

Objawy, patogenezą i dostępne obecnie możliwości leczenia farmakologicznego choroby Huntingtona. Europejska Sieć Choroby Huntingtona

Symptoms, pathogenesis and current pharmacological treatment of Huntington's disease. European Huntington's Disease Network

Daniel Zielonka

Katedra Medycyny Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2009; 4, 1: 10-16

Adres do korespondencji:

dr n. med. Daniel Zielonka
European Huntington's Disease Network
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Katedra Medycyny Społecznej
ul. Rokietnicka 5C, 60-806 Poznań
tel. +48 61 854 73 89, faks +48 61 854 73 90
e-mail: daniel.zielonka@wp.pl

Streszczenie

Choroba Huntingtona (HD) jest autosomalnie dominującym postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym, z charakterystycznymi cechami fenotypowymi, takimi jak zaburzenia koordynacji ruchowej i ruchy płaśawicze z dystonią. W obrazie klinicznym pacjenta współluczniczą ponadto rozmaite objawy psychiatryczne, zaburzenia zachowania oraz poznawcze. Choroba zaczyna się zwykle w wieku średnim, gdy osoby z mutacją w genie *IT-15* mają już dzieci, jednakże objawy mogą pojawiać się od niemowlęctwa do starości. Zmodyfikowana huntingtyna w HD, produkt genu *IT-15*, jest wynikiem zwiększenia liczby powtórzeń CAG prowadzącego do powstania poliglutaminowych nici o różnej długości. Aktualne opinie dotyczące funkcji pełnionej przez złogi zmutowanej huntingtyny w neuronach świadczą przeciw jej neurotoksyczności. Mechanizmy patofizjologiczne w HD są słabo poznane, ale badania na transgenicznym modelu zwierzęcym dają wgląd w czynniki etiologiczne i potencjalne leczenie przyczynowe. Ponieważ nie ma skutecznego leczenia neuroprotektynowego spowalniającego progresję choroby, podstawą prowadzenia terapii pozostaje leczenie objawowe. Do zwalczania różnych objawów HD użyto poszczególnych klas leków, włączając w to typowe i atypowe neuroleptyki, leki wypłukujące dopaminę, przeciwdepresyjne, antyglutaminergiczne, agonistów receptora GABA, leki przeciwpadaczkowe czy toksynę botulinową. Terapia powinna być dostosowana do potrzeb pacjenta, aby zminimalizować działania uboczne. Centra doskonałości, które powstaną w przyszłości z obecnych Ośrodków Badawczych Europejskiej Sieci Choroby Huntingtona (*European Huntington's Disease Network* – EHDN), zajmą się leczeniem pacjentów z HD, nosicieli mutacji i szkoleniem lekarzy w leczeniu HD.

Słowa kluczowe: mutacja dynamiczna, tryplety CAG, leczenie objawowe

Abstract

Huntington's disease (HD) is an autosomal-dominant, progressive neurodegenerative disorder with a characteristic phenotype, with incoordination, choreatic movements and dystonia. In addition, a variety of psychiatric and behavioural symptoms, along with cognitive decline, contribute significantly to the patient's disability. Usually, onset of symptoms is in middle age, when individuals with a mutated *IT-15* gene have had children, but the disorder can manifest at any time between infancy and senescence. The modified huntingtin in HD, the product of the mutated *IT-15* gene, results from an expanded CAG repeat leading to a polyglutamine strand of variable length at the N-terminus. Current opinions concerning the role of mutated huntingtin concretions in neurons plead against their neurotoxicity. The precise pathophysiological mechanisms of HD are poorly understood, but research in transgenic animal models of the disorder is providing insight into causative factors and potential aetiological treatments. Because there are no effective neuroprotective therapies that delay the progression of the disease, symptomatic treatment remains the basis of medical management. Several classes of medications have been used to ameliorate the various symptoms of HD, including typical and atypical neuroleptics, dopamine depleters, antidepressants, antiglutamatergic drugs, GABA agonists, antiepileptic medications, and botulinum toxin. The selected therapy must be adapted to the needs of each patient, minimizing the potential adverse effects. Centres of excellence arising in future from current European Huntington's Disease Network (EHDN) Study Sites will take care of treatment of HD patients and gene carriers, and train doctors in HD treatment.

Key words: dynamic mutation, CAG triplets, symptomatic treatment

Choroba Huntingtona (*Huntington disease* – HD) jest dziedzicznym schorzeniem neurodegeneracyjnym, przekazywanym z pokolenia na pokolenie w sposób autosomalny dominujący. Pomimo iż choroba jest dziedziczna, objawy nie pojawiają się zwykle od momentu urodzenia, lecz najczęściej pomiędzy 30. a 50. rokiem życia.

W skład pełnego zespołu objawowego HD wchodzi objawy ruchowe, spośród których należy w pierwszej kolejności wymienić ruchy płasawicze (Huntington 1872) związane z uszkodzeniem pętli ruchowej odpowiadającej za regulację napięcia mięśniowego oraz funkcję mięśni szkieletowych i odruchy (Groenewegen 2003); dlatego choroba ta zwana była dawniej tańcem św. Wita, a później płasawicą. Pętla ruchowa odpowiada za utrzymanie prawidłowego napięcia mięśniowego, dlatego też obserwuje się związane z jej uszkodzeniem zaburzenia tegoż napięcia w postaci HD młodocianych (JHD) – wzmożenie, natomiast w postaci dorosłych – obniżenie lub wzmożenie (Sanchez-Pernate i wsp. 2000). Ruchy płasawicze to bezcelowe ruchy o mniejszej niż w przypadku mioklonii częstotliwości, występujące w różnych częściach ciała, jakkolwiek poszczególni pacjenci prezentować mogą większe nasilenie tych ruchów w specyficznym dla nich umiejscowieniu (np. ruchy mięśni mimicznych twarzy). Często w początkowych fazach choroby niektóre osoby mają tendencję do maskowania ruchów mimowolnych poprzez próby nakładania na nie ruchów celowych i tworzenie w ten sposób parakinezji. Innym, dość typowym, objawem HD jest charakterystyczny, płasawiczny chód. Jest on taneczny, ale przerywany nagłym zatrzymaniem i prostowaniem ciała (Thompson i wsp. 1988). Istotną i częstą składową obrazu klinicznego HD jest dystonia, która szczególnie w JHD utrudnia funkcjonowanie pacjentów (Young i wsp. 1986). W niektórych przypadkach może ona prowadzić nawet do unieruchomienia pacjenta.

Typową dla HD cechą jest wzmożenie ruchów mimowolnych przy wykonywaniu ruchów celowych i w stanach wzmożonego napięcia emocjonalnego, a redukcja nasilenia ruchów w czasie snu. Charakterystycznym dla JHD objawem jest zaburzenie skokowych ruchów gałek ocznych, jest to często pierwszy objaw JHD, który wynika z uszkodzenia pętli okoruchowej (Hikosaka i wsp. 2000). Uszkodzenie to jest związane z procesem neurodegeneracyjnym postępującym w głowie jądra ogoniastego i może doprowadzić do zwolnienia sakad, zaburzenia ruchu wodzenia i do unieruchomienia gałek

ocznych. Dyskretne zaburzenia sakad mierzone aparaturowo mogą znacznie poprzedzać pojawienie się pierwszych objawów HD czy JHD (Kirkwood i wsp. 2000).

W późnych stadiach HD pojawiają się problemy z mową i połykaniem, często nasila się dystonia i pojawia sztywność.

Wiele charakterystycznych dla HD objawów wykorzystuje się do oceny progresji choroby oraz jej wczesnoobjawowej diagnostyki. Podkreśla się możliwość przewidywania pojawienia się widocznych objawów HD nawet 10 lat wcześniej (Paulsen i wsp. 2006; 2008). Takim specyficznym objawem używanym do tego celu oraz do oceny progresji choroby jest trudność w utrzymaniu wysuniętego poza granicę warg języka. Co ciekawe nie jest to zawsze związane z dyzartrią. Wykorzystuje się też test pukania palcami (Paulsen i wsp. 2006; 2008). Interesującym testem stosowanym do monitorowania stanu klinicznego pacjenta jest luria (Gómez-Ansón i wsp. 2007).

Często już przed pojawieniem się objawów ruchowych występują objawy psychiatryczne (Amann i wsp. 2000). Bardzo powszechna bywa sytuacja, kiedy pacjenci trafiają na oddziały psychiatryczne, gdzie są leczeni z powodu depresji, wybuchów agresji, zachowań impulsywnych, rozdrażnienia, zaburzeń pamięci czy objawów psychotycznych wskazujących na schizofrenię (Madhusoodanan i wsp. 1998, Ring i Serra-Mestres 2002). Objawy psychiatryczne wydają się być całkowicie niezależne od objawów ruchowych w HD, a ich progresja może być odmienna niż postęp innych objawów choroby (Zappacosta i wsp. 1996).

Depresja stanowi jedną z najczęstszych prezentacji rozpoczynającej się HD. Wynika ona z zaburzeń pętli limbicznej i czołowej (Ring i Serra-Mestres 2002). Pacjenci z HD i przedobjawowe osoby mają predylekcję również do zachowań suicydalnych (Di Maio i wsp. 1993).

Zaburzenia emocjonalne, drażliwość, labilność, zachowania agresywne, aspołeczność, nadużywanie alkoholu, apatia oraz pogorszenie zdolności poznawczych w HD są związane z uszkodzeniem głowy jądra ogoniastego i jądra soczewkowatego oraz funkcji pętli czołowo-podstawnych (Heilman i wsp. 1993). Powyższe objawy wynikają, jak się przypuszcza, ze zmniejszeniem stężenia acetylocholino i liczby neuronów GABA-ergicznym w jądrach podstawy (Heilman i wsp. 1993).

Ciekawym symptomem HD, wykorzystywanym również do przewidywania pojawienia się pierwszych objawów, jest zaburzenie rozpozna-

wania grymasu obrzydzenia na prezentowanej twarzy, co prawdopodobnie wynika z dysfunkcji szlaków czołowo-prążkowiowych oraz głowy jądra ogoniastego (Heining i wsp. 2003). Symptomatologia psychiatryczna HD jest niezwykle bogata i niejednorodna. Często choroba jest leczona przez psychiatrów, a w niektórych krajach jej terapia należy do kompetencji głównie lekarzy tej specjalności. Jest to uzasadnione, biorąc pod uwagę, iż prawie wszyscy pacjenci z HD prezentują objawy psychiatryczne (Phillips i wsp. 2008). W badaniu 52 pacjentów zaledwie jeden ich nie prezentował, u pozostałych zaobserwowano dysfurię, pobudzenie, nerwowość, apatię i lęk; większość z tych objawów współwystępowała ze sobą (Paulsen i wsp. 2001).

W innym opracowaniu wykazano, iż pacjenci z HD w ponad 50% wykazują obecność zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (OCD) (Anderson i wsp. 2001). Co ciekawe, obserwowane w HD deficyty psychologiczne prezentowane głównie w teście Stroopa są bardzo zbliżone do tych w OCD (Hartston i wsp. 1998). Najprawdopodobniej powyższe zjawisko wynika ze zbliżonych obszarów uszkodzenia w obrębie jąder podstawy, a tym samym zbliżonego podłoża patomorfologicznego obu chorób (Saxena i wsp. 1998). W nowszych badaniach wykazano, iż OCD towarzyszą raczej późniejszym stadium HD niż osobom przedobjawowym i w fazie wczesnej choroby (Beglinger i wsp. 2007). Stwierdzono, iż obsesje występowały u 24%, a kompulsje u 12% pacjentów (Beglinger i wsp. 2007).

Młodzieńcza postać choroby Huntingtona wydaje się również niezmiernie interesująca z psychiatrycznego punktu widzenia. W kohorcie 29 pacjentów z JHD u ponad 65% na początku pojawiły się objawy psychiatryczne i zaburzenia zachowania, natomiast zaledwie u 3% pojawiły się początkowo ruchy mimowolne. Zaburzenia psychiatryczne były u tych pacjentów tak nasilone, że prowadziły do podejmowania prób suicydalnych, ciężkiego nadużywania leków i narkotyków oraz innych problemów zmieniających bieg życia chorych (Ribaï i wsp. 2007). Bardzo często występowały objawy psychotyczne. Jeden z opisanych pacjentów z JHD w wieku 7 lat prezentował nasiloną agresję i gwałtowne zachowania; rozpoznano u niego objawy psychotyczne; do 14. roku życia 4-krotnie podejmował próby samobójcze, wielokrotnie był hospitalizowany na oddziałach psychiatrycznych; dopiero w wieku 15 lat pojawiły się u niego ruchy mimowolne. Inny chory w wieku 13 lat nadużywał narkotyków i alkoholu, co

doprowadziło do neuropatii obwodowej. Dopiero w wieku 34 lat pojawiły się u niego ruchy mimowolne, jego ojciec, wówczas 69-letni nosiciel mutacji, był nadal bezobjawowy (Ribaï i wsp. 2007). Częste i powszechnie znane są w JHD zaburzenia poznawcze (Phillips i wsp. 2008). Wydaje się jednak, iż są one bardziej widoczne w okresie rozwojowym, kiedy te zdolności są szczególnie istotne dla rozwoju jednostki, natomiast nie są bardziej powszechne niż w HD (Gómez-Tortosa i wsp. 1998).

Niezmiernie istotne jest, aby tę chorobę, o wiele bogatszą w swej symptomatologii psychiatrycznej niż neurologicznej, włączyć do kanonu chorób leczonych przez psychiatrów również w Polsce, pomimo iż nie jest częsta, do rzadkich również nie należy.

W populacji występuje ona w 10 przypadkach na 100 000 osób. Gen *IT-15* warunkujący pojawienie się jej objawów jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 4. Mutacja w obrębie genu zlokalizowana jest w eksonie pierwszym i polega na ekspansji liczby trypletów nukleotydowych CAG, stanowi ona tzw. mutację dynamiczną. U osób zdrowych liczba trypletów nie przekracza 36, natomiast w zakresie od 37 do 39 penetracja jest niepełna (Chong i wsp. 1997). Ocenia się, iż u osób mających od 39 powtórzeń wzwyż penetracja wynosi 100%, czyli że każda osoba z taką liczbą powtórzonych trójnukleotydów lub większą, jeśli dożyje odpowiedniego wieku, zachoruje na HD (Rubinstein i wsp. 1996). Jednocześnie ocenia się, iż wiek zachorowania na HD koreluje z liczbą powtórzeń (Claus i wsp. 1995). Mutacje dynamiczne, co trzeba podkreślić, związane są z antycypacją objawów, czyli z coraz wcześniejszym pojawianiem się objawów choroby w kolejnych pokoleniach. Udowodniono również wpływ zmienności genetycznej podjednostki NR2A receptora glutaminowego (GRIN2A) i koaktywatora transkrypcyjnego CA150 (TCERG1) na wiek zachorowania. W związku z powyższymi faktami nie powinno się, a wręcz jest przeciwwskazane ekstrapolowanie wieku zachorowania osób mających zmutowany allel na podstawie liczby powtórzeń CAG podawanej na wyniku badania genetycznego (Andersen i wsp. 2007).

W młodzieńczej postaci HD liczba trójnukleotydów przekracza zwykle 50–60 powtórzeń (Duyao i wsp. 1993). Wydaje się jednak, iż właściwym kryterium rozpoznawczym jest wiek pojawienia się objawów w 20. roku życia lub wcześniej, oraz charakterystyczna, wyżej omówiona symptomatologia. Ponadto w tej postaci choro-

by, co ciekawe, liczba powtórzeń CAG przekłada się mniej wydajnie na przyspieszenie wieku zachorowania (Andresen i wsp. 2007). Obecnie wysiłki badawcze koncentrują się głównie na określeniu, w jaki sposób zmutowany gen wpływa na zaburzenie funkcji komórek, układu nerwowego i na wytworzenie się specyficznego dla HD obrazu klinicznego. Pierwotnie uważano, iż patologiczny produkt genu *IT-15* czyli białko huntingtyna może mieć niekorzystny wpływ na funkcjonowanie komórek nerwowych i ich obumieranie. Jakkolwiek wiadomo, iż HD jest chorobą agregacyjną, w której zmutowana huntingtyna tworzy agregaty w komórkach, które wiążą również inne białka, nie wykazano skuteczności zastosowanego leczenia przeciwagregacyjnego za pomocą riluzolu, leku o udowodnionym działaniu przeciwagregacyjnym na poprawę stanu chorych w szeroko zakrojonym trzyletnim badaniu z randomizacją z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym na 537-osobowej grupie pacjentów (Landwehrmeyer i wsp. 2007). Niektórzy badacze w związku z powyższym zaczęli sugerować, iż tworzenie agregatów może mieć ochronny wpływ na komórki nerwowe, zapobiegając szkodliwemu działaniu zmutowanej huntingtyny poprzez jej wiązanie. Badania prowadzone w innych chorobach poliglutaminowych wykazały, iż mutacje mogą występować również w obrębie intronów (niekodujących części genów), pomimo tego prowadzić do pojawienia się objawów. Zaszeregowano rolę transkryptu genu *IT-15* w patogenezie choroby. Obecnie badania koncentrują się na przesłedzeniu wpływu nieprawidłowego RNA na inne geny, białka wewnątrz komórki. Wysiłki badawcze koncentrują się również na niszczeniu tego nieprawidłowego RNA w sposób wybiórczy, co mogłoby mieć zastosowanie w przyszłej terapii HD.

Obecnie najpoważniejszym problemem w tworzeniu terapii genowej, która wydaje się być jedynym naprawdę skutecznym działaniem terapeutycznym w HD, jest znalezienie sposobu dostarczenia leku do komórki nerwowej OUN. Dotychczas stworzone cząsteczki leku genetycznego są na tyle duże, iż problemem staje się upakowanie ich do wektorów, takich jak wirusy czy liposomy. Na modelach mysich stosuje się iniekcję bezpośrednio do mózgu, co nie jest możliwe u człowieka.

Pomimo szeroko zakrojonych poszukiwań leków o działaniu neuroprotekcijnym, nie udało się dotychczas zidentyfikować substancji o takim działaniu w HD. Ostatnio w piśmiennictwie pojawiły się sugestie, niepotwierdzone do-

tychczas w badaniach na większej grupie pacjentów, iż substancją o działaniu śladowo neuroprotekcijnym mógłby być koenzym Q10, powszechnie znany suplement diety (Schilling i wsp. 2001). Aby uzyskać odpowiednie stężenie tej substancji w OUN, musi być ona podawana w bardzo dużych dawkach ze względu na słabą przenikalność przez barierę krew-mózg.

Koenzym Q10 stał się bardzo popularny wśród pacjentów z HD oraz ich opiekunów, którzy pomimo bardzo skąpych danych płynących z badań stosują często znaczne dawki suplementu. Należy na to zwracać baczność uwagę, gdyż w ten sposób narażają się na działania uboczne w postaci zaburzeń dyspeptycznych w większym stopniu niż na działanie neuroprotekcyjne tej substancji (Phillips i wsp. 2008).

Obecnie chorobę można leczyć objawowo, tzn. hamować objawy HD, ale zawsze jest to działanie tymczasowe. W związku z powyższym filozofia leczenia HD polega na rozpoczynaniu terapii od możliwie najmniejszych skutecznych dawek leków i zwiększania ich w miarę potrzeby do dawek maksymalnych (oczywiście, zakładając dobrą tolerancję leków przez pacjenta) (Phillips i wsp. 2008).

Poniżej przedstawiono, głównie na podstawie najświeższych opracowań zbiorczych (Bonelli i Wenning 2002 oraz Phillips i wsp. 2008), leki dotychczas stosowane w leczeniu poszczególnych objawów HD, z podziałem na grupy zależnie od mechanizmu działania.

Jednym z najbardziej znanych objawów HD są ruchy mimowolne. Istnieje cały szereg leków stosowanych w leczeniu płasawicznych ruchów mimowolnych, zdecydowana ich większość to środki stosowane w leczeniu chorób psychicznych.

Pierwszymi lekami stosowanymi do zwalczania ruchów mimowolnych były konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne. Wymienia się tutaj haloperidol, flufenazynę, tiapryd, pimozyd, sulpiryd, tiopropazyd, które były badane i ocenione jako skuteczne najczęściej w małych liczebnie badaniach klinicznych. Badania te nie spełniały wymogów medycyny opartej na faktach (EBM). Najwięcej danych dotyczy haloperidolu. Stosowano go w dawkach rosnących od 2 do 80 mg, dochodząc stopniowo do poziomu hamującego ruchy płasawicze (Koller i Trimble 1985). W jednym badaniu wykazano jego skuteczność równą tetrabenazynie przy mniejszej liczbie działań ubocznych (Gimenez-Roldan i wsp. 1989). W badaniu tym jednak opisano powodowane przez lek późne dyskinezy. Warto wspomnieć również o sulpi-

rydzie, który okazał się skuteczny w kilku małych badaniach lekowych bez randomizacji (Knowling i Wrench 1991). Należy jednak podkreślić, iż leki te są bardzo skuteczne w niewielkich dawkach, w większych jednak powodują działania uboczne, takie jak późne dystonie, dysfunkcja ruchów gałek ocznych, mowy, a przede wszystkim zaburzenia zdolności poznawczych (Phillips i wsp. 2008), (Bonelli i Wenning 2006).

Kolejną istotną grupą leków wpływających na zaburzenia ruchowe pod postacią ruchów płasawicznych to leki wypłukujące dopaminę. Sztandarowym przedstawicielem tych leków jest tetrabenazyna, która wypłukuje dopaminę z pęcherzyków presynaptycznych. Skuteczność tetrabenazyny w zwalczaniu ruchów płasawicznych została potwierdzona w kilku badaniach na niewielkich grupach pacjentów (Ondo i wsp. 2002, Jankovic 1982, Asher i Aminoff 1981, Swash i wsp. 1972, Gilligan i wsp. 1972). Niestety, ma ona liczne działania niepożądane, takie jak sedacja, bezsenność, depresja, zaburzenia lękowe, parkinsonizm, dysfagia, akatyzja, oraz sporadycznie złośliwy zespół poneuroleptyczny (Burke i wsp. 1981, Mateo i wsp. 1992, Osseman i wsp. 1996). Opisywano też próby samobójcze oraz dysfagię, która w mechanizmie zachłystowego zapalenia płuc doprowadziła kilku pacjentów do śmierci (Gimenez-Roldan i wsp. 1989, Snaith i wsp. 1974). Wszystkie powyższe działania uboczne są jednak rzadkie, dlatego lek jest obecnie dopuszczony do sprzedaży w USA (Phillips i wsp. 2008). Podobny mechanizm działania ma rezerpina, która cechuje się licznymi działaniami ubocznymi, zdecydowanie ograniczającymi jej stosowanie (Bonelli i Wenning 2006).

Następna grupa leków o szerokich wskazaniach w HD i dobrej efektywności działania przy ograniczonych działaniach ubocznych to atypowe leki przeciwpsychotyczne. Najbardziej wszechstronnym i skutecznym lekiem w tej grupie wydaje się być olanzapina. Już przy dawce 5 mg poprawiają się zaburzenia zachowania, a przy dawce 30 mg hamowane są ruchy mimowolne, niezgrabność rąk i języka, poprawia się chód (Squitieri i wsp. 2001, Paleacu i wsp. 2002, Bonelli i wsp. 2002, Phillips i wsp. 2008). Opisano jednak przypadek późnych dyskinez i drgawek (Bonelli 2003, Benazzi 2002). Risperidon jest skuteczny w zwalczaniu ruchów mimowolnych i objawów psychotycznych w nieco mniejszym stopniu niż olanzapina. Opisywano również skuteczność kwetiapiny, zotepiny i ziprazidonu (Bonelli i Wenning 2006).

Kolejna grupa leków to antagoniści receptora NMDA. Należy tu wspomnieć, iż dawniej sugerowano możliwość neuroprotektynnego działania tych leków zgodnie z teorią nadmiernej sekrecji glutaminianu, który jest neuroprzekaznikiem pobudzającym. Pobudzanie komórek miało prowadzić do ich obumierania, a leki hamujące tę transmisję temu obumieraniu zapobiegać. Skuteczna w leczeniu objawowym okazała się być amantadyna, zmniejszając nasilenie ruchów płasawicznych. Do nielicznych objawów niepożądanych należałoby zaliczyć nasilenie objawów irytacji i agresji u pacjentów z HD (Lucetti i wsp. 2003). Lekiem nieco zmniejszającym nasilenie ruchów płasawicznych okazał się również racemid. Jednym z leków, którego neuroprotektynny efekt był szczególnie intensywnie badany jest riluzol, znany ze śladowego wpływu na wydłużanie przeżycia pacjentów chorujących na stwardnienie zanikowe boczne, jednak jego neuroprotektynny wpływ w HD został wykluczony w wyżej wspomnianym badaniu wielośrodowym (Landwehrmeyer i wsp. 2007).

Następna grupa leków to środki wspomagające transmisję GABA-ergiczną. Przesłanką do ich stosowania jest charakterystyczne dla HD ograniczenie tej hamującej transmisji, jednak większość tych leków okazała się nieskuteczna. Skuteczne okazały się jedynie lewitiracetam w zmniejszeniu nasilenia ruchów płasawicznych i benzodiazepiny w wyniku niespecyficznego działania pobudzającego receptory GABA-ergiczne (Bonelli i Wenning 2006).

Spośród innych leków stosowanych należy wymienić apomorfine, która zmniejszała nasilenie ruchów. W zaburzeniach chodu poprawę przynosi olanzapina (Phillips i wsp. 2008).

Lewodopa w dawce 1000 mg/dobę, parimpeksol i prawdopodobnie amantadyna to leki, które wykazują skuteczność w JHD (Racette i Perlmutter 1998, Reuter i wsp. 2000, Bonelli i wsp. 2002, Magnet i wsp. 2004).

Karbamazepina jest skuteczna w nietrzymaniu moczu w późnych fazach HD, burksizm natomiast powinien być leczony ostrzykiwaniem toksyną botulinową (Cochen i wsp. 2000, Nash i wsp. 2004).

Istotnym problemem w HD są objawy psychiatryczne. Depresję, która jest częstym i jednym z pierwszych objawów HD, należy leczyć lekami przeciwdepresyjnymi pomimo braku dowodów z EBM (Bonelli i Wenning 2006). Efektywność w leczeniu objawów psychotycznych w HD wykazano zgodnie z zasadami EBM jedynie w przypadku risperidonu (Madhusooda-

nan i Brenner 1998, Erdemoglu i Boratav 2002).

W badaniach neuroobrazowych i neuropatologicznych wykazano zanik głównie głowy jądra ogoniastego, ale również kory mózgowej w tym płatów czołowych, czego konsekwencją jest konieczność leczenia irytacji i agresji u pacjentów z HD. Wykazano tu skuteczność m.in. haloperidolu i olanzapiny (Leonard i wsp. 1975, Bonelli i Wenning 2006).

Bardzo istotną składową obrazu klinicznego HD stanowi otępienie, w związku z czym należy pamiętać, iż inhibitory cholinesterazy nie są skuteczne w jej leczeniu (Fernandez HH i wsp. 2000; de Tommaso i wsp. 2004). Co ciekawe, wykazano śladowy wpływ tych leków na poprawę chodu (de Tommaso i wsp. 2007).

W przyszłości dystrybucją informacji na temat aktualnych wytycznych leczenia HD zajmą się tzw. centra doskonałości, powstałe z obecnych w Europie ośrodków Europejskiej Sieci Choroby Huntingtona (*European Huntington's Disease Network* – EHDN).

Europejska Sieć Choroby Huntingtona jest organizacją skupiającą lekarzy, naukowców i pacjentów zainteresowanych badaniami nad chorobą Huntingtona (HD), ale również zespołami przypominającymi klinicznie HD i innymi chorobami neurologicznymi, których dziedziczenie warunkowane jest mutacją dynamiczną. Celem organizacji jest dokładne poznanie przebiegu klinicznego HD, wykrycie przyczynowej terapii HD, a do chwili jej wykrycia – poprawa jakości życia pacjentów za pomocą terapii objawowej.

Europejska Sieć Choroby Huntingtona prowadzi wiele projektów badawczych, w tym obserwacyjny, długoetapowy projekt badawczy REGISTRY dla pacjentów z HD i osób z grupy ryzyka stanowiący niejako rejestr tych osób. Adresy ośrodków EHDN w Polsce, ich opisy i informacje na temat osób w nich pracujących znajdują się na stronie internetowej: <https://www.euro-hd.net/html/network/locations/poland>.

Europejska Sieć Choroby Huntingtona jest otwarta na kompleksowe i interdyscyplinarne podejście do problemu badanych chorób. Uważa się, iż wspólne działania osób mających styczność z pacjentami z HD mogą możliwie najszybciej i najsprawniej poszerzyć zakres wiedzy o tej chorobie, a co za tym idzie – doprowadzić do poprawy jakości życia pacjentów, ich rodzin, a w konsekwencji do wdrożenia skutecznej terapii przyczynowej.

Piśmiennictwo

- Amann B, Sterr A, Thoma H, et al. Psychopathological changes preceding motor symptoms in Huntington's disease: a report on four cases. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 55-58.
- Anderson KE, Louis ED, Stern Y, Marder KS. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 799-801.
- Andresen JM, Gayán J, Cherny SS, et al. Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. *J Med Genet* 2007; 44: 44-50.
- Andresen JM, Gayán J, Djoussé L, et al. The relationship between CAG repeat length and age of onset differs for Huntington's disease patients with juvenile onset or adult onset. *Ann Hum Genet* 2007; 71 (Pt 3): 295-301.
- Asher SW, Aminoff MJ. Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology* 1981; 31: 1051-1054.
- Beglinger LJ, Langbehn DR, Duff K, et al. Probability of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 415-418.
- Benazzi F. Rapid onset of tardive dyskinesia in Huntington disease with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 438-439.
- Bonelli RM, Mahnert FA, Niederwieser G. Olanzapine for Huntington's disease: an open label study. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 263-265.
- Bonelli RM, Niederwieser G, Diez J, et al. Pramipexole ameliorates neurologic and psychiatric symptoms in a westphal variant of Huntington's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 58-60.
- Bonelli RM. Olanzapine-associated seizure. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 149-150.
- Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2701-2720.
- Burke RE, Fahn S, Mayeux R, et al. Neuroleptic malignant syndrome caused by dopamine-depleting drugs in a patient with Huntington disease. *Neurology* 1981; 31: 1022-1025.
- Chong SS, Almqvist E, Telenius H, et al. Contribution of DNA sequence and CAG size to mutation frequencies of intermediate alleles for Huntington disease: evidence from single sperm analyses. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 301-309.
- Claes S, Van Zand K, Legius E, et al. Correlations between triplet repeat expansion and clinical features in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 749-753.
- Cochen V, Degos JD, Bachoud-Lévi AC. Efficiency of carbamazepine in the treatment of micturitional disturbances in Huntington disease. *Neurology* 2000; 55: 1934.
- de Tommaso M, Difruscolo O, Sciruicchio V, et al. Two years' follow-up of rivastigmine treatment in Huntington disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 43-46.
- de Tommaso M, Specchio N, Sciruicchio V, et al. Effects of rivastigmine on motor and cognitive impairment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1516-1518.
- Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, et al. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993; 30: 293-295.
- Duyao M, Ambrose C, Myers R, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993; 4: 387-392.
- Erdemoglu AK, Boratav C. Risperidone in chorea and psychosis of Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9: 182-183.
- Fernandez HH, Friedman JH, Grace J, Beason-Hazen S. Donepezil for Huntington's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 173-176.

22. Gilligan BS, Wodak J, Veale JL, Munro OL. Tetrabenazine in the treatment of extrapyramidal dyskinesias. *Med J Aust* 1972; 2: 1054-1056.
23. Gimenez-Roldan S, Mateo D. Enfermedad de Huntington: tetrabenacina comparada con haloperidol en la reduccion de los movimientos involuntarios. *Neurologia* 1989; 4: 282-287.
24. Gómez-Ansón B, Alegret M, Muñoz E, et al. Decreased frontal choline and neuropsychological performance in preclinical Huntington disease. *Neurology* 2007; 68: 906-910.
25. Gómez-Tortosa E, del Barrio A, García Ruiz PJ, et al. Severity of cognitive impairment in juvenile and late-onset Huntington disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 835-843.
26. Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plast* 2003; 10: 107-120.
27. Hartston HJ, Swerdlow NR. Visuospatial priming and Stroop performance in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology* 1999; 13: 447-457.
28. Heilman KM, Bowers D, Valenstein E. Emotional disorders associated with neurological diseases. In: *Clinical neuropsychology*. Heilman KM, Valenstein E (eds.) Oxford University Press, New York 1993.
29. Heining M, Young AW, Ioannou G, et al. Disgusting smells activate human anterior insula and ventral striatum. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1000: 380-384.
30. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 2000; 80: 953-978.
31. Huntington G. On chorea. *Med Surg Reporter* 1872; 26: 317-321.
32. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol* 1982; 11: 41-47.
33. Kirkwood SC, Siemers E, Bond C, et al. Confirmation of subtle motor changes among presymptomatic carriers of the Huntington disease gene. *Arch Neurol* 2000; 57: 1040-1044.
34. Knowling MR, Wrench W. Treatment of Huntington's chorea with sulpiride. *S Afr Med J* 1991; 79: 169.
35. Koller WC, Trimble J. The gait abnormality of Huntington's disease. *Neurology* 1985; 35: 1450-1454.
36. Landwehrmeyer GB, Dubois B, de Yébenes JG, et al.; European Huntington's Disease Initiative Study Group. Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann Neurol* 2007; 62: 262-272.
37. Leonard DP, Kidson MA, Brown JG, et al. A double blind trial of lithium carbonate and haloperidol in Huntington's chorea. *Aust N Z J Psychiatry* 1975; 9: 115-118.
38. Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, et al. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. *Neurology* 2003; 60: 1995-1997.
39. Madhusoodanan S, Brenner R, Moise D, et al. Psychiatric and neuropsychological abnormalities in Huntington's disease: a case study. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10: 117-120.
40. Madhusoodanan S, Brenner R. Use of risperidone in psychosis associated with Huntington's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 347-349.
41. Magnet MK, Bonelli RM, Kapfhammer HP. Amantadine in the akinetic-rigid variant of Huntington's disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1194-1196.
42. Mateo D, Muñoz-Blanco JL, Giménez-Roldán S. Neuroleptic malignant syndrome related to tetrabenazine introduction and haloperidol discontinuation in Huntington's disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 63-68.
43. Nash MC, Ferrell RB, Lombardo MA, Williams RB. Treatment of bruxism in Huntington's disease with botulinum toxin. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 381-382.
44. Ondo WG, Tintner R, Thomas M, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease-associated chorea. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 300-302.
45. Ossemann M, Sindic CJ, Laterre C. Tetrabenazine as a cause of neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord* 1996; 11: 95.
46. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 441-4.
47. Paulsen JS, Hayden M, Stout JC, et al.; Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Preparing for preventive clinical trials: the predict-HD study. *Arch Neurol* 2006; 63: 883-890.
48. Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, et al.; Predict-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 874-880.
49. Paulsen JS, Ready R, Hamilton J, et al. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 310-314.
50. Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1491-1504.
51. Racette BA, Perlmutter JS. Levodopa responsive parkinsonism in an adult with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 577-579.
52. Reuter I, Hu MT, Andrews TC, et al. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 238-241.
53. Ribaï P, Nguyen K, Hahn-Barma V, et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol* 2007; 64: 813-819.
54. Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 12-21.
55. Rubinsztein DC, Leggo J, Coles R, et al. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 16-22.
56. Sánchez-Pernaute R, König G, del Barrio Alba A. Bradykinesia in early Huntington's disease. *Neurology* 2000; 54: 119-125.
57. Saxena S, Brody L, Schwartz JM, Baxter RL. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 35: 26-37.
58. Schilling G, Coonfield ML, Ross CA, Borchelt DL. Coenzyme Q10 and remacemide hydrochloride ameliorate motor deficits in a Huntington's disease transgenic mouse model. *Neurosci Lett* 2001; 315: 149-153.
59. Snaith RP, Warren HD. Treatment of Huntington's chorea with tetrabenazine. *Lancet* 1974; 1: 413-414.
60. Squitieri F, Cannella M, Piorcellini A, et al. Short-term effects of olanzapine in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 69-72.
61. Swash M, Roberts AH, Zakko H, Heathfield KW. Treatment of involuntary movement disorders with tetrabenazine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 186-188.
62. Thompson PD, Berardelli A, Rothwell JC, et al. The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain* 1988; 111 (Pt 2): 223-244.
63. Young AB, Shoulson I, Penney JB, et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology* 1986; 36: 244-249.
64. Zappacosta B, Monza D, Meoni C, et al. Psychiatric symptoms do not correlate with cognitive decline, motor symptoms, or CAG repeat length in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 493-497.