

Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba (HD – Huntington's Disease, též **Huntingtonova chorea**) je porucha poprvé popsaná v roce 1872 americkým lékařem *Georgem Huntingtonem*. Jedná se o neurodegenerativní autosomálně dominantně dědičné onemocnění patřící mezi polyglutaminové poruchy (viz dále). Má incidenci 4–10 na 100 000. Manifestuje se nejčastěji ve středním věku. Mezi příznaky dominuje porucha motoriky, změny osobnosti, progredující demence a nakonec smrt.

Genetika

HD je choroba s autosomálně dominantním typem dědičnosti, v rodokmenech však můžeme vysledovat několik zvláštností:

- HD je typickou chorobou s pozdním nástupem (*late onset of the disease*). Většina nositelů mutované alely onemocní okolo 40. roku věku, ale vzácně se příznaky mohou objevit prakticky kdykoliv (ve 2 či v 80 letech).
- Během přenosu choroby v rodině může docházet k progresi dynamické mutace – tedy zmnožení již patologického množství tripletů. Tento jev se nazývá **anticipace**.

Za vznik nemoci je odpovědná mutace v *HTT* genu (<https://omim.org/entry/613004>), který byl objeven v roce 1993. Je jí zmnožené opakování tripletů CAG, což je kodon pro glutamin (odtud polyglutaminové poruchy). Gen kóduje protein **huntingtin**. Přesná funkce proteinu stále není známa, predominantně je exprimován v CNS. Interaguje s řadou transkripčních faktorů, je tedy pravděpodobná jeho významná role při normálním vývoji CNS, rovněž byla demonstrována jeho důležitost pro normální průběh mitózy v CNS^[1]. Normální jedinci nesou ve svém genu 9–35 repetit CAG, postižení jedinci jich mají více než 40. Čím je počet repetit větší, tím je nástup onemocnění časnější.

Expandovaná repetice se dědí od postiženého rodiče. Při přenosu ovšem někdy dochází během meiózy k další expanzi této repetice. Může proto nastat situace, kdy má rodič počet repetit při *horní hranici normy* (*premutace*), tj. je zdravý, potomek však získává alelu *expandovanou*, takže u něj nemoc propukne. Expanze se u HD objevuje častěji během mužské gametogeneze, což je důvod, proč jsou těžké, časně se objevující formy s počtem repetit 70–120 děděny od otce.

Mohou se objevit i **nové mutace** – asi 25 % pacientů má negativní rodinnou anamnézu.

Projevy onemocnění

HD je charakterizovaná **selektivní ztrátou neuronů** v bazálních gangliích, která se podílí na koordinaci pohybů.

Pacienti proto trpí: choreou – mimovolnými rychlými pohyby, které postihují různé části těla. Zasaženy bývají i další části mozku, např. kůra. Objevuje se deprese, psychóza, paranoia a progresivní demence. Nemoc trvá 10–30 let.

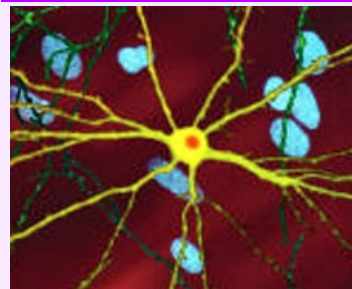
Mezi příčiny smrti patří *aspirační pneumonie*, následky *pádů* nebo *sebevraždy*.

Patogeneze

Mechanismus poškození neuronů není zcela jasný. Uvažuje se přetížení neuronů glutamátovou neurotransmisí, snížení antiapoptotických účinků normálního huntingtinu či mitochondriální dysfunkce (pacienti mají nižší metabolickou aktivitu v postižených oblastech).

Léčba

Huntingtonova choroba



Oranžové inkluzní tělíska v jádře postiženého neuronu v popředí, modrá jádra zdravých neuronů v pozadí

Klinický obraz	chorea, deprese, psychóza, paranoia, progresivní demence
Příčina	mutace v <i>HTT</i> genu pro huntingtin (expanze repetit tripletu CAG)
Diagnostika	přímá diagnostika <i>HTT</i> genu
Vyšetření v ČR	Možnosti vyšetření v ČR (https://new.slg.cz/pracoviste/vysetreni/143100/)
Incidence ve světě	4–10/100 000
Prognóza	V dlouhodobém horizontu vždy fatální
Klasifikace a odkazy	
MKN-10	G10 (https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/G10)
MeSH ID	D006816 (https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D006816)
OMIM	143100 (https://omim.org/entry/143100)
orphanet	ORPHA399 (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Diseases_Search.php?lng=EN&data_id=118)
MedlinePlus	000770 (https://medlineplus.gov/ency/article/000770.htm)
Medscape	1150165 (https://e

Léčba HD v současné době **neexistuje**. Zkoumají se látky, které by mohly působit neuroprotektivně vzhledem k výše uvedeným patogenetickým mechanismům. Většina z nich však nepřinesla signifikantní výsledky.

medicine.medscap
e.com/article/1150
165-overview)

Nadějně vypadají transplantace nových zdrojů neuronů. Problematický je však fakt, že HD postihuje více oblastí mozku, a dále se tohoto tématu týkají mnohé etické otázky.

Diagnostika

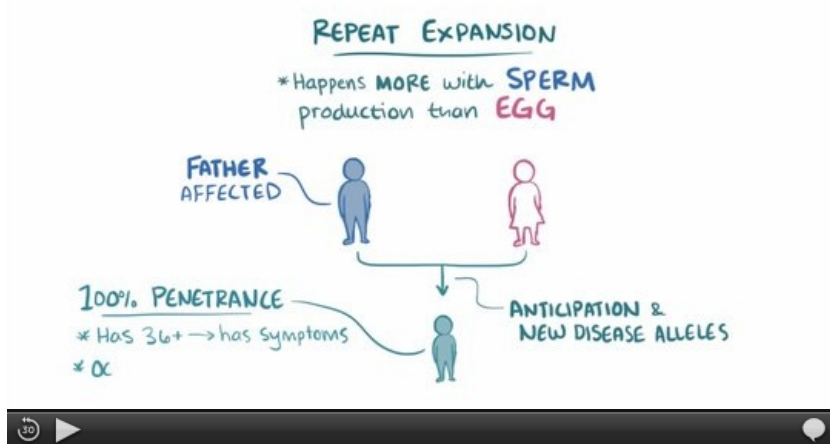
K dispozici je přímé **genetické testování** na přítomnost mutace v příslušném genu. Provádí se za účelem potvrzení či vyloučení nemoci, zjištění statutu pacienta v genetickém riziku a v prenatalní, případně i preimplantační diagnostice.

Vzhledem k neexistenci léčby je testování spojeno s *psychickými a etickými problémy* – hrozí psychická traumatizace pacienta, deprese, v krajním případě i sebevražda. Proto je k testování třeba přistupovat s rozvahou a pečlivě informovat pacienta o veškerých aspektech testování. Před prediktivním (presymptomatickým) molekulárně genetickým vyšetřením na HD se postupuje podle speciálního protokolu, který kromě opakovaných konzultací s klinickým genetikem zahrnuje také vyšetření neurologické, psychiatrické a psychologické. Vyšetření dětí a nezletilých osob v riziku na základě zájmu/žádosti jejich rodičů je nepřipustné (zachování *práva nevědět*).



MRI: mozková atrofie, zejména zmenšení bazálních ganglií, snížená gyrifikace

Video



Video v angličtině, definice, patogeneze, příznaky, komplikace, léčba.

Odkazy

Externí odkazy

- Huntingtonova choroba (česká wikipedie)
- Huntington's disease (anglická wikipedie)

Reference

- GODIN, Juliette D, Kelly COLOMBO a Maria MOLINA-CALAVITA, et al. Huntingtin is required for mitotic spindle orientation and mammalian neurogenesis. *Neuron* [online]. 2010, vol. 67, no. 3, s. 392-406, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696378>>. ISSN 0896-6273 (print), 1097-4199.

Použitá literatura

- NUSSBAUM, Robert L, Roderick R MCINNES a Huntington F WILLARD. *Klinická genetika*. 6. vydání. Praha : Triton, 2004. s. 233-236. ISBN 80-7254-475-6.
- LEEGWATER-KIM, Julie a Jang-Ho J CHA. The Paradigm of Huntington's Disease: Therapeutic Opportunities in Neurodegeneration. *NeuroRx*. 2004, roč. 1, s. 128-138, ISSN 1545-5343.
- MYERS, Richard H. Huntington's Disease Genetics. *NeuroRx*. 2004, roč. 1, s. 255-262, ISSN 1545-5343.

