

HANTINGTONO LIGOS KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Kastytis Budrevičius

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Hantingtono liga, genetika, klinikiniai simptomai, CAG, chorėja.

Santrauka

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie Hantingtono ligos klinikinius simptomus. Atlikta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Rezultatai parodė, kad Hantingtono liga yra paveldimas, progresuojantis neurodegeneracinis sutrikimas, kuriam būdingi choreiforminiai judesiai, psichinės problemos ir demencija. Klinikiniai Hantingtono ligos simptomai skirstomi į motorinius, kognityvinius ir psichiatrinius. Dažniausias tipinis motorinis simptomas yra chorėja – nekontroliuojami judesiai, galintys atsirasti bet kurioje kūno dalyje. Kognityviniai simptomai pasireiškia demencija, sutrikusia kalba, negebėjimu atlikti keletą užduočių vienu metu. Dažniausi psichiatriniai simptomai yra depresija, irzlumas, psichozė, apatija ir hiperseksualinis elgesys.

Įvadas

Hantingtono liga yra paveldimas, progresuojantis neurodegeneracinis sutrikimas, kuriam būdingi choreiforminiai judesiai, psichinės problemos ir demencija. Šią ligą sukelia citozino-adenino-guanino (CAG) trinukleotido pasikartojimų išsiplėtimas Hantingtono (HTT) gene, kuris randamas 4p16.3 chromosomoje, koduojančioje Hantingtono baltymą [1]. Ši liga paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Pradinis ligos sunkumas bei pasireiškimo amžius priklauso nuo CAG trinukleotido pasikartojimų skaičiaus. Sveikų asmenų organizme gali pasitaikyti CAG pasikartojimų, kurie varijuoja nuo 6 iki 26 kartų. Tarpinis alelių kopijų skaičius yra laikomas pasikartojimas nuo 27 iki 35 ir toks kopijų skaičius retai sukelia ligą [2]. Esant daugiau nei 27 pasikartojimams, aleliai yra nestabilūs ir turi tendenciją plėstis ateinančiose kartose, tai reiškia, jog tokių pacientų palikuonys turės didesnę kopijų skaičių ir liga pasireiškė anksčiau. Nustatyta Hantingtono ligos išsivystymo riba yra 36 pakartojimai, tačiau ligos fenotipo ekspresija gali būti skirtinga esant 36–39 CAG pasikartojimams [2].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie Hantingtono sindromo klinikinius simptomus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma Google Scholar, UpToDate, Cochrane bei Medline (PubMed) duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos. Naudoti raktažodžiai: Huntington’s disease, genetics, clinical features, CAG, chorea.

Tyrimo rezultatai

Ligos pirmieji simptomai dažniausiai pasireiškia apie 40-50 gyvenimo metus, nors liga paveldima, o defektyvus baltymas kaupiasi nuo gimimo [2]. Pagrindiniai simptomai skirstomi į tris grupes: motoriniai, psichiatriniai ir kognityviniai [3]. Motoriniai simptomai dažniausiai pasireiškia chorėja. Chorėja – tai nenormalūs, nekontroliuojami, nestereotipiniai judesiai, kurie gali atsirasti visose kūno dalyse. Ligos pradžioje šie judesiai būna smulkūs ir gali būti painiojami su neramumu, tačiau dažnai pacientai nežino ir nepastebi naujų pokyčių. Hantingtono liga pasireiškia ir hipotonija bei hiperrefleksija. Manoma, jog tai vieni iš ankstyvųjų simptomų. Ligos eigoje atsiranda distonija, matoma rankų judesiuose, pacientui einant. Progresuojant ligai, simptomai ryškėja, pradeda trukdyti kasdinei veiklai, kol galiausiai žmogus praranda galimybę kontroliuoti judesius. Dar viena motorikos simptomų subgrupė – akių simptomai [4]. Darosi sunku kontroliuoti žvilgsnio kryptį, kuris vis nukrypsta nenorima linkme, todėl ligonis turi žvilgsnį koreguoti – stebimos koreguojamosios sakados [5]. Kognityvinių simptomų grupė pasireiškia demencija, sunkumu vykdyti sprendimus ir atlikti keletą užduočių vienu metu. Atlikdami tokių pacientų ištyrimą, galime pastebėti sutrikusią kalbą, jie prasčiau atliks protinės būklės tyrimo testus [6]. Psichiatriniai simptomai dažniausiai pasireiškia depresija. Depresijos pasireiškimas sergantiesiems Hantingtono liga varijuoja nuo

9 iki 63 proc., dažnai tai yra vienas iš anksčiausiai stebimų ligos simptomų. Manoma, jog depresija gali išsivystyti dėl aktyvių smegenų degeneracinių procesų, tiksliau – ankstyvojo neuronų praradimo uodeguotajame branduolyje, kuris turi tiesioginį ryšį su limbine sistema, atsakinga už žmogaus emocijas. Depresija tiek vyrams, tiek moterims pasireiškia vienodu dažniu, o tai skiriasi nuo sveikųjų populiacijos, todėl manoma, jog depresija gali vystytis kaip atsakas į šios ligos diagnozę [7]. Psichiatriniai simptomai dar gali pasireikšti irzlumu. Irzumas apima kantrybės, tolerancijos praradimą, sunkiai valdomą pyktį. Tai lemia ne tik susierzinimas dėl ligos fakto, tačiau ir dryžuotojo kūno bei orbitofrontaliųjų-subkortikaliųjų ryšių degeneracijos. Tai lemia ir socialiai nepriimtino elgesio atsiradimą vėlesnėse stadijose. Trečioji psichiatrinė simptomų grupė yra psichozė. Ji pasireiškia paranoja, šizofreniją primenančiais kludiesiais (3–11% pacientų), tačiau palyginus su depresijos simptomatika, pasitaiko reikšmingai rečiau. Ketvirtasis aprašomas psichiatrinis sindromas yra apatija. Apatija apibūdinama kaip motyvacijos sutrikimas, kai prarandamas arba sumažėja tikslo siekiantis elgesys ir pažintinė veikla. Šis sindromas pasireiškia nuo 52 iki 76 proc. pacientų, gali būti depresijos dalimi ir vis labiau stiprėti, progresuojant ligai. Apatijos atsiradimas bandomas aiškinti juostinio vingio ir požievio jungties pažaida. Taip pat pastebimas obsesyvus elgesys, kuris pasireiškia nuo 7 iki 50 proc. pacientų, nerimo sutrikimai, disinhibicija, impulsyvumas bei hiperseksualinis elgesys, dažnesnis vyrams [8].

Išvados

1. Huntingtono ligos klinikiniai simptomai skirstomi į motorinius, kognityvinius ir psichiatrinius.
2. Dažniausias motorinis simptomas yra chorėja, tačiau stebimi ir kiti: hipotonija, hiperrefleksija, distonija.
3. Kognityviniai simptomai dažniausiai pasireiškia demencija, sutrikusia kalba, sutrikusiu gebėjimu atlikti keletą užduočių vienu metu.
4. Depresija yra dažniausia psichiatrinė simptomų išraiška, taip pat stebimas irzumas, psichozė, apatija, hiperseksualinis elgesys.

Literatūra

1. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993;72(6):971-83.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-E](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-E)
2. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet Lond Engl* 2007;369(9557):218-28.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1)
3. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:40.
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-40>
4. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 2011;10(1):83-98.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
5. Ha AD, Jankovic J. Exploring the correlates of intermediate CAG repeats in Huntington disease. *Postgrad Med* 2011;123(5):116-21.
<https://doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2466>
6. Maat-Kievit A, Losekoot M, Zwinderman K, Vlis MV-VD, Belfroid R, Lopez F, et al. Predictability of Age at Onset in Huntington Disease in the Dutch Population. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):251-9.
<https://doi.org/10.1097/00005792-200207000-00001>
7. Hubers A a. M, Reedecker N, Giltay EJ, Roos R a. C, van Duijn E, van der Mast RC. Suicidality in Huntington's disease. *J Affect Disord* 2012;136(3):550-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.031>
8. Wetzel HH, Gehl CR, Dellefave-Castillo L, Schiffman JF, Shannon KM, Paulsen JS, et al. Suicidal ideation in Huntington disease: the role of comorbidity. *Psychiatry Res* 2011;188(3):372-6.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.006>

CLINICAL FEATURES OF HUNTINGTON'S DISEASE

K. Budrevičius

Keywords: Huntington's disease, genetics, clinical features, CAG, chorea.

Summary

Huntington's disease is a hereditary, progressive neurodegenerative disorder characterised by choreiform movements, cognitive problems and dementia. Clinical features of Huntington's disease include motor, cognitive and psychiatric symptoms. Chorea – irregular, unpredictable muscle movements in any part of the body is the most common motor symptom. Cognitive impairments in Huntington's disease include dementia, speech disorders and decreased multitasking ability. The most common psychiatric disorders in Huntington's disease are depression, heightened irritability, psychosis, apathy and hypersexual behaviour.

Conclusions. 1. Clinical features of Huntington's disease include motor, cognitive and psychiatric symptoms. 2. Chorea is the most frequently encountered motor symptom, though hypotonia, hyperreflexia and dystonia also occur. 3. Cognitive impairments include dementia, speech disorders and decreased multitasking ability. 4. Depression is the most common psychiatric disorder, however, heightened irritability, psychosis, apathy and hypersexual behaviour are also associated with Huntington's disease.

Correspondence to: kastytis.budrevicius@yahoo.com

Gauta 2021-08-18