll JB, Bates GP, Steffan J, Saft C, Tabrizi SJ. Treating the whole body in Huntington's disease. *Lancet Neurol*, 2015 Nov. 14(11):1135-42.
- Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*, 2007. 369(9557):218.
- Termsarasab P. Movement Disorders: Chorea. *Continuum*, 2019 Aug. Vol. 25.
- McCusker EA, Gunn DG, Epping EA, Loy CT, Radford K, Griffith J, et al. Unawareness of motor phenoconversion in Huntington disease. *Neurology*, 2013 Sep. 81(13):1141-7.
- Whelock V. The motor disorder. In: *A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease*. Huntington's Disease Society of America, 2011. p.39.
- Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011. 11(5):474-483.
- Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(8):874–880.
- Stout JC, Paulsen JS, Queller S, et al. Neurocognitive signs in prodromal huntington disease. *Neuropsychology*, 2011. 25(1):1–14.
- Solomon AC, Stout JC, Johnson SA, et al. Verbal episodic memory declines prior to diagnosis in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 2007. 45(8):1767–1776.
- Thompson JC, Poliakoff E, Sollom AC, et al. Automaticity and attention in Huntington's disease: when two hands are not better than one. *Neuropsychologia*, 2010. 48(1):171–178.
- Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, et al. "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and their relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010. 22(2):196–207.
- Hartelius L, Jonsson M, Rieckeberg A, Laakso K. Communication and Huntington's disease: qualitative interviews and focus groups with persons with Huntington's disease, family members, and carers. *Int J Lang Commun Disord*, 2010. 45(3):381–393.

23. Paoli RA, Botturi A, Ciammola A, Silani V, Prunas C, Lucchiari C, et al. Neuropsychiatric Burden in Huntington's Disease. *Brain Sci*, 2017 Jun 16. 7(6):67.
24. Anderson, Karen E, et al. Clinical Management of Neuropsychiatric Symptoms of Huntington Disease: Expert-Based Consensus Guidelines on Agitation, Anxiety, Apathy, Psychosis and Sleep Disorders. 1 Jan. 2018. 355 – 366.
25. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med*, 1994. 330(20):1401.
26. Siesling S, Vegter-van de Vlis M, Losekoot M, Belfroid RD, Maat-Kievit JA, Kremer HP, et al. Family history and DNA analysis in patients with suspected Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. 69(1):54.
27. Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Cox C, Shoulson I. A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease: functional and radiographic correlates. *Neurology*, 1995. 45(10):1867.
28. Group, Huntington Study. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2006. 66(3):366.
29. Dallochio C, Buffa C, Tinelli C, Mazzarello P. Effectiveness of risperidone in Huntington chorea patients. *J Clin Psychopharmacol*, 1999. 19(1):101.
30. Jankovic J, Roos RA. Chorea associated with Huntington's disease: to treat or not to treat? *Mov Disord*, 2014. 29(11):1414.
31. Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet*, 1993. 4(4):387.
32. Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A, et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*, 2004. 63(1):66.
33. Sanberg PR, Fibiger HC, Mark RF. Body weight and dietary factors in Huntington's disease patients compared with matched controls. *Med J Aust*, 1981. 1(8):407.
34. Snowden JS, Austin NA, Sembi S, et al. Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 2008. 46(11):2638–2649.
35. Hinton SC, Paulsen JS, Hoffmann RG, et al. Motor timing variability increases in preclinical Huntington's disease patients as estimated onset of motor symptoms approaches. *J Int Neuropsychol Soc*, 2007. 13(3):539–543.
36. Adam OR, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics*, 2008 Apr. 5(2):181-97.
37. Fernandez HH, Friedman JH, Grace J, Beason-Hazen S. Donepezil for Huntington's disease. *Mov Disord*, 2000 Jan. 15(1):173-6.
38. Morris M. Psychiatric aspects of Huntington's disease. In: Harper P.S., editor. *Huntington's Disease*. London, UK : Volume 22. WB Saunders, 1991. pp. 81–126.
39. Como PG, Rubin AJ, O'Brien CF, et al. A controlled trial of fluoxetine in nondepressed patients with Huntington's disease. *Mov Disord*, 1997. 12: 397–401.
40. Bonelli RM. Mirtazapine in suicidal Huntington's disease. *Ann Pharmacother*, 2003. 37: 452.
41. Groves M, van Duijn E, Anderson K, Craufurd D, Edmondson MC, Goodman N, et al. An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of irritability in Huntington's disease. *PLoS Curr*, 2011. 3:RRN1259.
42. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand*, 2002. 105: 441–444.
43. van Vugt JP, Siesling S, Vergeer M, van der Velde EA, Roos RA. Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 63:35–39.
44. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998. 10:314–19.
45. Fedoroff JP, Peyser C, Franz ML, Folstein SE. Sexual disorders in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci*, 1994. 6:147–153.
46. van Wamelen DJ, Roos RA, Aziz NA. Therapeutic strategies for circadian rhythm and sleep disturbances in Huntington disease. *Neurodegener Dis Manag*, 2015. 5:549–59.
47. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet*, 1993. 4(4):398.
48. Stine OC, Pleasant N, Franz ML, Abbott MH, Folstein SE, Ross CA. Correlation between the onset age of Huntington's disease and length of the trinucleotide repeat in IT-15. *Hum Mol Genet*, 1993. 2(10):1547.
49. Lee JM, Ramos EM, Lee JH, Gillis T, Mysore JS, Hayden MR, et al. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*, 2012. 78(10):690.

ŽARIŠČNE DISTONIJE

Sonja Mandjikoska
 Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor,
 Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Distonija je nevrološka motnja gibanja, za katero je značilno dolgotrajno ali intermitentno krčenje mišic, ki povzroči ponavljajoče se nehotene zvijajoče zgibke ter nenavadne telesne položaje. Glede na to, katere dele telesa zajame, distonijo delimo na: žariščno, segmentno, multifokalno, hemidistonijo in generalizirano distonijo. O žariščni distoniji govorimo, kadar je prizadeto le eno področje telesa. Če mišični krči in kontrakcije zajamejo mišice vratu govorimo o cervikalni distoniji. Krči obraznih mišic povzročijo prekomerno mežikanje ali očesne krče, ki jih imenujemo blefarospazem. Ko so prizadete še mišice jezika in čeljusti govorimo o oromandibularni distoniji. Poznamo tudi laringealno distonijo, ki zajame mišice grla. Drugi pogosteje zajeti deli telesa so roke in noge. Ta članek podrobneje obravnava cervikalno distonijo kot eno izmed najpogostejših oblik žariščne distonije v odrasli dobi.

Ključne besede: distonija, žariščna distonija, cervikalna distonija, tortikolis

UVOD

Beseda distonija izvira iz stare grščine in pomeni spremenjen mišični tonus. Prvi umetniški opis distonije sega v leto 1315, ko je Dante Alighieri poročal, da je videl napovedovalce prihodnosti, ki so bili kaznovani v peklu, ker so z glavo zasukano nazaj gledali preveč naprej v prihodnost. Nato so o distoniji podrobno poročali leta 1911, ko so Hermann Oppenheim, Edward Flatau in Wladyslaw Sterling opisali nekatere judovske otroke, ki jih je prizadel sindrom, za katerega je bilo ugotovljeno, da predstavlja generaliziran tip distonije DYT1. Nekaj desetletij kasneje, leta 1975, je bila v New Yorku organizirana prva mednarodna konferenca o distoniji. Sledila je še ugotovitev, da fenotip distonije poleg hudih generaliziranih oblik zajema tudi počasi napredujoče žariščne in segmentne distonije, ki se pojavijo v odrasli dobi. Te oblike so prej veljale za samostojne motnje in so bile uvrščene med nevroze. Sodobna definicija distonije je bila ubesedena nekaj let pozneje, leta 1984 (1).

DEFINICIJA IN OPREDELITEV

Distonija je nevrološka motnja gibanja, za katero je značilno dolgotrajno ali intermitentno krčenje mišic, ki povzroči ponavljajoče se nehotene zvijajoče zgibke ter nenavadne telesne položaje. Pri vsakem gibu, ki ga naredimo, mišice običajno v parih delujejo usklajeno. Pri nevroloških motnjah gibanja, kot je žariščna distonija, je ta usklajenost med mišičnimi skupinami motena. Pojavi se krčenje mišic, ki ga bolniki pogosto ne morejo nadzorovati, zato se določen del telesa zvije v nenaraven položaj, ki vedno poteka po enakem vzorcu (na primer pri cervikalni distoniji je prisotno zvijanje in obračanje glave in vratu vedno v isto smer). Distonija se pogosto okrepi oz. poslabša s telesno aktivnostjo, za njo je značilna tudi tako imenovana »overflow« aktivacija mišic oz. pojavljanje distoničnih gibov v sosednjih ali oddaljenih mišicah (2,3).

PATOFIZIOLOGIJA

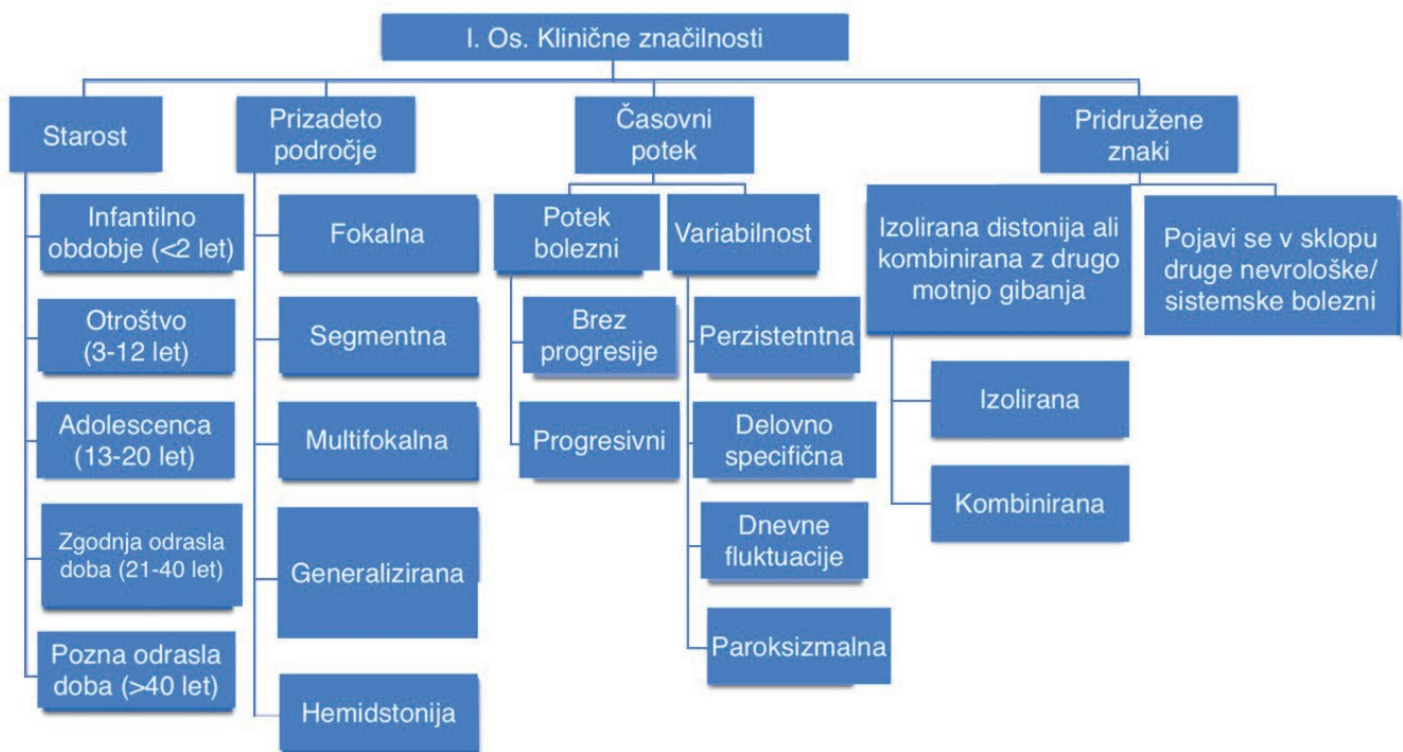
Patofiziologija distonije ni dobro pojasnjena, predvideva se, da je prisotnih več različnih in kompleksnih mehanizmov. Berque in sodelavci (2013) navajajo, da na pojav distonije vpliva neravnovesje kemičnih prenašalcev (nevrottransmitterjev) v bazalnih ganglijah (4). Pri bolnikih z distonijo so ugotavljali nizko raven metabolitov dopamina v cerebrospinalni tekočini. Funkcionalne slikovne študije (SPECT, PET) so pokazale zmanjšano vezavo nevrottransmitterjev na dopaminskih receptorjih (D2) v bazalnih ganglijah v indirektni poti, ki posledično povzroči dezinhibicijo talamokortikalne poti in distonično držo. Podatki iz kliničnih in eksperimentalnih študij izpostavljajo tri glavne nevrofiziološke procese, ki podpirajo patofiziologijo distonije:

- zmanjšano delovanje inhibitornih sistemov osrednjega živčnega sistema (OŽS),
- povečana nevroplastičnost v posameznih predelih možganov,
- motena sensorimotorična integracija (4).

SODOBNA KLASIFIKACIJA IN RAZDELITEV DISTONIJE

Trenutna klasifikacija distonije je bila predlagana s soglasjem strokovnih članov Društva za motnje gibanja leta 2013. Sestavljata jo dve glavni osi:

- I. Os: Klinične značilnosti (Shema 1),
- II. Os: Etiologija (Shema 2).



Shema 1. Sodobna klasifikacija distonije (2013) - I. Os: Klinične značilnosti.



Shema 2. Sodobna klasifikacija distonije (2013) - II. Os: Etiologija.

Prva povzema klinične značilnosti in omogoča hitro prepoznavo in uvrstitev bolnikov z distonijo. Slednja omogoča hiter izbor diagnostičnih testov za nadaljnjo etiološko opredelitev distonije (2,3).

RAZDELITEV DISTONIJE GLEDE NA PRIZADETI DEL TELESA

Distonija lahko prizadane katerikoli del telesa. Glede na to, katere dele telesa zajame, distonijo delimo na: žariščno, kadar je prizadeto le eno področje telesa; segmentno, kadar sta prizadeti najmanj dve sosednji področji telesa; multifokalno, kadar sta prizadeti vsaj dva nepovezana dela telesa; hemidistonijo, kadar je prizadeta ena polovica telesa; generalizirano, kadar je prizadet trup in vsaj dve dodatni področji. Če mišični krči in kontrakcije zajamejo mišice vratu govorimo o cervikalni distoniji (CD). Krči obraznih mišic povzročijo prekomerno mežikanje ali očesne krče, ki jih imenujemo blefarospazem. Če se le-tem pridružijo tudi krči mišic spodnje polovice obraza jih imenujemo sindrom Meige. Ko so prizadete še mišice jezika in čeljusti govorimo o oromandibularni distoniji. Poznamo tudi laringealno distonijo, ki zajame mišice grla in povzroči motnjo fonacije. Drugi pogosteje zajeti deli telesa so roke in noge. Distonija roke se pogosto pojavi ob dolgotrajnem ponavljanju specifičnih dejavnosti, kot na primer pri igranju glasbenega instrumenta ali pisanju (glasbeni ali pisateljski krč) (2,3).

CERVIKALNA DISTONIJA

Terminologija in opredelitev

Izraz »tortikolis« izhaja iz latinskih besed tortus – zvit in collum – vrat in se nanaša na zvijajoče mišične kontrakcije, ki zajamejo mišice vratu. Mnogi (Jankovic et al, 1991) se raje izogibajo priljubljenemu izrazu »spazmodični tortikolis« in predlagajo izraz cervikalna distonija, ki je bolj primeren, saj veliko bolnikov s CD nima le klasičnega tortikolisa ali spazmodičnih mišičnih krčev (5).

Epidemiologija

Cervikalna distonija je ena izmed najpogostejših oblik žariščne distonije v odrasli dobi. Ocenjena prevalenca znaša od 5 do 30 na 100.000 prebivalcev. Ženske obolevajo dvakrat pogosteje kot moški. Večina CD je opredeljenih kot idiopatskih. V redkih primerih so CD povezane z okvaro posameznih genov (CIZ1, ANO3, GNAL). Pridobljene oblike so ponavadi medikamentozno povzročene, najpogosteje jih vidimo po zaužitju blokatorjev dopaminskih receptorjev (metoklopramid, proklorperazin). CD se ponavadi pojavi med četrto in šesto dekada življenja. Začetek bolezni pred četrto dekada življenja je redek in takrat je potrebno pomisliti na genetski vzrok ali pridobljeno obliko bolezni (5,6,7).

Klinične značilnosti

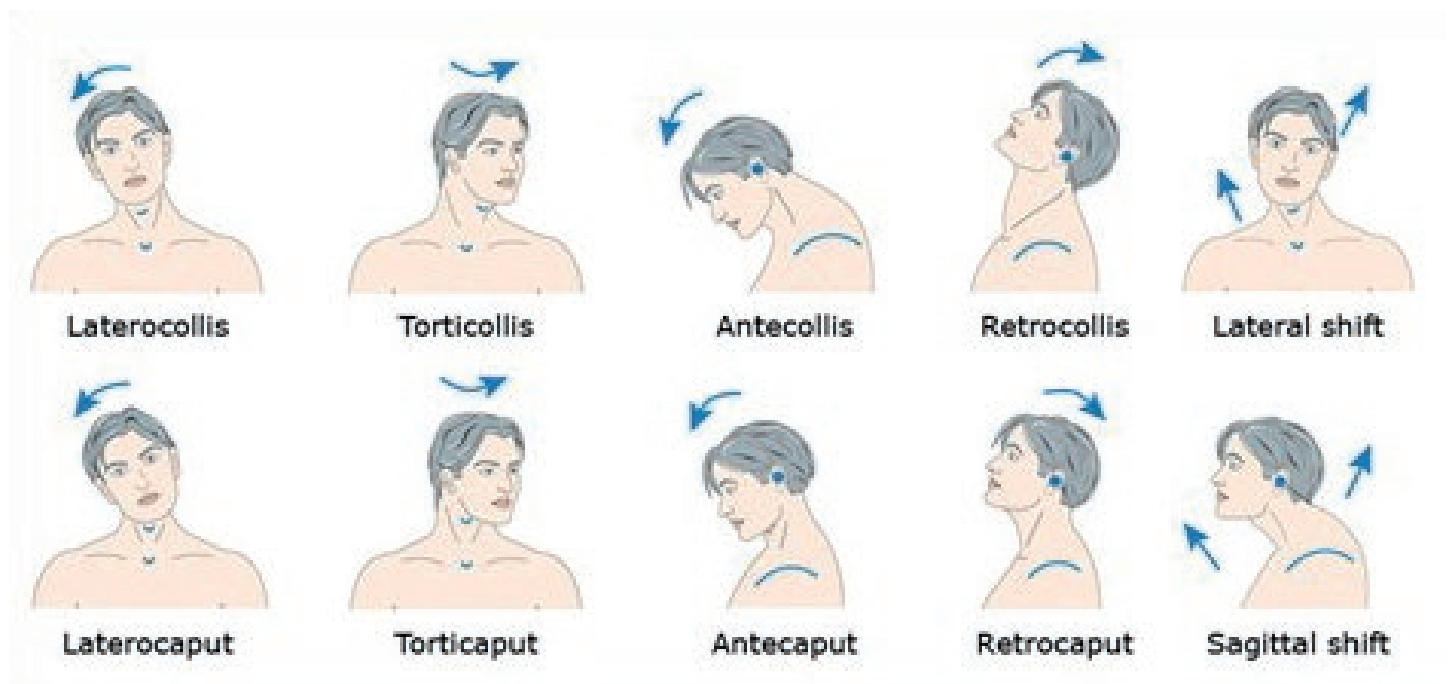
Nenormalna drža vratu je odločilna klinična značilnost CD in je prisotna pri vseh bolnikih. Distonična drža je prisotna med budnostjo in na splošno izgine med spanjem, če ni kroničnih mišično-skeletnih deformacij, ki se lahko pojavijo zaradi dolgotrajne drže vratu več mesecev ali let. Razlikujemo:

- Tortikolis - rotacija v katerikoli smer v prečni ravnini.
- Laterokolis - laterofleksija v katerikoli smer v koronalni ravnini.
- Retrokolis – retrofleksija v sagitalni ravnini.
- Anterokolis – anterofleksija v sagitalni ravnini (5,8).

Z uporabo koncepta Col-Cap (collis-caput) lahko natančno opredelimo CD, saj le ta razvršča CD v 10 različnih podtipov (Slika 1). Najpogosteje gre za tortocaput ali laterocaput (8).

Distonija se pogosto okrepi oz. poslabša s telesno aktivnostjo, za njo je značilna tudi tako imenovana »overflow« aktivacija mišic oz. pojavljanje distoničnih gibov v sosednjih ali oddaljenih mišic. V primeru CD se običajno pojavijo distonični zgbki v predelu rame in manj pogosto tudi v roki (5).

Približno 70 % bolnikov s CD ima tudi tremor, ki najpogosteje zajame glavo in vrat, v redkih primerih se lahko tremor razširi na roko. Večinoma je prisoten v obliki posturalnega in kinetičnega tremorja, v popolnem mirovanju ga pogosto ne opazimo. Ponavadi je sunkovit, začne se s počasnim odmikom, ki mu sledi hitra korektivna faza, v določenih položajih se ojača, v določenih pa popolnoma izžveni (ničelna točka). Od esencialnega tremorja (ET) se razlikuje po tem, da je asimetričen, ima neredno amplitudo in frekvenco, zajema širok spekter frekvenc, ki so ponavadi nižje od 7 Hz, ter se ne širi po telesu, ampak po večini ostaja lokaliziran (9).



Slika 1. Col-cap koncept razvršča cervikalno distonijo v 10 različnih prikazanih podtipov.

Približno 75 % bolnikov s CD ima bolečine v vratu, ki običajno ostanejo lokalizirane. Ena tretjina bolnikov ima radikularne bolečine, ki sevajo iz vratne hrbtenice v ramena in roke. Bolečina je dobro odzivna na zdravljenje z botulinom (10).

Za CD so značilni senzorični triki, znani kot „geste antagoniste“. Gre za manevre, ki začasno izboljšajo CD. Običajno se bolniki dotikajo obraza ali vratu in s tem začasno izboljšajo distonično držo. V določenih primerih bolniki izvajajo pritisk v nasprotno smer distonične države glave („prisilni trik“) (11).

Za oceno CD so bile narejene različne lestvice. Cervical Dystonia Impact Scale (CDIP-58) je bila izdelana v obliki vprašalnika, ki ga bolnik izpolni sam, in ocenjuje predvsem kvaliteto življenja bolnikov s CD. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) je lestvica, ki je sestavljena iz treh podlestvic, ki merijo resnost simptomov, invalidnost in intenziteto bolečine. V redni klinični praksi jih ne uporabljamo, narejeni so bili zgolj v raziskovalne namene za lažjo oceno terapevtskih ukrepov (12).

Diagnoza

Diagnozo CD postavimo na podlagi kliničnih značilnosti. Slikovna diagnostika in drugi pomožni testi so redko potrebni, uporabljamo jih predvsem, kadar sumimo na sekundarni vzrok (5).

Diferencialna diagnoza

Pri bolnikih, ki imajo izoliran tremor glave, je vedno treba pomisliti na ET. V zgodnji fazi imajo določeni bolniki s CD subtilno distonično držo in izrazit tremor glave, kar predstavlja izziv za ločevanje med CD in ET. Čeprav se pri ET tremor najprej pojavi v rokah, se kasneje razvije še tremor glave, ki je ponavadi v obliki » ja-ja« in »ne-ne«. Pri bolnikih s CD lahko sčasoma pride do hipertrofije mišic in imajo bolniki omejen obseg gibanja vratu, kar pa ni prisotno pri bolnikih z ET (9).

Anterokolis včasih vidimo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (PB) in multisistemsko atrofijo. V redkih primerih se bolezen začne z anterokolisom, pri večini že v začetku bolezni prevladujejo znaki parkinsonizma (13).

Podobno držo lahko opazimo tudi pri bolnikih s sindromom padajoče glave (ang. Dropped head syndrome, DHS), ki nastane zaradi mišične šibkosti ekstenzorjev vratu. Bolniki pogosto poročajo o cervikalgiji. Za razliko od CD pri pregledu bolnikov s DHS ugotavljamo izrazito mišično šibkost iztegovalk vratu. Sistematičen pregled 129 objavljenih primerov je odkril štiri glavne vzroke za DHS: izolirana miopatija ekstenzorjev vratu (32%), PB (20%), miastenija gravis (12%) in amiotrofična lateralna skleroza (7%) (14).

Zdravljenje in prognoza

Zdravilo prvega izbora pri bolnikih s CD je intramuskularna (i.m.) aplikacija botulinskega nevrotoksina (BoNT), ki povzroči selektivno kemično denervacijo v izbranih mišicah vratu. Pri bolnikih, ki zavračajo i.m. aplikacijo BoNT ali pri katerih ne dosežemo želenega učinka, lahko poskusimo z dodatnim peroralnim farmakološkim zdravljenjem (klonazepam, baklofen, trihexyphenidyl, tetrabenazine) (15). V redkih primerih je pri mlajših bolnikih s CD in pozitivno družinsko anamnezo parkinsonizma in/ali distonije potrebno opraviti terapevtski poskus zdravljenja z levodopo za izključitev L-dopa odzivne distonije (ang. Dopa responsive dystonia) (15,16). Pri refraktornih oblikah CD se v izbranih primerih priporoča zdravljenje z globoko možgansko stimulacijo (ang. Deep brain stimulation) (17).

Cervikalna distonija je pomemben vzrok invalidnosti. Ob odsotnosti zdravljenja lahko močno vpliva na zdravje in kakovost življenja (10,15,16).

LITERATURA

1. Albanese A. How Many Dystonias? Clinical Evidence. *Front. Neurol.* 2017; 8:18.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863.
3. di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, Pecoraro PM, Di Lazzaro V. Classification of Dystonia. *Life.* 2022; 12:206.
4. Madeo G, Pisani A. Pathophysiology of Dystonia. *Handbook of Behavioral Neuroscienc.* 2016; 24:929-950.
5. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology Jul 1991.* 41(7):1088.
6. Garcia-Ruiz PJ, Slawek J, Sitek EJ, Martinez Castrillo JC. Art and dystonia. *J Neurol Sci.* 2015;356(1-2):49.
7. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, Vemula SR, Perlmutter JS, Wszolek ZK. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol.* 2012;71(4):458.
8. Reichel G. Cervical dystonia: A new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia.* 2011;1:5.
9. Pal PK, Samii A, Schulzer M, Mak E, Tsui JK. Head tremor in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci.* 2000;27(2):137.
10. Tinazzi M, Squintani GM, Bhatia KP, Segatti A, Donato F, Valeriani M, et al. Pain in cervical dystonia: Evidence of abnormal inhibitory control. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;65:252.
11. Ramos VF, Karp BI, Hallett M. Tricks in dystonia: ordering the complexity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(9):987-993.
12. Jost WH, Hefter H, Stenner A, Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J Neural Transm (Vienna).* 2013;120(3):487-496.
13. Guduru Z, Morgan J, Sethi KD. Anterocollis as an "Off" Phenomenon in Parkinson Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(6):901.
14. Drain JP, Virk SS, Jain N, Yu E. Dropped Head Syndrome: A Systematic Review. *Clin Spine Surg.* 2019;32(10):423.
15. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology.* 1996;46(4):1066.
16. Greene P, Shale H, Fahn S. Experience with high dosages of anticholinergic and other drugs in the treatment of torsion dystonia. *Adv Neurol.* 1988;50:547.
17. Sarva H, Trosch R, Kiss ZHT, Furtado S, Luciano MS, Glickman A et al. Deep Brain Stimulation in Isolated Dystonia With a GNAL Mutation. *Mov Disord.* 2019;34(2):301.

GENERALIZIRANE DISTONIJE

Jure Potočnik

Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

IZVLEČEK

Generalizirane distonije predstavljajo del heterogene skupine distoničnih sindromov. V začetni fazi se velika večina bolezní, za katere je značilna, prične zelo subtilno, lokalizirano. Predvsem ob prisotnosti pridruženih motenj gibanja, se pogosto spregleda. Pravilna klinična opredelitev distoničnih sindromov je pomembna predvsem za usmeritev v nadaljnjem diagnostičnem postopku, oba pa sta ključna za prepoznavo etiologije bolezní. Vzročnega zdravljenja distonij ne poznamo, uporabljamo pa široko paleto oblik zdravljenja, ki je glede na etiologijo distonije lahko bolj ali manj učinkovita.

Ključne besede: generalizirana distonija, primarna distonija, sekundarna distonija, motnje gibanja, diagnostika, zdravljenje

UVOD

Distonija je motnja gibanja z vztrajnim ali prehodnim, nehotenim mišičnim krčenjem, ki povzroča abnormne, groteskne, pogosto ponavljajoče se položaje ali gibe udov in telesa. Gibi sledijo vzorcem, so zvijajoči in lahko tremorozni. Distonijo izzove ali jo poslabša hoteno gibanje, ko je najbolj izražena, se pojavi prelivanje v sosednje mišične skupine (ang. overflow).

Sodobna klasifikacija Svetovnega združenja za motnje gibanja (MDS) predpostavlja dve osi za opisovanje distonij. Prva os jo opredeli klinično, druga pa etiološko. V tem sklopu si bomo natančneje pogledali generalizirano distonijo, ki je klinično definirana kot distonija trupa z dodatno prizadetima vsaj še dvema deloma telesa in sodi v prvo os klasifikacije.

Generalizirana distonija je bila v svetovni literaturi opisana med prvimi. Leta 1911 jo je Oppenheim na podlagi štirih primerov otrok opredelil kot "dystonia musculorum deformans". Glede na opise se predvideva, da so ti otroci bolehalí za najpogostejšo obliko prirojene distonije, DYT1, ki je bila v preteklosti imenovana tudi Oppenheimova distonija in je povezana z mutacijo TOR1A gena. Danes poznamo mnogo različnih, tako prirojenih, kot pridobljenih bolezní, ki se fenotipsko izrazijo z generalizirano distonijo.

EPIDEMIOLOGIJA

Število bolnikov z distonijo se veča s starostjo vendar je pojavnost predvsem fokalnih distonij v odraslem obdobju veliko večja od tistih z zgodnjim nastankom, ki se najpogosteje generalizirajo. Prevalenca slednjih je ocenjena na približno 7,6 na 100,000 ljudi.

Spol, razen pri mutaciji v genu GCH1 (DYT5a), ki je povezana z dopa odzivno distonijo in ima nižjo penetranco pri moških, po navadi ni dejavnik tveganja. DYT1, kot najpogostejša distonija, je značilno pogostejša v populaciji potomcev Aškenazi judov in je povezana z GAG delecijo v TOR1A genu. Zato se ocene pogostosti med populacijskimi študijami močno razlikujejo (od 1 na 3000 v Nemčiji do 1 na 12000 ljudi v Franciji) (1).

KLINIČNA KLASIFIKACIJA (PRVA OS)

Distonijo fenomenološko opredelimo s pomočjo petih značilnosti, ki se v primeru generalizirane distonije pojavljajo v predelu trupa in še dveh dodatnih delih telesa:

1. poslabšanje ob hotenem gibanju,
2. distonični tremor,
3. prelivanje,
4. zrcaljenje,
5. blažilni manevri – senzorični triki (gestes antagonistes).

Nato se opredelimo še glede starosti ob pojavu, prizadetih delov telesa ob prezentaciji in napredovanja glede na časovni vzorec ter nazadnje ali gre za izolirane ali kombinirane distonije.

Glede na starost:

Generalizirana distonija se večinoma izrazi do zgodnje odrasle dobe. Izolirane distonije z zgodnjim začetkom se generalizirajo med prvo in tretjo dekada . Pojav generalizirane distonije ob rojstvu ali do prvega leta starosti je pogosto posledica distonične cerebelarne paralize (2), ki pa je ne smemo zamenjati za DRD (ang. dopa responsive dystonia) (1). V primeru distonije, ki se pojavi do pubertete ali celo kasneje je nujno testiranje odziva na L-dopa (3).

Če se generalizirana distonija razvije v odrasli dobi, so verjetnejši sekundarni vzroki (4). Potrebno je izključiti presnovne bolezni (Wilsonova bolezen, bolezni presnove mangana, železa), možgansko žilne bolezni, hipoksično ishemične možganske okvare, okužbe osrednjega živčevja, toksine (ogljikov monoksid, cianid, težke kovine), zdravila (nevroleptiki z afiniteto do D2 receptorjev, nekateri antiepileptiki), možganske tumorje ali poškodbe (5).

Glede na dele telesa:

Primarne distonije se večinoma začnejo fokalno in po nekaj letih napredujejo v segmentne ter nato generalizirane oblike. Prve so po navadi prizadete spodnje okončine kar se kaže z inverzijo stopal in ti. golobjo hojo (ang. pigeon-toed walk) (1). Motnja gibanja se nato širi navzgor po telesu. Od primarnih distonij, ki se pojavijo v odrasli dobi, se razlikujejo tudi zaradi relativno redke prizadetosti mišic vratu in obraza. Ena izmed izjem pa je DYT6 distonija (mutacija THAP1 gena), kjer se bolezenski znaki začnejo ravno v mišicah obraza ali vratu (6).

Po možganski kapi se generalizirane distonije pojavijo redko, pogosto pa po hipoksično ishemičnih možganskih okvarah (7). Tardivna distonija se tipično pojavi fokalno z retrokolisom, blefarospazmom ali z oromandibularno distonijo, vendar se neprepoznana lahko generalizira (8). Od tardivnih diskinezij se loči po tem, da nastane pri mlajših odraslih po več tednih zdravljenja z antidopaminergiki in je redko popolnoma reverzibilna (1).

Glede na časovni vzorec:

Časovni potek generaliziranih distonij je po navadi progresiven, statičen je značilen predvsem za distonije po možganski kapi ali po hipoksično ishemični okvari. Razlikujemo jih tudi glede fluktuacij preko dneva. Primarne distonije se na primer izboljšajo preko noči, DRD se v začetku tipično poslabša preko dneva (3), distonija v sklopu sindroma pomanjkanja GLUT1 (mutacija SLC2A1) se poslabša med telesno aktivnostjo (9).

Posebno etiologijo predstavlja paroksizmalna kinezigena diskinezija, za katero so značilni nenadni, prehodni (<1 minuta) in samoomejujoči distonični gibi, ki dobro odreagirajo na zdravljenje s zaviralci natrijevih kanalčkov (fenitoin, karbamazepin) (10).

Glede na pridružene značilnosti:

Izolirane distonije so idiopatske oziroma genetske. Če so distoniji pridružene druge motnje gibanja, govorimo o kombiniranih distonijah.

Mioklonična distonija – DYT11 (mutacija SGCE gena) je povezana z mioklonusom in distonijo zgornjih okončin ali vratu, redko pa se izrazi z generalizirano distonijo (11). Generalizirana distonija je lahko prisotna pri kroničnem

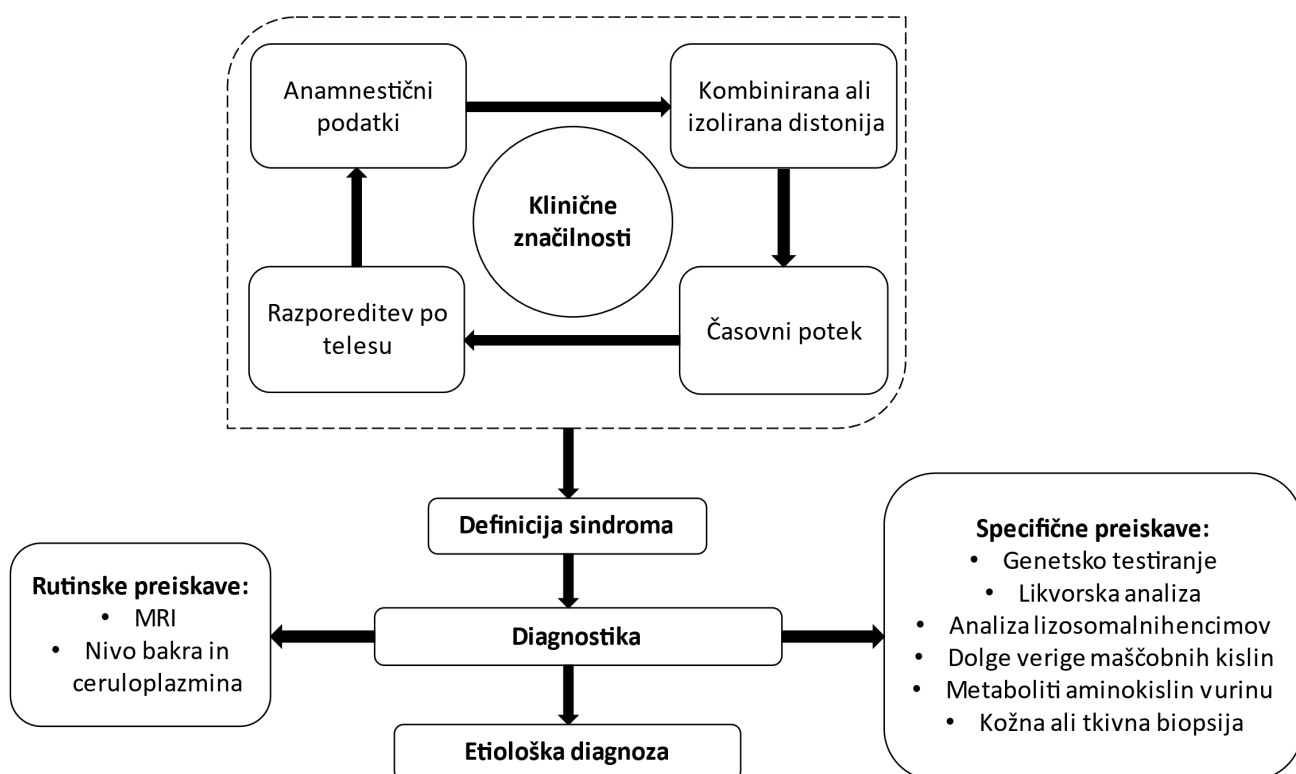
post-hipoksičnem mioklonusu (Lance-Adams sindrom) ali pri ostalih post-hipoksičnih motnjah gibanja, kjer se pojavlja skupaj z balizmom, horeo ali z akinetično rigidnim sindromom (7).

V kombinaciji s parkinsonizmom je distonija lahko v ospredju, kot na primer pri DRD, parkinsonizem pa pri nekaterih mutacijah v PARK genu. Za mutacije v genih PRKRA (DYT16) in ATP1A (DYT12) je poleg distonije in parkinsonizma značilna prizadetost oromandibularne regije ter hitrejši in težji potek (1).

Dodatno pa so na živalskih modelih dokazali, da je generalizirana distonija lahko posledica abnormalne cerebelarne aktivnosti kljub ohranjeni funkciji bazalnih jeder. V teh primerih pogosto nastopi v kombinaciji s cerebelarnimi ataksijami. Pri genetskih sindromih, ki se kažejo z ataksijo in distonijo, so lahko prisotne pridružene značilnosti, kot na primer motnja bulbomotorike, okulogirna kriza, epilepsija, piramidni znaki, kognitivne motnje, periferna nevropatija (12).

ETIOLOŠKA KLASIFIKACIJA (DRUGA OS)

Za distonijo ne poznamo enotnega biomarkerja, zato diagnoza temelji predvsem na zgoraj opisanih kliničnih značilnosti. Ker pa generalizirana distonija ni bolezen ampak je bodisi vodilni ali pridružen znak sindroma različnih bolezni, je dodatna diagnostika nujna za pravilno etiološko opredelitev (Shema 1).



Shema 1. Diagnostični pristop k bolniku z distonijo, MRI – magnetno resonančno slikanje (1).

Genetika:

Pri izoliranih distonijah, ki so povezane z značilnim zgodnjim začetkom in vzorcem širjenja, ali pa z družinsko obremenjenostjo pomislimo na genetsko etiologijo (Tabela 1). Za usmerjeno genetsko testiranje je ključna dobra klinična opredelitev. Vendar pa genotipska in fenotipska povezanost ni popolna. Mutacija gena GCH1 ni povezana le z DRD, ampak tudi z od aktivnosti odvisno distonijo in parkinsonizmom z zgodnjim začetkom. V nasprotnem primeru pa je od aktivnosti odvisna distonija ob mutaciji v GCH1 lahko povezana tudi z mutacijo gena SLC2A1 genu, ki kodira protein za GLUT-1 transpoter. Izolirane distonije z zgodnjim začetkom so v večini avtosomno dominantne (DYT1 in DYT6), kombinirane pa lahko dominantne (DRD, DYT11), avtosomno recesivne (DYT5b, DYT16) in X-vezane (DYT3). Identifikacija patološke mutacije ni pomembna le za genetsko svetovanje ampak tudi za boljše predvidevanje odziva na terapijo. DYT1 distonija na primer dobro reagira na zdravljenje z globoko

možgansko stimulacijo (GMS; ang. DBS - deep brain stimulation), medtem ko DYT6 veliko slabše. Vseeno pa se ob tem poraja veliko etičnih vprašanj (1).

Tabela 1. Najpogostejše monogeneske bolezni z generalizirano distonijo. AD – avtosomno dominantno, AR – avtosomno recesivno, MRI – magnetno resonančno slikanje (1).

GEN	DEDOVANJE	OBDOBJE POJAVA (dekada)	Pridruženi znaki
Izolirana distonija			
TOR1A (DYT1)	AD	1. – 3.	/
THAP1 (DYT6)	AD (redko AR)	2. – 3.	/
GNAL (DYT25)	AD (redko AR)	4.	/
Kombinirana distonija			
GCH1 (DYT5a)	AD (redko AR)	1. – 6.	Dnevne variacije, parkinsonizem, spastičnost
TH (DYT5b)	AR	<1 leto	Parkinsonizem, ptoza, okulogirna kriza, razvojni zaostanek, encefalopatija, mioklonus
SPR	AR	<1 leto	Parkinsonizem, aksialna hipotonija, razvojni zaostanek, okulogirna kriza, mišična šibkost
SGCE (DYT11)	AD	1.	Nenadni mioklonizmi, najpogosteje vratu, izboljšajo se po alkoholu, psihiatrične motnje
KMT2B (DYT28)	AD	1.	Mikrocefalija, nizka postava, dizmorfizmi, intelektualna manjrazvitost, mioklonizmi
PRKRA (DYT16)	AR	1. – 2.	Parkinsonizem, hiperrefleksija
TAF1 (DYT3)	X-vezano	3. – 4.	Parkinsonizem, atrofija striatuma na MRI
ATP1A3 (DYT12)	AD	1. – 4.	Nenaden začetek, fluktuacije, parkinsonizem, psihiatrične motnje

Slikovne preiskave:

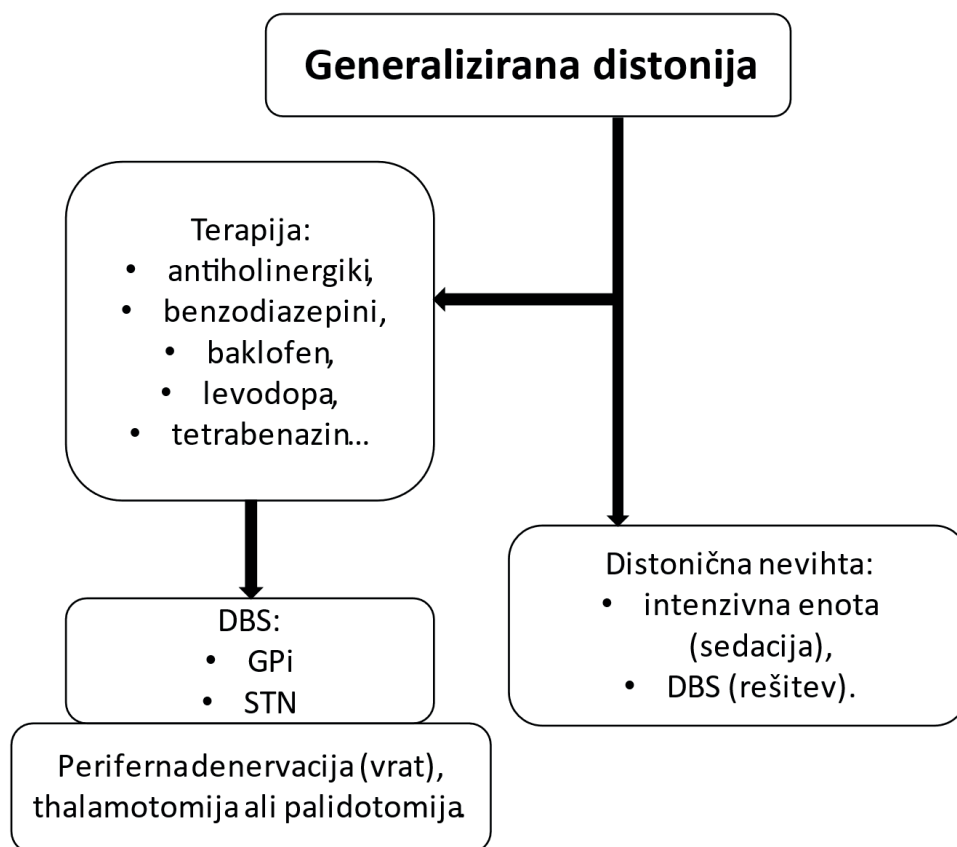
Magnetno resonančno slikanje (MRI) je pomembno predvsem za izključevanje posnemovalcev izoliranih distonij in diagnostiko sekundarnih distonij. Značilne spremembe lahko opazimo pri boleznih kopičenja, kot na primer mangana ali železa ob pomanjkanju pantotenat kinaze (znak tigrovih oči) (13). Strukturne spremembe na MRI opazimo tudi pri otrocih s cerebralno paralizo ali levkodistrofijo, medtem ko pri primarnih distonijah sprememb ne opazimo. Pri odraslih izključujemo ishemične lezije v bazalnih ganglijah in spremembe povezane z zastrupitvami (14). Če posumimo na parkinsonizem z zgodnjim začetkom nam pomaga abnormen SPECT dopaminskega prenašalca (DAT-SPECT) (1).

Laboratorijske preiskave:

Za izključevanje potencialno ozdravljivih bolezni, ki se lahko kažejo z distonijo, igrajo pomembno vlogo laboratorijske preiskave. V osnovni diagnostiki je vedno potrebno izključiti Wilsonovo bolezen z določanjem nivoja bakra in ceruloplazmina, saj je med kombiniranimi vzroki pogosta. Ob utemeljenem kliničnem sumu je vredno izključiti tudi Niemann-Pick tip C s preiskavo lizosomskih encimov ali molekularnimi genetskimi preiskavami za identifikacijo genov NPC1 in NPC2. Dodatne laboratorijske preiskave obsegajo določanje dolgih verig maščobnih kislin (adrenolevkodistrofije), pregled metabolitov v urinu (aminoacidemije) in ob sumu na mitohondrijske bolezni mišično biopsijo. Likvorske preiskave igrajo vlogo pri potrjevanju infekcijskih (virus japonskega encefalitisa) ali avtoimunih encefalitisov (protitelesa proti LGI1, NMDAR in Ma-2). Ob motenem pomanjkanju GLUT1 je razmerje glukoze med likvorjem in serumom zmanjšano pod 0,4 (1).

ZDRAVLJENJE

Zaradi delno pojasnenih patoloških mehanizmov za večino idiopatskih generaliziranih distonij ne poznamo vzročne terapije. V grobem simptomatsko terapijo delimo na kemodenervacijsko, fizikalno, farmakološko in kirurško (Shema 2).



Shema 2: Zdravljenje distonij, DBS – globoka možganska stimulacija, GPi – globus pallidus pars internus, STN – nucleus subthalamicus (1).

Botulin:

Botulinski nevrotoksini (Botox, Dysport, Xeomin) so učinkoviti za zdravljenje fokalnih in segmentnih vendar redko za zdravljenje generaliziranih distonij. V večini primerov se pri slednjih intramuskulatno aplicirajo v najbolj prizadete mišice, klinični učinki pa so opazni ponavadi po nekaj dneh in lahko vztrajajo 3-4 mesece. Najpogostejši neželeni učinki so fokalna mišična šibkost, kar je pri generaliziranih distonijah lahko problematično zaradi možnega pojava disfagije, lahko tudi respiratornih motenj.

Fizikalna terapija:

Učinkovita je predvsem za ohranjanje obsega gibanja in posledično lahko upočasni pojav skeletnih deformacij in mišičnih kontraktur. Uporablja se lahko v kombinaciji z botulinom. Za zdravljenje generaliziranih distonij potekajo različne študije neinvazivne možganske stimulacije, kot sta transkranijska magnetna stimulacija in stimulacija z direktnim električnim tokom, vendar učinkovitost slednjih še ni klinično dokazana.

Farmakološka terapija:

Antiholinergiki so učinkoviti za zdravljenje tako generaliziranih, kot segmentnih distonij. Med njimi je bil triheksifenidil dokazano učinkovit pri 71% bolnikov (pri 42% po 2,4 letih) v dvojno slepi klinični študiji s placebom (15). V Sloveniji je bil umaknjen iz tržišča. Biperiden (Akineton) je prav tako učinkovit, kar pa ni dokazano s podobno študijo na tej populaciji bolnikov. Predvsem je učinkovit pri zdravljenju tardivnih distonij. Zaradi pogostih neželenih učinkov, kot so meglen vid, suha usta, retenca urina, zaprtje in kognitivni upad pa ga bolniki, predvsem otroci slabo prenašajo (1).

Levodopa (Nakom, Madopar) je terapija izbora za DRD vendar pri nekaterih pacientih povzroča slabost in omotico, ki pa navadno tekom zdravljenja izzvenita. Za razliko od bolnikov s Parkinsonovo boleznijo so na zdravljenje bolj občutljivi in ne razvijejo tolerance ter motoričnih nihanj (16). Pri drugih oblikah distonij pa podobnega učinka po navadi ne opazimo, kar pa ne pomeni, da terapevtski poizkus ni na mestu.

Inhibitorji vezikularnega aminskega transporterja 2 (VMAT2), ki so pomembni pri transportu dopamina v sinaptične vezikle in se primarno uporabljajo pri zdravljenju horee, so lahko učinkoviti tudi pri distonijah, predvsem tardivni distoniji (17). Tako zdravilo je tetrabenazin (Xenazine, Tetmodis), ki pa kot neželene učinke lahko povzroča omotico, parkinsonizem in depresijo.

Baklofen (Baclofen, Lioresal), GABAB agonist, je učinkovit predvsem pri distonični cerebralni paralizi s spastičnostjo in za to skupino bolnikov predstavlja terapijo izbora (18). Občasno je učinkovit tudi pri oromandibularni distoniji, pri refraktarni generalizirani distoniji pa se nakazuje pri uporabi intraventrikularne baklofenske črpalke. Pri slednjih, zaradi pomanjkanja longitudinalnih študij, še ni v splošni uporabi (19).

Benzodiazepini (klonazepam, diazepam, lorazepam in midazolam) so v splošnem najpogosteje uporabljena oralna terapija za zdravljenje izoliranih distonij. Učinkovita in relativno varna so pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, vendar dolgotrajno zdravljenje lahko povzroča odvisnost.

Občasno se ti. off-label pri zdravljenju uporabljajo tudi drugi mišični relaksansi, v Sloveniji je na tržišču orfenadrin (Norgesic) (1). Je centralno delujoč mišični relaksans, ki ima tudi antihistaminske, antiholinergične, s katerimi so povezani tudi stranski učinki.

Pri zdravljenju določenih tipov distonij imajo mesto tudi antiepileptiki. Zonisamid (Zonisamid, Zonegram), blokator napetostno odvisnih natrijevih in kalcijevih kanalčkov ter šibek inhibitor monoamin oksidaze (MAO), je učinkovit pri zdravljenju mioklonične distonije DYT11, kar je dokazano z dvojno slepo študijo (20). Zolpidem (Sanval, Zolsana, Perluna) in gabapentin (Neurontin, Gabagamma) se prav tako občasno uporabljajo pri zdravljenju generaliziranih distonij (1).

Globoka možganska stimulacija:

Kirurško zdravljenje ima mesto pri zdravljenju refraktarnih onesposablajočih, bodisi generaliziranih pa tudi hudih oblik segmentnih ter fokalnih distonij. DBS je, glede na klinične študije, najučinkovitejša in je praktično nadomestila starejše, ablativne metode, kot sta palidotomija in talamotomija. Globus pallidus pars internus (GPi) in nucleus subthalamicus (STN) sta glavni tarči stimulacije. Glede na primerjalne študije pride pri obeh do podobnega izboljšanja kvalitete življenja, STN DBS pa je povezan z boljšim učinkom na gibalne sposobnosti in onesposobljenost bolnikov. Najpogostejša neželena učinka stimulacije GPi sta dizartrija in parkinsonizem, nasprotno se pri stimulaciji STN lahko pojavi horea. Pri obeh poročajo tudi o otopelosti, pridobivanju na telesni teži, dizartriji, bolečini v ramenu in prehodni depresiji. Prav tako imata oba načina primerljive po-operativne zaplete (21).

Na zdravljenje z DBS ima med generaliziranimi distonijami najboljši odziv DYT1 distonija, dober odziv na zdravljenje pa ima tudi DYT11. Slabši izhod zdravljenja je povezan z DYT6 in sekundarnimi hereditarnimi distonijami, kot sta Wilsonova bolezen in PKAN. Dober terapevtski učinek je pričakovan še pri tardivnih distonijah (1).

DISTONIČNA NEVIHTA

Urgentno stanje povezano z generalizirano distonijo je distonična nevihta ali status dystonicus. Pogosteje se pojavi pri mlajših bolnikih, sprožijo pa jo infekcije, febrilna stanja, nenadna zamenjava medikamentozne terapije ali operacije. Klinično se izrazi z naglim poslabšanjem distonije, ki jo spremljajo krčeviti gibi, febrilnost, avtonomne motnje, rabdomioliza in ledvična odpoved. Nezdravljena je lahko usodna, smrtnost je ocenjena na 10%, pogostejše pa so kronične nevrološke posledice.

V primeru distonične nevihte je potrebna intenzivna oskrba s sedacijo in mišično relaksacijo, potrebno je izključiti vzročni dejavnik, edina rešitev pa je pogosto DBS.

KVALITETA ŽIVLJENJA Z DISTONIJO

Primarne distonije same po sebi ne skrajšajo življenjske dobe vendar so lahko zapleti, kot na primer distonična nevihta, življenjsko ogrožajoči.

Povezane so s slabšo kvaliteto življenja, saj so bolniki z generalizirano distonijo pogosto slabo pokretni. Predvsem to velja za distonije z zgodnjim začetkom. Težave imajo pri zaposlitvi, vsakodnevnih opravilih in so pogosto odvisni od tuje pomoči.

Zaradi teh se pojavi depresija, ki je pogosto povezana tudi z nekaterimi oblikami zdravljenja. Pomembna je tudi bolečina, ki se pojavi pri približno 75% bolnikov z distonijo. V veliki večini gre za mišično-skeletno bolečino, ki dobro reagira na nesteroidne antirevmatike ob dobro urejenem zdravljenju osnovne bolezni (1).

Vsekakor je v hudih primerih hudo onesposablajoča, povzroča težave bolnikom in obremenjuje njihove svojce.

ZAKLJUČEK

Boljše prepoznavanje distoničnih sindromov in posledično etiologije, ki temelji tudi na naprednih metodah genetskih preiskav, nam pomaga pri razumevanju patofizioloških mehanizmov nastanka distonije. Posledično se odpirajo novi, usmerjeni načini zdravljenja, ki bi bolnikom v prihodnosti lahko omogočili boljšo kvaliteto življenja.

LITERATURA

- Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, et al. Dystonia. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2018;4(1):25. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6>
- Monbaliu E, Himmelmann K, Lin J-P, Ortibus E, Bonouvrié L, Feys H, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2017;16(9):741–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442217302521>
- Turk A. L-dopa odzivna distonija. *Parkinsonova bolezen in druge motnje gibanja, Strokovni simpozij ob svetovnem dnevu Parkinsonove bolezni*. 2019;43–50.
- Schneider SA, Bhatia KP. Secondary dystonia-clinical clues and syndromic associations. *J Mov Disord* [Internet]. 2009;10/30. 2009 Oct;2(2):58–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24868358>
- Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *Journal of Neural Transmission* [Internet]. 2021;128(4):395–404. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02314-2>
- Zittel S, Moll CKE, Brüggemann N, Tadic V, Hamel W, Kasten M, et al. Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families. *Movement Disorders* [Internet]. 2010 Oct 30;25(14):2405–12. Available from: <https://doi.org/10.1002/mds.23279>
- Scheibe F, Neumann WJ, Lange C, Scheel M, Furth C, Köhnlein M, et al. Movement disorders after hypoxic brain injury following cardiac arrest in adults. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2020 Oct 1;27(10):1937–47. Available from: <https://doi.org/10.1111/ene.14326>
- Fariba K, Estevez R. Tardive Dystonia. *Treasure Island (FL): StatPearls*. 2021 Dec 9;
- Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *Journal of Neurology* [Internet]. 2014;261(3):589–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7240-z>
- Cao L, Huang X, Wang N, Wu Z, Zhang C, Gu W, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: an expert consensus in China. *Translational Neurodegeneration* [Internet]. 2021;10(1):7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00231-8>
- Zutt R, Dijk JM, Peall KJ, Speelman H, Dreissen YEM, Contarino MF, et al. Distribution and Coexistence of Myoclonus and Dystonia as Clinical Predictors of SGCE Mutation Status: A Pilot Study. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2016;7. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2016.00072>
- Rossi M, Balint B, Millar Vernetti P, Bhatia KP, Merello M. Genetic Dystonia-ataxia Syndromes: Clinical Spectrum, Diagnostic Approach, and Treatment Options. *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2018 Jul 3;5(4):373–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30363394>
- Guillerman RP. The Eye-of-the-Tiger Sign. *Radiology* [Internet]. 2000 Dec 1;217(3):895–6. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00dc31895>
- Kim DM, Lee IH, Park JY, Hwang S-B, Yoo DS, Song CJ. Acute carbon monoxide poisoning: MR imaging findings with clinical correlation. *Diagnostic and Interventional Imaging* [Internet]. 2017;98(4):299–306. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568416302649>
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986;36(2):160.
- Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-induced dyskinesia, part 1: treatment of levodopa-induced dyskinesia. *Drugs*. 2016;76(7):759–77.
- Jankovic J. Dopamine depleters in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(18):2461–70.
- Monbaliu E, Himmelmann K, Lin J-P, Ortibus E, Bonouvrié L, Feys H, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *The Lancet Neurology*. 2017;16(9):741–9.
- Turner M, Nguyen HS, Cohen-Gadol AA. Intraventricular baclofen as an alternative to intrathecal baclofen for intractable spasticity or dystonia: outcomes and technical considerations. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2012;10(4):315–9.
- Hainque E, Vidailhet M, Cozic N, Charbonnier-Beaupel F, Thobois S, Tranchant C, et al. A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology*. 2016;86(18):1729–35.
- Fan H, Zheng Z, Yin Z, Zhang J, Lu G. Deep Brain Stimulation Treating Dystonia: A Systematic Review of Targets, Body Distributions and Etiology Classifications. *Frontiers in Human Neuroscience* [Internet]. 2021;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2021.757579>

KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA - PRIKAZ PRIMERA

Daša Škrilec¹, Marija Menih²

¹Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

²Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Kortikobazalna degeneracija je redka in klinično raznolika bolezen, ki sodi med atipične parkinsonizme. Zanj je značilna kombinacija kortikalnih in ekstrapiramidnih znakov, ki so velikokrat spregledani. Zaradi raznolikih fenotipov bolezni pogosto diagnosticiramo v napredovali fazi, ko je simptomatska terapija popolnoma neuspešna. S tem prikazom primera želimo opozoriti na ključne znake, ki predstavljajo klinične kriterije za postavitve diagnoze.

Ključne besede: kortikobazalna degeneracija, atipični parkinsonizem, kortikalni znaki, taupatija, simptomatska terapija

UVOD

Kortikobazalna degeneracija je redka neurodegenerativna taupatija, katere najpogostejši fenotip je kortikobazalni sindrom, pri čemer se uporaba izrazov za patološko definicijo in fenotip pogosto prekriva. Uvrščamo jo med atipične parkinsonizme, značilna je asimetrična simptomatika, ki ni odzivna na dopaminergično terapijo (1).

Ker gre za redko bolezen, za katero dolgo ni bilo uveljavljenih diagnostičnih kriterijev, so epidemiološki podatki nezanesljivi. Ocenjena incidenca je 0,6 do 0,9 na 100 000 letno, kar predstavlja 4-6% primerov parkinsonizma, prav tako se ocenjuje, da je pojavnost 10-krat redkejša od progresivne supranuklearne paralize (PSP) (2). Povprečna starost ob postavitvi diagnoze je 64 let, povprečno preživetje pa 6,5 let (3). Bolezen je v glavnem sporadična, obstajajo poročila o familiarnih oblikah, povezanih z mutacijo z mizrotubuli asociiranega tau proteina (MAPT) (4).

Patološki kriterij za postavitve diagnoze je prisotnost nevronske in glijalne lezije, ki vsebujejo hiperfosforiliran MAPT (1,5). Ker so prisotne štiri vezavne regije za mikrotubule, bolezen uvrščamo med 4R-taupatije.

Bolezen najprej prizadene dorzolateralni prefrontalni korteks in bazalne ganglije, z napredovanjem pa je prizadetih tudi čedalje več posteriornih regij. Značilna je asimetrična kortikalna atrofija, navadno frontoparietalno, pri čemer so okcipitalne regije relativno neprizadete. V atrofičnih predelih najdemo nabrekle vakuolizirane nevrone, imenovane tudi balonski nevroni, ki vsebujejo fosforilirane neurofilamente in beljakovine tau (6). Obsežna tau patologija je prisotna v korteksu, bazalnih ganglijah, diencefalonu in rostralnem deblu. Značilna je akumulacija tau beljakovin znotraj astrocitov, zato so posledični astrocitni plaki patognomonični (6).

Diferencialno diagnostično jo od drugih taupatij v patološkem smislu ločimo glede na opisane specifične patološke lezije in razporeditev teh lezij. Minimalna patološka zahteva za diagnozo so tau-pozitivne nevronske in glijalne lezije v korteksu in striatumu, še posebej astrocitni plaki in nitaste lezije tako v sivini kot belini, ob tem pa fokalna izguba nevronov v korteksu in substanci nigri (5).

V klinični sliki prevladujejo kortikalni in ekstrapiramidni znaki. Izmed kortikalnih so najpogostejši apraksija, ki je nasploh najznačilnejši simptom te bolezni, kortikalni senzorični deficiti in fenomen tuje roke. Od ekstrapiramidnih

znakov so najbolj značilni asimetrični parkinsonizem, distonija (predvsem zgornjih udov) in mioklonus kortikalno refleksnega tipa. Predvsem parkinsonizem je tukaj specifičen: je izrazito asimetričen in neodziven na levodopo - manjši del pacientov ima sicer lahko zmeren, a le prehodni odziv. Če je tremor sploh prisoten, je atipičen: pozicijski ali akcijski, lahko je iregularen in ima pogosto značilnosti mioklonusa (1,3,7). Mnogi pacienti s kortikobazalno degeneracijo lahko prezentirajo tudi z drugimi simptomi, ki so podobni nefluentni agramatični varianti primarne progresivne afazije ali frontotemporalni demenci (8).

Simptomatsko zdravljenje pogosto ni uspešno, saj se simptomi navadno ne odzivajo na dopaminergično terapijo. Injekcije botulinum toksina lahko ublažijo apraksijo odpiranja vek, boleče distonije in rigidnost. Depresijo, ki je pogosto pridružena tej bolezni, zdravimo kot pri Parkinsonovi bolezni, pri čemer velja poudariti, da pacienti s katero koli obliko parkinsonizma ne tolerirajo blokatorjev dopaminskih receptorjev. Mnoge raziskave so trenutno usmerjene v vzročno zdravljenje, torej v detoksifikacijo napačno zloženih tau proteinov, vendar tukaj znanstveno skupnost čaka še veliko dela (9).

PRIKAZ PRIMERA

74-letna desnična gospa z znano arterijsko hipertenzijo je bila pregledana v nevrološki ambulanti zaradi tremorja leve roke.

Že pred desetimi leti je bila prvič v naši obravnavi prav tako zaradi tremorja leve roke. V nevrološkem statusu je bil takrat prisoten le blag in občasen tremor leve roke v mirovanju, v ostalem ni bilo odstopanj od normale. Glede na to, da bolnice tremor še ni motil, je bilo svetovano klinično spremljanje.

Ob naši obravnavi skoraj deset let kasneje je poročala o postopnem intenziviranju tremorja leve roke. V mesecih pred pregledom so se pojavili tudi nehotni gibi prstov in celotne leve roke, ki so bili zvijajoči in boleči, gibov ni mogla kontrolirati in je imela občutek, kot da leva roka ne bi pripadala njej. Levi palec ji je vleklo navznoter, leva roka je bila zato praktično nefunkcionalna.

V nevrološkem statusu smo ugotavljali ekstrapiramidno simptomatiko, in sicer zvišan tonus v vseh štirih okončinah po rigidnem tipu, poudarjeno levo z bradihipokinezijo, distonijo leve zgornje okončine z distoničnim in intencijskim tremorjem ter mioklonizmi leve zgornje okončine. Hoja je bila samostojna, a počasna, ni je spremljala z levo roko, ker je bila ta flektirana v komolcu. Dodatno smo ugotavljali tudi akalkulijo in kognitivni upad.

Svetovana je bila terapija s kombinacijo levodope in zaviralca dekarboksilaze 100 mg/25 mg in sicer 4 x 1 tableta dnevno ter obravnava v botulinski ambulanti za oceno potrebe po terapiji z botulin toksinom.

Ob obravnavi v botulinski ambulanti ni navajala izboljšanja po terapiji z levodopo. Ob pregledu je bila leva zgornja okončina v pronatorno flektornem položaju z mioklonizmi v področju mišice brachioradialis, palec je bil v adduktornem položaju, prisoten je bil tudi tremor prstov leve roke.

Apliciran je bil botulinum toksin A (Dysport) v zgornjo obračalko (m. pronator teres), brachioradialno mišico (m. brachioradialis), adduktor palca (m. adductor pollicis) in v palmarne interosalne mišice (mm. interossei palmares). Dodatno je bila svetovana še uvedba klonazepama 0,5 mg v redno terapijo.

Zaradi asimetričnega parkinsonizma in pridruženih kortikalnih znakov (fenomen tuje roke, akalkulija) je bil postavljen sum na kortikobazalno degeneracijo. Svetovana je bila dodatna slikovna diagnostika.

MR glave je pokazal asimetrično kortikalno atrofijo, atrofijo bazalnih ganglijev, korpus kalozuma in mezencefalona ter starejšo postishemično lezijo v bazalnih ganglijih desno. PET/CT možganov z 18F-FDG je pokazal blage do zmerne spremembe v metabolizmu možganov. Najbolj je bilo znižano kopičenje radiofarmaka v desnem parietalnem in lateralnem delu desnega frontalnega režnja ter v desnem putamnu. Spremembe so bile skladne z napotno diagnozo.

Ob kontroli je bolnica navajala izboljšanje po aplikaciji botulinum toksina, zato smo se odločili za obnovitvene aplikacije na vsake 3 mesece.

RAZPRAVA

Kortikobazalna degeneracija je patološki pojem, zato se definitivna diagnoza te bolezni lahko postavi le z nevropatološkim pregledom možganov post mortem. Ante mortem postavimo diagnozo ali sum na osnovi kombinacije anamneze, klinične slike in izvidov slikovnih preiskav. Klinična slika je variabilna, tako da razlikujemo med več fenotipi, izmed katerih je kortikobazalni sindrom najpogostejši. V strokovni literaturi nekateri avtorji ta izraz pogosto uporabljajo kar sinonimno s kortikobazalno degeneracijo. Pri postavitvi suma na kortikobazalni sindrom upoštevamo prisotnost ekstrapiramidnih znakov v udih (rigidnost/akinezija, distonija, mioklonus) in kortikalnih znakov (orobikalna apraksija ali apraksija uda, kortikalni senzibilitetni izpad, fenomen tuje roke). Za verjetno diagnozo morata biti izpolnjena vsaj dva asimetrična ekstrapiramidna znaka, ob tem pa še vsaj dva kortikalna. Za možno diagnozo pa prav tako dva ekstrapiramidna, vendar ne nujno asimetrično, in ob tem vsaj en kortikalni znak (1–3,10).

Poleg tega obstajajo še nekateri redkejši fenotipi, na primer frontalni vedenjsko-prostorski sindrom, nefluentna varianta primarne progresivne afazije in sindrom progresivne supranuklearne pareze, ki imajo določene specifične značilnosti.

Obravnavan primer lahko glede na te kriterije opredelimo kot verjetni kortikobazalni sindrom, saj so prisotni vsi trije ekstrapiramidni in več kortikalnih znakov.

Pacientka je bila slabo odzivna na zdravljenje z levodopo, kar je pri tej bolezni pričakovano. Manjši delež pacientov se vsaj začasno odzove na visoke odmerke tega zdravila. Zaradi mioklonusa je bila že uvedena terapija s klonazepamom, uspešen pa je lahko tudi levetiracetam. Glede na prisotno distonijo je smiselno nadaljevati z aplikacijami botulinum toksina na tri mesece, dokler bolnica opaža učinek terapije. Pri bolnici je smiselna tudi nadaljnja opredelitev kognitivnega upada in eventualna uvedba zaviralca acetilholinesteraze. Dokler splošno stanje bolnika to dopušča, se seveda svetuje tudi fizična aktivnost.

ZAKLJUČEK

Zaradi raznolikih fenotipov diagnoza kortikobazalne degeneracije predstavlja klinični izziv. Dokončna diagnoza je histopatološka. Narava bolezni je progresivna, zdravljenje je zaenkrat le simptomatsko in le deloma uspešno. Čimprejšnja postavitve diagnoze je kljub temu ključnega pomena, saj pravočasno simptomatsko zdravljenje izboljša kakovost življenja.

LITERATURA

1. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019;1:66–71.
2. Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol.* 2004;12(3):736–743.
3. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496–503.
4. Spillantini MG, Yoshida H, Rizzini C, Lantos PL, Khan N, Rossor MN, et al. A novel tau mutation (N296N) in familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies. *Ann. Neurol.* 2000;48(6):939–943.
5. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, et al. Office of Rare Diseases Neuropathologic Criteria for Corticobasal Degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002;61(11):935–946.
6. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat. Rev. Neurol.* 2011;7(5):263–272.
7. Stamelou M, Alonso-Canovas A, Bhatia KP. Dystonia in corticobasal degeneration: a review of the literature on 404 pathologically proven cases. *Mov. Disord.* 2012;27(6):696–702.
8. Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. *J. Mol. Neurosci.* 2011;45(3):350–353.
9. Ali F, Josephs KA. Corticobasal degeneration: key emerging issues. *J. Neurol.* 2018;265:439–445.
10. Grljavo-Preze AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin. Neurol.* 2014;35:160–173.

