

# Koreiformne hiperkineze

---

Ćosić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:939511>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Ćosić**

# **Koreiformne hiperkineze**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS KRATICA**

ADHD – eng. *attention deficit hyperactivity disorder*

ALT – alanin transaminaza

AST – aspartat transaminaza

BHK - benigna hereditarna koreja

CAG – citozin, adenin, gvanin triplet

CRP - C reaktivni protein

CT - kompjutorizirana tomografija

CTG – citozin, timin, gvanin

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

HB - Huntingtonova bolešt

HDL - eng. *Huntington's disease-like*

HTT - huntingtin gen

KA - koreja akantocitoza

KKS - kompletna krvna slika

LDH - laktat dehidrogenaza

mHTT - mutirani huntingtin gen

MR - magnetska rezonancija

MU - moždani udar

NMDAR – eng. *N-Methyl-D-aspartate receptor*

PKAN – eng. *pantothenate kinase associated neurodegeneration*

SK - Sydenhamova koreja

SLE - sistemski eritemski lupus

UHDRS – eng. *Unified Huntington Disease Rating Scale*

WB - Wilsonova bolešt

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1 UVOD .....	1
2 HUNTINGTONOVA BOLEST.....	2
2.1 Huntingtonova bolest – motorički simptomi .....	2
2.2 Huntingtonova bolest – psihički simptomi .....	3
2.3. Huntingtonova bolest – kognitivni poremećaji.....	3
2.4. Juvenilna HB .....	4
2.5. Patofiziologija i neuropatologija HB .....	5
2.6. Dijagnoza HB .....	6
2.7. Klasifikacija HB .....	8
2.8. Diferencijalna dijagnoza .....	8
2.9. Komplikacije HB .....	9
2.10. Liječenje HB .....	10
3 NEUROAKANTOCITOZA .....	11
3.1. Koreja akantocitoza (KA) .....	11
3.1.1. Patofiziologija KA.....	11
3.1.2. Neuropatologija KA.....	11
3.1.3. Klinička slika KA .....	12
3.1.4. Dijagnoza KA .....	13
3.1.5. Liječenje KA.....	13
3.2. HDL poremećaji .....	14
3.3. McLeodov sindrom (McLS).....	15
3.4. PKAN ( <i>Pantothenate kinase associated neurodegeneration</i> ).....	17
3.4.1. Etiologija i patofiziologija PKAN.....	17
3.4.2. Klinička slika PKAN .....	17
3.4.3. Dijagnoza PKAN .....	18
3.4.4. Liječenje PKAN.....	18
4 KOREJA UZROKOVANA CEREBROVASKULARNIM POREMEĆAJIMA .....	19
4.1. Patofiziologija vaskularne koreje.....	19
4.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje vaskularne koreje .....	20
5 KOREJA UZROKOVANA METABOLIČKIM POREMEĆAJIMA.....	21
5.1. Hiperglikemija .....	21

5.2. Hipoglikemija.....	22
5.3. Hipertireoza.....	22
6 KOREJA UZROKOVANA AUTOIMUNIM BOLESTIMA .....	23
6.1. Sydenhamova koreja .....	23
6.1.1. Etiologija i patofiziologija SK.....	23
6.1.2. Klinička slika SK .....	24
6.1.3. Dijagnoza SK .....	25
6.1.4. Liječenje SK.....	26
6.2. Sistemski eritemski lupus (SLE) .....	27
7 KOREJA UZROKOVANA NASLJEDNIM BOLESTIMA .....	29
7.1. Wilsonova bolest (WB).....	29
7.1.2. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija WB.....	29
7.1.3. Klinička slika WB .....	30
7.1.4. Dijagnoza WB .....	31
7.1.5. Liječenje WB.....	33
7.2. Senilna koreja .....	34
7.3. Benigna hereditarna koreja (BHK) .....	34
8 ZAKLJUČAK.....	35
9 ZAHVALE .....	36
10 LITERATURA .....	37
11 ŽIVOTOPIS .....	41

## SAŽETAK

Naslov rada: Koreiformne hiperkineze

Autor: Ana Ćosić

Koreiformne hiperkineze obuhvaćaju poremećaje pokreta koji su obilježeni hiperkinezom, tj. pretjeranim nevoljnim kretnjama različitih dijelova tijela i korejom, tj. brzim, naglim, nevoljnim i nesuvislim pokretima, sličnim plesu (od grčke riječi za ples-*choreia*), koji postupno zahvaćaju cijelo tijelo. Takvi pokreti nastaju zbog poremećaja bazalnih ganglija, a uzrok mogu biti razni poremećaji koji se mogu podijeliti na nasljedne i stečene. Među nasljednim poremećajima koji uzrokuju koreju su Huntingtonova bolest, neuroakantocitoza, benigna hereditarna koreja i Wilsonova bolest. Od stečenih bolesti koje se mogu klinički manifestirati koreiformnom hiperkinezom su cerebrovaskularne bolesti, metabolički poremećaji i autoimune bolesti. Nasljedni poremećaji se obično klinički manifestiraju u ranijoj dobi nego stečeni poremećaji. Nadalje, nasljedni poremećaji su kroničnog tijeka, a koreja uzrokovana stečenim poremećajima ima najčešće akutan tijek. Također, treba reći da je koreja uzrokovana stečenim poremećajima često reverzibilna nakon liječenja osnovne bolesti. S druge strane, koreja uzrokovana nasljednim poremećajima, kao heredodegenerativna bolest uglavnom se liječi simptomatski, dopaminskim antagonistima i drugim lijekovima. Uz nasljedne poremećaje osim simptoma koreje, često se pojavljuju psihijatrijski poremećaji kao i poremećaj kognitivnih funkcija. Ako koreja zahvati cijelo tijelo, onda su pridruženi poremećaj hoda i govora. U dijagnostici koreje bitno je uzeti temeljitu anamnezu, obiteljsku anamnezu i napraviti detaljan fizikalni i neurološki status. Nadalje, treba napraviti dodatnu dijagnostičku obradu – genetičko testiranje pri sumnji na nasljedne bolesti, MR i ciljane laboratorijske pretrage.

Ključne riječi : koreja, poremećaj pokreta, hiperkineza, Huntingtonova bolest

## SUMMARY

Title : Choreiform hyperkinesias

Author : Ana Ćosić

Choreiform hyperkinesias include movement disorders characterized by hyperkinesia, i.e. excessive involuntary movements of different parts of the body, and chorea, i.e. fast, sudden and involuntary movements that are similar to dancing (from the Greek word for dance – choreia) which gradually affect the whole body. Such movements are caused by disorders of the basal ganglia and the cause can be various disorders that can be divided into hereditary and acquired disorders. Hereditary disorders that cause chorea include Huntington's disease, neuroacanthocytosis, benign hereditary chorea and Wilson's disease. Among the acquired diseases that clinically present with choreiform hyperkinesias are cerebrovascular diseases, metabolic disorders and autoimmune diseases. Hereditary disorders usually present with symptoms at an earlier age than acquired disorders. Furthermore, hereditary disorders have a chronic course, while chorea caused by acquired disorders has an acute course. Also, it should be said that chorea caused by acquired disorders is often reversible after the treatment of the underlying disease. On the other hand, chorea caused by hereditary disorders is mainly treated symptomatically with dopamine antagonists and other drugs. In addition to the symptoms of chorea, psychiatric disorders as well as cognitive function disorders often appear with the latter disorders. If chorea affects the whole body, then it is associated with gait disturbances and speech disorders. In the diagnosis of chorea, it is important to take a thorough history and make a detailed physical and neurological exam. Furthermore, it is necessary to do additional diagnostic investigations - genetic testing in case of suspected hereditary diseases, MRI and targeted laboratory tests.

Keywords : chorea, movement disorder, hyperkinesia, Huntington's disease



## 1 UVOD

Koreiformne hiperkineze označavaju skup poremećaja pokreta koji se klinički manifestiraju pretjeranim kretnjama i brzim, naglim, nevoljnim i nesuvislim pokretima koji mogu zahvatiti mišiće lica, trupa i udova, kao i cijelo tijelo.(1) Koreja nije čest simptom, a njezini uzroci mogu se podijeliti na nasljedne i stečene. Uzroci nasljedne koreje su Huntingtonova bolest, neuroakantocitoza, Wilsonova bolest i benigna hereditarna koreja. Uzroci stečene koreje su cerebrovaskularne bolesti, metaboličke bolesti (hiperglikemija, hipoglikemija, hipertireoza) i autoimune bolesti (Sydenhamova koreja, sistemski eritemski lupus). Senilna koreja može biti nasljedna ili stečena. Koreja može nastati i zbog primjene raznih lijekova. Svi navedeni uzroci dovode do poremećaja bazalnih ganglija i kao posljedica nastaje koreja. (2) Bitno je razlikovati uzrok koreje, jer se stečene koreje mogu liječiti liječenjem osnovne bolesti. (3). Izuzetak je Wilsonova bolest koja se, iako nasljedna, također može uspješno liječiti, ako se na vrijeme prepozna. (4). S druge strane nasljedne koreje čine heredodegenerativne bolesti za koje postoji simptomatsko, ali ne i etiološko liječenje.

(2)

## 2 HUNTINGTONOVA BOLEST

Huntingtonova bolest (HB) je jedna od najčešćih heredodegenerativnih bolesti(5) koja se očituje motoričkim, psihičkim i kognitivnim smetnjama. (6) Bolest je prvi opisao George Huntington 1872. godine i otuda naziv Huntingtonova bolest ili Huntingtonova koreja. HB se nasljeđuje autosomno dominantno i poznata je po potpunoj penetraciji. (7) Za HB je tipična anticipacija, tj. bolest se pojavljuje sve ranije u idućim generacijama unutar obitelji. (8) Prevalencija HB iznosi otprilike 5 na 100000 ljudi i pojavljuje se u svim etničkim skupinama. Simptomi se obično pojavljuju u odrasloj dobi, između 30 i 50 godine života, a nakon početka simptoma bolesnici preživljavaju 10 do 20 godina. (2)

### 2.1. Huntingtonova bolest – motorički simptomi

Podmukao početak bolesti prezentira se motoričkim ili intelektualnim simptomima. Motorički simptomi uključuju nevoljne pokrete, koreju, distoniju, nestabilan hod, bradikineziju, usporavanje očnih sakada, hiperrefleksiju. (1)

Koreja je definirana kao brzi, nagli, nevoljni, nesuvisli pokreti koji zahvaćaju trup, lice i udove. Koreja postupno napreduje i ometa svakodnevno funkcioniranje kao hodanje, govorenje, gutanje. (1) Nevoljni pokreti u početku zahvaćaju distalnu muskulaturu, a kasnije se postupno šire i zahvate proksimalnu i aksijalnu muskulaturu. (8) Nevoljni pokreti zahvaćaju i male mišiće lica i mišiće udova. Zahvaćanje malih mišića lica dovodi do kontrakcija tih mišića pa bolesnici često izgledaju kao da rade različite grimase, npr. podizanje obrva, treptanje, okretanje i saginjanje glave, plaženje jezika s pućenjem usana. (7) Mišićni tonus je u početku snižen, ali progresijom bolesti tonus postaje pojačan pa se može pojaviti rigidnost i tremor. Distonija se može očitovati

tortikolisom i rotacijom trupa. Ponekad se mogu pojaviti i cerebelarni simptomi kao nestabilnost hoda i hipometrija i hiperometrija. (7) Javljaju se i kortikobulbarni simptomi kao dizartrija i disfagija. Kasnije se tijekom bolesti može pojaviti hipokinezija i poteškoće u započinjanju pokreta. (7) Progresijom bolesti bolesnici postaju ovisni o drugim osobama i motorički simptomi se pogoršavaju pa nastaju česte komplikacije kao što su gušenje ili upala pluća.(8)

## 2.2. Huntingtonova bolest – psihički simptomi

30-77% oboljelih od HB ima psihičke simptome koji se mogu javiti i često se i javljaju prije motoričkih simptoma. (7) Vrlo često javlja se depresija, posebno u vrijeme kada bolesnici počinju ovisiti o drugim osobama. (6) Bolesnici imaju osjećaj krivnje, osjećaj straha i imaju sniženo samopouzdanje. (7) Također, čest psihički simptom je tjeskoba, a bolesnici su često uzrujani, nestrpljivi i impulzivni i to može dovesti do učestalih svađa i nasilnog ponašanja. Tijekom bolesti može se razviti opsesivno kompulzivni poremećaj. Ponekad je moguća seksualna disfunkcija. Na kraju bolesti pojavljuju se bezvoljnost i ravnodušnost, a moguće su i psihoze. Upravo zbog psihičkih simptoma samoubojstvo je jedan od vodećih uzroka smrti u oboljelih od HB. Stopa samoubojstva je 4-6 puta veća u bolesnika s HB u odnosu na opću populaciju.(6)

## 2.3. Huntingtonova bolest – kognitivni poremećaji

Kognitivni poremećaji mogu se pojaviti i prije motoričkih simptoma, a bolesnici imaju teškoće s izvršnim funkcijama kao organiziranje, planiranje i odlučivanje. Nadalje, kognitivne smetnje očituju se poremećajem pažnje i demencijom. (1) Također, bolesnici imaju teškoće s rješavanjem zadataka i ne mogu obavljati više zadataka odjednom.

Od ostalih simptoma HB mogu se javiti gubitak tjelesne težine, poremećaji sna i pretjerano znojenje zbog poremećaja autonomnog živčanog sustava. (7)

#### 2.4. Juvenilna HB

Juvenilna HB je vrsta HB koja se klinički manifestira prije 20-te godine. (7) Tipično, djeca imaju poteškoće u učenju i problematično ponašanje. Broj citozin-adenin-gvanin (CAG) ponavljanja veći je od 55 i što je veći broj CAG ponavljanja simptomi se pojavljuju u ranijoj dobi. (8) Najčešći simptomi juvenilne HB su psihijatrijski poremećaji, ataksija, epileptički napadaji, simptomi parkinsonizma, demencija, dizartrijska, disfagija, distonija (9), a koreja se može uočiti tek u drugom desetljeću. (8) Za razliku od odraslog oblika HB, epileptički napadaji su obilježje juvenilne HB. (8) Psihički simptomi se češće javljaju prije motoričkih simptoma, a najčešći psihički simptomi su apatija, depresija, psihoza, eng. *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) i tjeskoba. Apatija je bitan simptom jer se pogoršava napretkom bolesti i smanjuje suradljivost bolesnika. Simptomi parkinsonizma su hipokinezija, rigor, distonija i bradikinezija (9) Od ostalih simptoma juvenilne HB spominju se poremećaji sna, tikovi i svrbež. (10) Postoji i atipična varijanta HB koja se naziva Westphalova varijanta za koju je tipičan rigor i akinezija i rijetko se vidi koreja. Ta vrsta HB viđa se češće u juvenilnoj HB. (2) Zanimljivost juvenilne HB je da 75% slučajeva gen nasljeđuje od oca. (7)

## 2.5. Patofiziologija i neuropatologija HB

HB se nasljeđuje autosomno dominantno, a bolest nastaje zbog mutacije u huntingtin genu (HTT). (2) HTT se nalazi na p kraku 4. kromosoma (4p16.3) i taj gen kodira HTT protein koji je bitan u prometu proteina (*protein trafficking*), u prijenosu mjehurića (vezikula) i selektivnoj autofagiji. (1) Zbog mutacije nastaje mutirani HTT (mHTT) koji ometa normalnu funkciju HTT proteina i dovodi do agregacije i nakupljanja proteina i tako dovodi do neurodegeneracije. (8) mHTT na različite načine dovodi do smanjene funkcije i apoptoze neurona (1), mHTT uzrokuje agregaciju proteina, dovodi do promjena u aksonskom transportu, do poremećaja transkripcije i translacije (7), funkcije mitohondrija i dovodi do poremećaja u stvaranju sinapsi. (8) HB nastaje zbog ekspanzije trinukleotidnog CAG ponavljanja u mHTT. Zdrave osobe imaju 6-26 CAG ponavljanja. (1) Osobe koje imaju 27-35 CAG ponavljanja neće razviti bolest, ali zbog nestabilnosti CAG ponavljanja mogu prenijeti svojoj djeci alel u kojem će CAG ponavljanja biti veća od 35 pa djeca mogu imati HB. Ako postoji CAG ponavljanja 36-39 postoji rizik da će se razviti HB (11), a ako postoji više od 40 CAG ponavljanja, osoba će razviti HB. (8) Općenito, što je veći broj CAG ponavljanja bolest se ranije klinički manifestira (8), brži je napredak bolesti i težina bolesti. (1) HB je karakteristična po kompletnoj penetraciji i anticipaciji. Anticipacija označava pojavu u kojoj se naslijeđena bolest manifestira ranije u idućim generacijama (2) jer u svakoj idućoj generaciji postoji više CAG ponavljanja(1). Anticipacija je izraženija u osoba koje su naslijedile mHTT od oca zbog nestabilnosti CAG ponavljanja tijekom spermatogeneze. (2) Kompletna penetracija znači da će svaka osoba s naslijeđenim mutiranim alelom razviti simptome i znakove bolesti. (12) Zbog nakupljanja agregata mHTT dolazi do smanjene funkcije stanice i apoptoze pa kao posljedica toga nastaje teška atrofija zahvaćenih dijelova mozga. Najviše zahvaćena područja su korpus striatum (nukleus

kaudatus, putamen, nukleus accumbens, olfaktorni tuberkul), cerebralni korteks, mali mozak, hipotalamus, hipokampus, određene jezgre talamusa i moždano deblo. (1) Gubitak neurona u određenim regijama mozga dovodi do specifičnih simptoma. (8) U početku u korpusu striatumu dolazi do gubitka trnastih neurona (eng. *medium spiny neurons*) indirektnog puta zbog čega nastaje hiperkinezija, a kasnije dolazi do gubitka trnastih neurona direktnog puta koji uzrokuje hipokineziju. (7) Na hiperkineziju i hipokineziju utječe i promjena koncentracije dopamina u nigrostrijatalnom putu. Povećane koncentracije dopamina u početku bolesti pridonose hiperkineziji, tj. koreji, a snižene koncentracije dopamina u kasnijoj fazi bolesti pridonose hipokineziji. Nadalje, dopamin može biti izvor reaktivnih kisikovih spojeva koji mogu dovesti do pogrešnog savijanja i agregacije proteina, peroksidacije lipidnih membrana i izlaženja organela i na taj način do smrti stanica. (1) Gubitak tvari P koja se nalazi u trnastim neuronima u direktnom putu dovodi do distonije i akinezije. (8)

## 2.6. Dijagnoza HB

Dijagnoza HB postavlja se na temelju kliničke slike. Za dijagnozu su dovoljni motorički simptomi s ili bez psihičkih simptoma i s ili bez kognitivnih smetnji, iako se obično vide sve tri vrste simptoma. Dijagnozu je lakše postaviti ako postoji pozitivna obiteljska anamneza, tj. ako bolesnik zna da je jedan od roditelja imao HB. Ono što može otežati postavljanje dijagnoze HB je postojanje samo psihijatrijskih simptoma ili samo kognitivne poteškoće, tj. varijabilnost u kliničkoj slici. (8) Zlatni standard za dijagnozu HB (8) i potvrda HB je genetičko testiranje koje otkriva ekspanziju CAG ponavljanja. (13) Dijagnoza se postavlja ako se otkrije više od 36 CAG ponavljanja u HTT genu. (14) Ipak, prije genetičkog testiranja se rade osnovne pretrage kao laboratorijske

pretrage(8), neurološki pregled i anamneza i kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR). (14) Laboratorijske pretrage korisne su u diferencijalnoj dijagnozi u razlikovanju HB od ostalih bolesti koje nalikuju HB kao što su HDL (eng. *Huntington disease like*) bolesti, neuroakantocitoza i PKAN (eng. *pantothenate kinase associated neurodegeneration*). (8) Tijekom uzimanja neurološke anamneze bitno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu i pitati za pridružene simptome. Pri izvođenju neurološkog statusa mogu se otkriti nevoljni pokreti, hiperrefleksija, promjene u mišićnom tonusu, poremećaj hoda i promjene u mentalnom statusu. (14) U slučaju nejasne kliničke slike korisno je napraviti CT ili MR glave koji pokazuje atrofiju strijatuma, posebno nukleusa kaudatusa uz proširenje lateralnih ventrikula, a kasnije se može uočiti kortikalna i cerebelarna atrofija. (8) Atrofija sive i bijele tvari na MR-u može se uočiti godinama prije početka simptoma. (13) MR je korisna pretraga i u diferencijalnoj dijagnozi i na taj način može se razlikovati HB od spinocerebelarne ataksije i Wilsonove bolesti (WB). Za razliku od tih bolesti, MR nalaz isti je u HDL bolestima i neuroakantocitozi kao i u HB. (8) Postoji više skala koje se koriste za dijagnostiku HB prema kliničkoj slici. Najčešće korištene su *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS) skala i Shoulson-Fahn (S-F) skala sposobnosti. (7) UHDRS skala procjenjuje sastavnice kliničke slike, motoričku funkciju, kognitivnu funkciju, poremećaje ponašanja i funkcionalnost. Rezultat od 4 boda označava HB. (15) S-F skala procjenjuje koliko je bolesnik samostalan u svakodnevnim aktivnostima. Prema S-F skali postoji pet stadija bolesti, a peti stadij označava najveću ovisnost bolesnika o njegovatelju. (16) Prema zakonodavstvu nekih zemalja, može se napraviti prenatalna dijagnoza pomoću biopsije korionskih resica ili amniocenteze, uz pristanak roditelja. Biopsija korionskih resica izvodi se između 10. i 12. tjedna trudnoće, a amniocenteza se radi između 15. i 17. tjedna trudnoće. Nakon što se izoliraju stanice,

provodi se genetičko testiranje na HB. (8) Genetsko savjetovanje treba se obaviti prije genetičkog testiranja. (2)

## 2.7. Klasifikacija HB

Prema postojanju i težini motoričkih i kognitivnih promjena HB može se klasificirati u tri dijagnostičke kategorije. Prema tome postoji presimptomatska HB, prodromalna HB i manifestna HB. (17) U presimptomatskoj HB ne postoje znakovi ni simptomi HB pa nije potrebno simptomatsko liječenje. Ipak, u presimptomatskoj HB mogu se vidjeti strukturalne promjene mozga na MR-u. U prodromalnoj HB bolesnici počinju imati blage motoričke ili kognitivne smetnje. Također, mogu se pojaviti i promjene u ponašanju, bolesnici mogu imati apatiju i depresiju pa se može krenuti sa simptomatskim liječenjem. Promjene na MR-u su uočljive. Manifestna HB pokazuje tipične znakove i simptome HB i u ovom stadiju se svakako kreće s liječenjem. (8)

## 2.8. Diferencijalna dijagnoza

Budući da HB ima vrlo varijabilnu kliničku sliku postoji puno bolesti koje nalikuju na HB. Neke od tih bolesti su nasljedne, a ostale su stečene. Od stečenih bolesti uglavnom se radi o tardivnoj diskineziji, metaboličkim poremećajima, Sydenhamovoj koreji, diskineziji uzrokovanoj levodopom i cerebralnom lupusu. Od nasljednih bolesti najčešće se radi o HDL poremećajima, benignoj hereditarnoj koreji, neuroakantocitozi, WB, PKAN-u i spinocerebralnoj ataksiji tip 17. (8) Tardivna diskinezija se razlikuje od HB jer primarno zahvaća lice i iz anamneze se dobije podatak o uzimanju lijekova koji je mogu izazvati. (2) Metabolički poremećaji, kao tireotoksikoza, hipokalcemija, hipomagnezemija, hiponatremija, hipernatremija, hiperglikemija, hipoglikemija mogu



uzrokovati koreju, ali se mogu razlučiti od HB prema laboratorijskim nalazima. Diskinezija uzrokovana levodopom, Sydenhamova koreja i cerebralni lupus razlikuju se prema anamnezi od HB. Neuroakantocitoza se može razlikovati prema razmazu periferne krvi od HB (prisutni su akantociti), dok se u laboratorijskim pretragama nađe povišenje kreatin kinaze i jetrenih enzima. U bolesnika s PKAN-om elektroforeza otkrije patološke lipoproteine. (8) HDL bolesti razlikuju se prema genetičkom testiranju od HB. WB se razlikuje prema laboratorijskim nalazima bakra u serumu, urinu i ceruloplazmina te prema nalazu Kayser-Fleischerovog prstena rožnice. Benigna hereditarna koreja počinje u djetinjstvu, koreja nije progresivna i bolesnici nemaju demenciju, što ju čini različitom od HB. (2)

## 2.9. Komplikacije HB

Budući da HB zahvaća svaki dio tijela često dolazi do komplikacija. Do komplikacija dolazi najčešće zbog disfagije i depresije. Zbog toga su najčešće komplikacije i najčešći uzroci smrti aspiracijska pneumonija i samoubojstvo. 25% bolesnika pokuša napraviti samoubojstvo, a najveću sklonost aspiracijskoj pneumoniji imaju bolesnici s distonijom, bolesnici s disfagijom i bolesnici s akinezijom. Aspiracijska pneumonija je najčešći uzrok smrti u HB. Koreja velike amplitude može dovesti do ozljeđivanja pa mogu nastati frakture ili traume glave. Od ostalih komplikacija javlja se srčana bolest i infekcije. (8)

## 2.10. Liječenje HB

Zasada ne postoji etiološko liječenje HB. Koristi se simptomatsko liječenje i cilj takvog liječenja je kupirati simptome i povećati kvalitetu života. Osim liječenja motoričkih simptoma, bitno je liječiti i psihičke simptome jer oni jako utječu na suradljivost bolesnika pa tako i na prognozu bolesti. Za liječenje koreje koriste se dopaminski antagonisti. Tetrabenazin reverzibilno inhibira monoaminski transporter tip 2 i na taj način smanjuje koncentraciju dopamina. Glavna mjesta djelovanja tetrabenazina su putamen, nukleus kaudatus i nukleus akumbens. (8) Nuspojave tetrabenazina su depresija, umor, akatizija, insomnija, rigor i stoga je kontraindiciran u bolesnika s depresijom zbog mogućeg pogoršanja depresije i samoubojstva. (18) Na sličan način djeluje i haloperidol koji smanjuje koncentraciju dopamina i također je lijek izbora u simptomatskom liječenju koreje. Postoji i novi lijek protiv koreje, deutetrabenazin koji selektivno inhibira vezikularne monoaminske transportere 2 (VMAT2). (2) Nadalje, u liječenju koreje koriste se atipični neuroleptici kao što je kvetiapin koji se može koristiti i u liječenju psihoze. Atipični neuroleptici su lijek izbora za koreju i ako bolesnici imaju poremećaje ponašanja. (2) Za simptome parkinsonizma koriste se dopaminski agonisti kao levodopa, a u liječenju se svakako preporučuje fizioterapija. (8) Psihijatrijski poremećaji poput depresije, psihoze i agresivnog ponašanja liječe se selektivnim inhibitorima ponovnog unosa serotonina i tricikličkim antidepresivima.

U liječenju HB bitnu ulogu ima suportivna terapija koja uključuje nutritivnu potporu, njegu i emocionalnu potporu. (8)

### 3 NEUROAKANTOCITOZA

Neuroakantocitoza označava skupinu nasljednih bolesti koje obilježavaju poremećaji pokreta i pogrešno oblikovani eritrociti koji se nazivaju akantociti. Bolesti koje uključuje neuroakantocitoza su koreja akantocitoza, McLeodov sindrom, HDL 2 poremećaj i PKAN (Hallervorden-Spatzova bolest). (19) Glavna dva sindroma unutar neuroakantocitoze su McLeodov sindrom i koreja akantocitoza. (20)

#### 3.1. Koreja akantocitoza (KA)

Koreja akantocitoza najčešća je vrsta neuroakantocitoze koja je uzrokovana mutacijom gena VPS13A (eng. *vacuolar protein sorting-associated protein 13A*) koji kodira protein korein. (21) KA nasljeđuje se autosomno recesivno i procjenjuje se da postoji 500-1000 oboljelih u svijetu. (22) KA očituje se motoričkim simptomima kao koreja, orofacijalnolingvalna diskinezija i epileptički napadaji i kognitivnim poteškoćama, psihijatrijskim poremećajima i neuromuskularnim bolestima. (21)

##### 3.1.1. Patofiziologija KA

Korein je protein koji se nalazi u eritrocitima i u moždanom tkivu. Zbog mutacije u VPS13A ne nastaje korein ili se mijenja njegova ekspresija pa se ne može otkriti na Western blotu što je bitno za dijagnozu KA. (21)

##### 3.1.2. Neuropatologija KA

Zbog gubitka neurona vidi se bilateralna atrofija nukleusa kaudatusa, putamena i globusa palidusa. (22) Nadalje, dolazi do hiperplazije glija stanica u nukleusu kaudatusu, putamenu, globusu palidusu i supstanciji nigri. (21) Gubitak neurona u supstanciji nigri vjerojatno je povezan s nastankom simptoma parkinsonizma. Razlika

od HB je da nema atrofije u cerebralnom korteksu. Ponekad se vidi gubitak stanica prednjih rogova u kralježničnoj moždini što je povezano s neurogenom mišićnom atrofijom. (22)

### 3.1.3. Klinička slika KA

Simptomi KA obično se pojavljuju oko 30. godine života, a bolest traje oko 20 godina. Najčešće se očituje korejom udova uz zabacivanje ruke, slijeganje ramenima i pokretima zdjelice. Nadalje, nastaju jaki grčevi trupa, a zbog nestabilnosti hoda često dolazi do padova. Tipična obilježja KA su nevoljni pokreti koji zahvaćaju lice, usta, jezik, ždrijelo i grkljan, tj. orofaciolingvalna diskinezija. U 2/3 bolesnika javljaju se glasovni tikovi kao uzdisanje, zviždanje, puhanje, sisanje itd. Bolesnici često grizu usnice i jezik i može doći do ozljeda. U kasnijem tijeku bolesti može doći do simptoma parkinsonizma kao što su povećani mišićni tonus, bradikinezija, tremor u mirovanju i mikrografija. Kao i u HB, javljaju se dizartrija i disfagija. Zbog orofaciolingvalne diskinezije nastaju pokreti jezika kojima se izbacuje hrana i posljedica toga je smanjen unos hrane i gubitak na težini. KA očituje se korejom koja zahvaća udove, distonijom lica i jezika zbog koje nastaje dizartrija i disfagija, simptomima parkinsonizma i neuropatijom. Bolesnici često imaju epileptičke napadaje i progresivnu miopatiju koja se očituje slabljenjem distalnih mišića. Epileptički napadaji pojavljuju se u polovice bolesnika i očituju se kao grand mal napadaji, a epileptičko žarište je u temporalnom režnju. Zbog aksonalne neuropatije u neurološkom statusu otkrije se gubitak dubokih tetivnih refleksa, a uz to je moguć i smanjen osjet vibracije. Uz motoričke simptome, dolazi do poremećaja ponašanja i kognitivnih poteškoća kao gubitak socijalne inhibicije i poremećaj izvršnih funkcija. Poremećaji ponašanja mogu se očitovati kao apatija, iritabilnost, depresija, bradifrenija, emocionalna nestabilnost i opsesivno-kompulzivni poremećaj. (22)

#### 3.1.4. Dijagnoza KA

Dijagnoza KA postavlja se na temelju kliničke slike, nalazu na Western blotu, tipičnih obilježja na MR-u i biopsiji mišića. Western blot pokazuje snižene vrijednosti koreina. Na MR-u se vidi atrofija nukleusa kaudatusa s proširenjem prednjih rogova u lateralnim ventrikulima i skleroza i atrofija hipokampusa. Na razmazu periferne krvi mogu se uočiti akantociti u 5-50 % bolesnika. U serumu se otkrije povišena koncentracija kreatin kinaze, a ponekad i povišena koncentracija LDH, AST i ALT. Biopsijom mišića otkriju se atrofirana mišićna vlakna. Genetičko testiranje je potvrda bolesti koja otkriva mutaciju gena VPS13A. (22)

#### 3.1.5. Liječenje KA

Za liječenje epileptičkih napadaja koriste se antiepileptici - levetiracetam, fenitoin, valproat, a za psihijatrijske simptome koriste se antidepresivi i antipsihotici. Koreja se liječi tetrabenazinom.

U liječenju orofaciolingvalne distonije koristi se botulinum toksin, a uz to je preporučena pomoć pri jedenju. Za distoniju jezika preporuča se stavljanje mehaničkog sredstva u usta da bi se osigurala zaštita jezika. (22)

### 3.2. HDL poremećaji

HDL poremećaji su nasljedni poremećaji koji nalikuju HB, ali te bolesti nisu povezane s CAG ponavljanjem. Postoje HDL1, HDL2 i HDL3 poremećaji i HDL1 i HDL2 se nasljeđuju autosomno dominantno, a HDL3 autosomno recesivno.

HDL 2 je rijetka neurodegenerativna bolest sa sličnom kliničkom slikom HB. (23) Prevalencija je otprilike 1% u bolesnika za koje se sumnja da imaju HB. (19) Bolesnici su afričkog porijekla. (8) Etiologija bolesti povezuje se s ekspanzijom CTG/CAG u junktofilin genu (JPH3) koji kodira JPH3 protein. Postojanje ponavljanja od 66 do 78 smatra se patološkim i ključnim za manifestaciju bolesti. Simptomi bolesti počinju u srednjem dijelu života, a uključuju progresivnu trijadu poremećaja pokreta, emocionalnih i kognitivnih poteškoća. Slično kao i u HB, što je veći broj ponavljanja ranije se pojavljuju simptomi. HDL2 očituje se korejom koja uzrokuje poremećaj hoda, govora i gutanja. Nadalje, uz depresiju i demenciju javljaju se promjene osobnosti kao apatija i iritabilnost. (19) Unatoč velikoj kliničkoj i radiološkoj sličnosti s HB postoji razlika na MR – uz atrofiju strijatuma i korteksa vidi se manji volumen talamusa u bolesnika s HDL2. Također, cerebelum i moždano deblo nisu zahvaćeni. Na razmazu periferne krvi u manjine bolesnika mogu se uočiti akantociti. Genetičko testiranje je potvrda bolesti. Bolest traje 10 do 20 godina. (23)

### 3.3. McLeodov sindrom (McLS)

McLeodov sindrom (McLS) je izuzetno rijetka X vezana bolest koja zahvaća živčani i krvotvorni sustav. Bolest nastaje zbog mutacije na XK genu koji se nalazi na X kromosomu tako da je velika većina bolesnika muškog spola. Ponekad, zbog inaktivacije jednog X kromosoma koji je bez mutacije, ženske nositeljice mogu razviti kliničke simptome jer ostaje aktiviran X kromosom koji nosi mutaciju XK gena. (20) McLS klinički se očituje motoričkim, kognitivnim i psihijatrijskim poremećajima, a uz to se pojavljuju srčana bolest i periferna neuropatija. Iako bolest dosta podsjeća na HB, postoje razlike kao akantociti na perifernom krvnom razmazu, hemoliza i gubitak ekspresije Kell antigena na eritrocitima, tj. McL fenotip. (8) Procjenjuje se da je prevalencija bolesti 1:10000000. (20)

Simptomi se pojavljuju obično prije 40. godine. (24) Motorički poremećaji očituju se korejom koja može zahvatiti sve dijelove tijela, nevoljnim kontrakcijama lica, ispuštanjem različitih glasova. Bolesnici obično imaju dizatriju i disfagiju koja može dovesti do komplikacija kao aspiracijska upala pluća. Distonija i simptomi parkinsonizma su obilježja kasnijeg dijela bolesti. U 40% bolesnika pojavljuje se epilepsija koja se očituje generaliziranim epileptičkim napadajima. Neuromuskularni poremećaji očituju se oslabljenim tetivnim refleksima i senzornom i motornom polineuropatijom zbog koje nastaje atrofija i slabost mišića. Treba spomenuti da neuropatija može biti i supklinička. (20)

Poremećaji ponašanja najčešće se vide kao promjene osobnosti, depresija, tjeskoba, iritabilnost, psihoze i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Kognitivne poteškoće očituju se kao poremećaj izvršnih funkcija i poremećaj figurativnog i verbalnog pamćenja. McLS poseban je po tome što bolesnici često imaju srčane tegobe; često se razvija

dilatacijska kardiomiopatija, a uz nju maligne aritmije kao ventrikularna tahikardija. U bolesnika postoji asimptomatska hemoliza i vjerojatno zbog toga nastaje hepatosplenomegalija u polovice bolesnika. (20)

Rijetko žene mogu razviti koreju i u kasnijoj dobi kognitivne teškoće. (24)

Dijagnoza McLS postavlja se na temelju kliničkih, laboratorijskih i radioloških nalaza, a bolest se potvrđuje genetičkim testiranjem. U odraslih muškaraca koji imaju tipičnu kliničku trijadu simptoma kao u HB, isprva se posumnja na HB i u nastojanju da se potvrdi HB radi se genetičko testiranje. Ako je nalaz genetičkog testiranja negativan, potrebno je napraviti druge pretrage kojima se otkrivaju druge bolesti koje nalikuju HB. Bolesnika treba detaljno ispitati obiteljsku anamnezu i posebno ispitati boluju li muški članovi od neke bolesti. (20) Laboratorijski nalazi pokazuju usporenu sedimentaciju eritrocita i povišene vrijednosti kreatin kinaze (24), a ponekad i povišene vrijednosti ALT, AST i LDH. (20) Na razmazu periferne krvi uoče se akantociti. (25) Imunohematološki se monoklonalnim antitijelima potvrđuje gubitak ekspresije antigena Kx na eritrocitima i smanjena ekspresija Kell antigena što je patognomonično za McL fenotip. (24) Na MR-u se uočava atrofija nukleusa kaudatusa i proširenje prednjih rogova lateralnih ventrikula. (8) Genetičkim testiranjem se otkriva mutacija na XK genu. (20)

Liječenje McLS je simptomatsko. Koreja se liječi lijekovima koji smanjuju koncentraciju dopamina kao tetrabenazin. Epileptički napadaji liječe se antikonvulzivnim lijekovima. Bitno je prepoznati i liječiti srčanu bolest zbog opasnosti od iznenadne srčane smrti. Dilatacijska kardiomiopatija liječi se transplantacijom srca, a aritmije se liječe kardioverzijom (20) jer su one čest uzrok smrti. (19) Treba izbjegavati heterologe transfuzije krvi jer može nastati transfuzijska reakcija. (24)



### 3.4. PKAN (eng. *Pantothenate kinase associated neurodegeneration*)

#### Hallervorden-Spatzova bolest

PKAN je rijetka neurodegenerativna bolest u kojoj se željezo nakuplja u bazalnim ganglijima u mozgu i zbog toga dolazi do poremećaja pokreta i demencije. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, a prevalencija bolesti je 1-9 na 1 000 000. Simptomi se obično razvijaju u djetinjstvu, između 7 i 15 godine života. (26)

#### 3.4.1. Etiologija i patofiziologija PKAN

Postoji više mutacija koje mogu uzrokovati bolest, ali najčešća mutacija je mutacija na PANK2 genu koja dovodi do poremećaja u metabolizmu koenzima A što dovodi do nedostatka enzima pantoten kinaze i vjerojatno se zbog toga nakuplja cistein i spojevi s cisteinom u bazalnim ganglijima. Posljedica toga je kelacija željeza u bazalnim ganglijima i nastanak slobodnih radikala. Zbog nakupljanja željeza dolazi do promjene boje u globusu palidusu i substanciji nigri i te jezgre postaju smeđe obojene. Nadalje, dolazi do smanjenja nukleusa kaudatusa, substancije nigre i tegmentuma, a u uznapredovalom stadiju bolesti i do generalizirane atrofije mozga. (26)

#### 3.4.2. Klinička slika PKAN

Klinička obilježja PKAN-a su ekstrapiramidni simptomi kao distonija, rigidnost, simptomi parkinsonizma, tremor, koreoatetozna. Uz njih se pojavljuju dizartrija i disfagija, poremećaj hoda, gubitak kretanja i epileptički napadaji. (26) Postoje i psihijatrijski poremećaji kao depresija, impulzivnost, psihoze i opsesivno-kompulzivni poremećaj (19), a demencija se javlja u gotovo svih bolesnika. (26) Pojavljuju se oftalmološki simptomi zbog degeneracije mrežnice i optičke atrofije. U bolesnika postoji i prekomjerna sijaloreja. (18) Iako se bolest klinički manifestira uglavnom

između 7. i 15. godine, u 25% bolesnika bolest se razvija kasnije, u dvadesetim godinama i ima atipične simptome kao spastičnost, psihijatrijski poremećaji i poremećaj govora. (26)

#### 3.4.3. Dijagnoza PKAN-a

Dijagnoza PKAN-a postavlja se klinički u bolesnika s ekstrapiramidnim simptomima, gubitkom kretanja i na temelju MR nalaza. (19) MR pokazuje karakterističan znak za PKAN koji se naziva „tigrove oči“, a koji predstavlja nakupljanje željeza u oba globusa palidusa, substanciji nigri (pars reticularis) i u nukleusu ruber. Ti dijelovi mozga djeluju hiperintenzivno, a okolno tkivo djeluje hipointenzivno na T2W snimkama. U uznapredovalom stadiju bolesti MR pokazuje atrofiju cerebralnoga korteksa. (26) Genetičko testiranje potvrđuje bolest. (19)

#### 3.4.4. Liječenje PKAN-a

PKAN se liječi simptomatski. U liječenju tremora, rigidnosti i spastičnosti koriste se dopaminski agonisti. Za spazme, ukočenost i distoniju može se koristiti baklofen koji se može primijeniti intratekalno ili oralno. U smanjenju koreoatetoze koriste se benzodiazepini. Za smanjenje prekomjernog slinjenja može se koristiti metokopolamin bromid. Demencija ne odgovara na liječenje. (26)

## 4 KOREA UZROKOVANA CEREBROVASKULARNIM POREMEĆAJIMA

Kao posljedica cerebrovaskularnih poremećaja koji zahvaćaju bazalne ganglije, talamus ili njihove neuronske mreže mogu se razviti poremećaji pokreta koji mogu biti hiperkinetski ili hipokinetski. Hiperkinetski poremećaji pokreta najčešće se očituju hemikorejom-hemibalizmom, tremorom, mioklonizmima, distonijom, asteriksisom i stereotipnim pokretima tijela. Moždani udari (MU) koji uzrokuju poremećaje pokreta mogu biti etiološki ishemijski ili hemoragijski. Poremećaji pokreta mogu se pojaviti odmah nakon cerebrovaskularnog infarkta ili se razviju kasnije, a javljaju se u 1-4% MU. (27)

### 4.1. Patofiziologija vaskularne koreje

Poremećaji pokreta uzrokovani cerebrovaskularnim poremećajima mogu se razviti zbog lezije u korteksu ili u supkortikalnom tkivu. Najčešće su zahvaćeni parijetalni i frontalni režanj (28), a mogu postojati lezije u primarnoj motornoj kori, pomoćnoj motornoj kori ili u premotornom području. (27) Ipak, tri puta češće se pojavljuju u lezijama u supkortikalnom tkivu kao u bazalnim ganglijima i talamusu. (27) Još uvijek nije poznat točan patofiziološki mehanizam kojim nastaju poremećaji pokreta zbog lezije u bazalnim ganglijima, ali pretpostavlja se da nastaju zbog smanjene aktivnosti indirektnog puta u bazalnim ganglijima ili zbog deaferentacije u talamusu. (28) S druge strane, lezije u korteksu također mogu uzrokovati poremećaje pokreta, a pretpostavlja se da nastaju zbog oštećenja hiperdirektnog puta (28) koji čine neuroni koji izravno povezuju cerebralni korteks i suptalamičku jezgru. (29) Zbog smanjenog stimulusa iz korteksa smanjena je funkcija suptalamičke jezgre i kao posljedica toga nastaje dezinhibicija u talamusu i na taj način oštećenje u direktnom i indirektnom putu u bazalnim ganglijima. (28)

#### 4.2. Klinička slika, dijagnostika i liječenje vaskularne koreje

Poremećaji pokreta nakon cerebrovaskularnih inzulta javljaju se češće nakon ishemijskog MU, nego nakon hemoragijskog MU. Ne postoji povezanost između određene vrste poremećaja pokreta i lezije u određenom dijelu mozga, tj. određena vrsta poremećaja pokreta može nastati zbog oštećenja u različitim dijelova mozga. Najčešći poremećaji pokreta su koreja, tj. hemikoreja i distonija. Hemikoreja je unilateralna koreja koja se očituje brzim nevoljnim pokretima koji zahvaćaju cijelo tijelo, ali pretežno distalne dijelove. (27) Hemibalizam je poremećaj pokreta koji se očituje korejom proksimalnih dijelova udova, a nastaje zbog infarkta suptalamičke jezgre (18) ili zbog infarkta u talamusu ili nukleusu lentiformisu. (27) Hemikoreja-hemibalizam očituje se kontralateralno od lezije i hemikoreja se pojavljuje unutar par dana od MU, a hemibalizam odmah s početkom MU. Većina slučajeva hemibalizma se spontano poboljša. (27) MU dijagnosticira se pomoću CT-a (28) i na taj način se otkrije uzrok sekundarne koreje. (28) Budući da je ovaj tip koreje nastao zbog cerebrovaskularnog poremećaja mora se liječiti osnovna bolest (28), ili trombolizom ili endovaskularnom trombektomijom. (18) Po potrebi hemibalizam se može liječiti tipičnim i atipičnim neurolepticima. Od tipičnih neuroleptika koriste se haloperidol, pimozid, perfenazin, a od atipičnih neuroleptika koriste se olanzapin, kvetiapin i drugi. Može se koristiti i tetrabenazin. (27)

## 5 KOREJA UZROKOVANA METABOLIČKIM POREMEĆAJIMA

Iako rijetko, nekad i metabolički poremećaji mogu uzrokovati koreju, a među najčešćim poremećajima su hiperglikemija, hipoglikemija i hipertireoza.

### 5.1. Hiperglikemija

Koreja uslijed hiperglikemije očituje se kao hemikoreja, tj. zahvaća samo jednu polovicu tijela, a nastaje zbog dijabetičke hiperglikemije koja može ili ne mora biti povezana s ketozom, ali obično se radi o neketotičnoj hiperglikemiji. (30) Obično se pojavljuje u starijih bolesnika koji dugo boluju od dijabetesa mellitusa tip II (31), a češće se pojavljuje u žena i u bolesnika s loše reguliranim vrijednostima glukoze u krvi. (32) Još uvijek je nejasan patofiziološki slijed zbog kojeg nastaje koreja, a pretpostavlja se da kao posljedica hiperglikemije nastaje promjena u metabolizmu gama aminomaslačne kiseline i da mogu nastati osmotske promjene, ishemija, kalcifikacije i petehijalna krvarenja. (33) Na mozgu se mogu naći područja kroničnog infarkta, točkaste kalcifikacije, edem aksona i astrocitoza. (30) Koreja uzrokovana hiperglikemijom je asimetrična ili unilateralna (32) i može zahvatiti bilo koji dio tijela, ali najčešće se vide nevoljni pokreti ruku i nogu. (34) U laboratorijskim nalazima se otkriju visoke koncentracije glukoze u krvi. (32) Na CT-u i MR-u može se pronaći hiperintenzitet bazalnih ganglija s kontralateralne strane u odnosu na zahvaćenu stranu tijela. (30) Budući da je koreja vrlo rijetka komplikacija hiperglikemije (32) na nju treba posumnjati ako bolesnik dobije novonastalu koreju uz negativnu obiteljsku anamnezu. (33) Hiperglikemija se liječi primjenom inzulina intravenski uz pažljivo nadziranje elektrolita (32), a koreja se može liječiti haloperidolom, olanzapinom ili tetrabenazinom. (33) Koreja se povlači nakon liječenja i ova vrsta koreje ima dobru

prognozu zbog učinkovitog liječenja primarne bolesti. (32) U 85% bolesnika koreja se povlači unutar prvih mjesec dana. (33)

## 5.2. Hipoglikemija

Uzrok koreje može biti i hipoglikemija koja može biti jatrogenog uzroka, tj. nastane nakon liječenja hiperglikemije. (31) Ipak, koreja se može javiti i uz hipoglikemiju kojoj nije prethodila hiperglikemija. Koreja uz hipoglikemiju može biti bilateralna ili unilateralna. (30)

## 5.3. Hipertireoza

Hipertireoza se rijetko može očitovati korejom koja nestane nakon liječenja hipertireoze. Radi se o hipertireozu koja je povezana s Gravesovom bolesti. Nije poznat način na koji nastane koreja, a jedna od pretpostavki je poremećaj više neurotransmiterskih sustava i povećana osjetljivost dopaminskih receptora u bazalnim ganglijima. (30)

## 6 KOREJA UZROKOVANA AUTOIMUNIM BOLESTIMA

### 6.1. Sydenhamova koreja

Sydenhamova koreja (SK) ili ples Sv. Vida je poremećaj pokreta koji se javlja u sklopu reumatske vrućice nakon infekcije beta hemolitičkim streptokokom grupe A, tj. bakterijom *Streptococcus pyogenes*. (35) SK je najčešći stečeni uzrok koreje u djece. (30)

#### 6.1.1. Etiologija i patofiziologija SK

SK je rijetka bolest u razvijenim državama zbog učestale primjene antibiotika, ali je još uvijek relativno česta u zemljama u razvoju zbog slabog liječenja streptokoknog faringitisa. (35) Također, nastanku reumatske vrućice pogoduju loši životni uvjeti kao prenapučenost i loši higijenskih uvjeti. (35) U 2-19% slučajeva reumatske vrućice pojavljuje se SK. (36) SK je autoimuna bolest koja nastaje zbog mimikrije između neurona bazalnih ganglija i antigena na bakteriji *Streptococcus pyogenes*. (35) Uslijed infekcije *Streptococcusom pyogenesom* imunosni sustav stvara protutijela na bakteriju i dolazi do križne reakcije u kojoj protutijela napadaju neurone bazalnih ganglija i uzrokuju njihovo oštećenje i smrt, a kao posljedica toga nastaju poremećaji pokreta. (35)

Simptomi SK se najčešće razviju šest do osam tjedana nakon streptokoknog faringitisa (35) iako se mogu razviti i do osam mjeseci nakon faringitisa. (30) Bolesnici koji imaju SK su uglavnom djeca od 5 do 15 godine (37), a bolest se češće javlja u djevojčica, nego u dječaka, a omjer je 3:1 (35). SK se može pojaviti i u odraslih ljudi, ali je to najčešće posljedica već preboljene reumatske vrućice i SK u djetinjstvu. (35) Koreja se može pojaviti i u trudnoći, a onda se naziva chorea gravidarum. U 75% žena koje su preboljele SK u djetinjstvu u trudnoći razvijaju koreju (30), a koreja zahvaća jednu

stranu tijela. (35) Simptomi koreje se javljaju nakon prvog trimestra trudnoće, a povlače se nakon poroda. (30) Nadalje, u žena koje su imale koreju u trudnoći i kasnije u životu koriste oralnu kontracepciju koje sadrže estrogen također se može razviti koreja. Koreja se u trudnoći (kao i u žena koje uzimaju oralnu kontracepciju) pojavljuje zbog povišenih koncentracija estrogena koji povisuju otpuštanje dopamina u mozgu. (30)

#### 6.1.2. Klinička slika SK

Šest do osam tjedana nakon streptokoknog faringitisa pojavljuju se simptomi reumatske vrućice kao bolovi u zglobovima, vrućica, umor i zaduha (zbog karditisa), SK i poremećaji ponašanja. (38) Puno rjeđe se pojavljuju kožne bolesti kao erythema marginatum i supkutani čvorići koji se pojavljuju u manje od 1% slučajeva. (39) SK označava poremećaj pokreta koji nastaju kao komplikacija poststreptokokne infekcije, a ona zapravo predstavlja više vrsta poremećaja pokreta. Najčešći poremećaj pokreta je koreja koja se manifestira nevoljnim pokretima, smanjenim tonusom i mišićnom slabosti. (35) Koreja je bilateralna i zahvaća sva četiri uda (35) iako se u 20% bolesnika prezentira s hemikorejom. (3) U gotovo svih bolesnika koreja se povlači, ali simptomi mogu trajati do dvije godine nakon reumatske vrućice. Od ostalih motoričkih simptoma pojavljuju se nestabilnost hoda, smanjena sposobnost pisanja, vokalni tikovi i dizartrija. (35) Od ostalih simptoma bolesnici imaju poremećaje ponašanja, čak 70% bolesnika ima opsesivno kompulzivni poremećaj, a 45% bolesnika ima ADHD (poremećaj pažnje uz hiperaktivnost). (35) Bolesnici mogu imati i poremećaj izvršnih funkcija kao i anksioznost, emocionalnu nestabilnost i iritabilnost. (37) Psihijatrijskim i kognitivnim poremećajima prethodi koreja. (3)



### 6.1.3. Dijagnoza SK

Na reumatsku vrućicu treba posumnjati ako bolesnik ima bolove u zglobovima, simptome zatajenja srca i koreju uz anamnestički podatak nedavnog preboljenja akutnog faringitisa koji se potvrđuje serološki. Potrebno je napraviti laboratorijske pretrage kao kompletnu krvnu sliku (KKS), biokemijske pretrage (glukoza, elektroliti, urea, kreatinin, albumini), vitamin B12, jetrene enzime i TSH. Potrebno je izvaditi i upalne parametre kao CRP i procijeniti sedimentaciju eritrocita koji pomažu u postavljanju Jonesovih kriterija. (35) U dijagnozi reumatske vrućice koriste se Jonesovi kriteriji koji se dijele u velike kriterije i male kriterije. Veliki kriteriji uključuju karditis, artritis, koreju, erythema marginatum i supkutane nodule. Mali kriteriji uključuju poliartralgiiju, vrućicu  $> 38,5$ , sedimentacija eritrocita  $\geq 60$  mm po satu ili CRP  $\geq 3,0$  mg/dL, produljeni PR interval i monoartralgiiju. Dijagnoza reumatske vrućice postavlja se ako bolesnik ima ili dva velika kriterija ili jedan veliki kriterij i dva mala kriterija. (38) U dokazivanju preboljene streptokokne infekcije bitna je serološka potvrda, tj. nađu se anti-DNA protutijela. Treba znati da se uglavnom ne mogu dokazati antistreptolizinska protutijela zbog dugog razmaka između akutne infekcije i reumatske vrućice. (3) MR i CT u većine slučajeva ne pokazuju ništa patološko, iako se ponekad može naći hiperintenzitet bazalnih ganglija koji je reverzibilan. PET i SPECT pretrage pokazuju pretjerani metabolizam i hiperperfuziju bazalnih ganglija što je zanimljivo jer se inače koreja prikazuje s hipometabolizmom. (35) Bolesnicima s reumatskom vrućicom uvijek treba napraviti elektrokardiografiju i ultrazvuk srca jer najčešće imaju karditis i valvularne poremećaje srca.

#### 6.1.4. Liječenje SK

Najbitnije u sprječavanju nastanka reumatske vrućice je adekvatno liječenje streptokokne infekcije koja se liječi penicilinom. (35) Kada reumatska vrućica nastane ona se mora liječiti s tim da su ciljevi u liječenju reumatske vrućice smanjenje simptoma, smanjenje oštećenja srčanih zalistaka i eradikacija streptokokne infekcije. (39) U liječenju SK i reumatske vrućice koriste se antibiotici, simptomatsko liječenje i imunomodulatorno liječenje. (37) Da bi se smanjio rizik neuroloških i srčanih bolesti u budućnosti primjenjuje se antibiotska profilaksa. Antibiotska profilaksa se primjenjuje do 21 godine života, ali unatoč primjeni antibiotske profilakse do 50% bolesnika ima ponovne epizode koreje. (35) Kao antibiotska profilaksa koristi se benzatin benzilpenicilin G, a primjenjuje se intramuskularno svaka četiri tjedna. (39) U slučaju alergije na penicilin koriste se makrolidski antibiotici kao eritromicin koji se uzima oralno svaki dan dvaput. (39) U simptomatskom liječenju koreje koriste se antiepileptici ili dopaminski antagonisti. Od antiepileptika se koristi valproična kiselina, a ako je ta terapija neuspješna može se koristiti karbamazepin. (39) Od dopaminskih antagonista koriste se tetrabenazin, risperidon (35), a mogu se koristiti i haloperidol i pimozid. (37) U liječenju koreje preferira se primjena antiepileptika zbog mogućih nuspojava dopaminskih antagonista (ekstrapiramidni simptomi). (37) Simptomatsko liječenje koreje koristi se dodatno dva do četiri tjedna nakon prestanka koreje. (39). Nadalje, budući da je SK autoimuna bolest koreja se može liječiti i imunosupresivnom terapijom kao kortikosteroidima (35), ali se to uglavnom koristi u slučaju neuspješnog liječenja s antiepilepticima ili dopaminskim antagonistima ili ako je koreja jako teška. (39) Može se primjeniti metilprednizolon intravenski, deflazakort peroralno ili prednizon peroralno. (37) Od drugog imunomodulatornog liječenja može se koristiti plazmafereza ili primjena intravenskih imunoglobulina, a oni se koriste u slučaju neuspjeha

kortikosteroidne i simptomatske terapije. Intravenski imunoglobulini i plazmafereza se koriste jer postoje protutijela koja napadaju stanice bazalnih ganglija. (37) Simptomi SK obično traju 12 do 15 tjedana i u većine bolesnika dolazi do potpunog oporavka, iako se povremeno mogu pojaviti simptomi koreje do dvije godine nakon reumatske vrućice. Rizični čimbenici za ponovnu pojavu SK su neredovite primjene antibiotika, neuspjeh u postizanju remisije unutar šest mjeseci i trajanje simptoma dulje od godine dana.(37) Većina relapsa nastaje zbog ponovnih streptokoknih infekcija i zbog toga je bitno provoditi redovitu antibiotsku profilaksu. (37)

## 6.2. Sistemski eritemski lupus (SLE)

SLE je kronična autoimuna bolest koja može zahvatiti bilo koji organski sustav. (40) Rijetki simptomi SLE-a su poremećaji pokreta. Od poremećaja pokreta najčešća je koreja koja se pojavljuje u 1-2% bolesnika sa SLE-om. (3) Koreja u SLE-u povezana je s postojanjem antifosfolipidnih protutijela koji mogu uzrokovati trombozu. (41) U 90% slučajeva bolesnice s korejom i SLE-om su žene, a simptomi počinju između 15-te i 26-te godine života. Rizični čimbenici za nastanak koreje su korištenje oralne kontracepcije i trudnoća. Koreja se u 55% slučajeva manifestira kao hemikoreja, a u 2/3 slučajeva postoji samo jedna epizoda koreje, a u 1/3 slučajeva postoje relapsi. (3) Nije jasan mehanizam zbog kojeg nastaje koreja, ali budući da 25% do 90% bolesnika ima antifosfolipidna protutijela (3), tj. da 30% bolesnika ima NMDAR protutijela (42) moguće je da postoji poveznica između koreje i antifosfolipidnih i NMDAR protutijela. (3) Na PET pretragi se uočava povećani metabolizam u kontralateralnom strijatumu. Koreja u sklopu SLE-a može se liječiti tetrabenazinom, valproičnom kiselinom, karbamazepinom ili neurolepticima, a teži slučajevi koreje ili koreja s drugim

simptomima SLE-a liječi se kortikosteroidima ili intravenskim imunoglobulinima ili plazmaferezom ili ciklofosfamidom. Ako bolesnici sa SLE-om imaju antifosfolipidni sindrom moraju uzimati i antikoagulantnu terapiju kao profilaksu za trombozu. (3)

## 7 KOREJA UZROKOVANA NASLJEDNIM BOLESTIMA

### 7.1. Wilsonova bolest (WB)

WB je rijetka nasljedna bolest zbog koje nastaju neurološki poremećaji i disfunkcija jetre i zbog toga se bolest naziva hepatolentikularna degeneracija. WB se nasljeđuje autosomno recesivno, a nastaje zbog mutacije u ATP7B genu koji kodira protein koji je bitan u transportu bakra i zbog toga nastaje poremećaj u metabolizmu bakra. (4)

#### 7.1.2. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija WB

ATP7B gen smješten je na 13 kromosomu i u zdravih ljudi gen kodira ATP-azu koja u hepatocitima stavlja molekule bakra na apoceruloplazmin i zbog toga nastaje ceruloplazmin koji dalje prenosi bakar u plazmu. Nadalje, ATP7B odvaja višak bakra u vezikule koje se izlučuju putem egzocitoze iz hepatocita u žuč. U WB zbog mutacije u ATP7B genu nastaje abnormalna varijanta ATP7B koja ne može vezati bakar za ceruloplazmin i ne može višak bakra izlučiti u žuč. Osim toga, zbog prevelikog nakupljanja bakra nastaje oštećenje hepatocita i oslobađanje bakra u krvotok i zbog toga je povišena koncentracija bakra u serumu, a snižena koncentracija ceruloplazmina u serumu u bolesnika s WB. Slobodni bakar putuje krvotokom i nakuplja se u raznim organima i uzrokuje njihovo oštećenje. Bakar se najčešće nakuplja u mozgu, rožnici i bubrezima. Mehanizam na koji bakar oštećuje stanice temelji se na oksidativnom djelovanju bakra i posljedičnom stvaranju visoko reaktivnih hidroksil radikala koji dovode do lipidne peroksidacije staničnih membrana i oštećenja DNA, bjelančevina i mitohondrija u stanici. (4) Dosad je opisano preko 600 varijacija u ATP7B genu i većina bolesnika su heterozigoti, tj. imaju dvije različite mutacije. Incidencija WB u svijetu najveća je u Kostarici gdje je incidencija 4.9 na 100000

stanovnika, a u Europi je najveća incidencija u Austriji (3.0 na 100000) i u Njemačkoj (2.5 na 100000). (4)

### 7.1.3. Klinička slika WB

Simptomi WB pojavljuju se najčešće prije 40 godine, obično između 5 i 35 godine. Klinička slika može biti vrlo različita i može zahvatiti više organskih sustava i u sklopu bolesti mogu nastati poremećaji jetrene funkcije, neurološki poremećaji, psihijatrijski poremećaji, oftalmološki poremećaji, hematološki poremećaji, bubrežni poremećaji, osteomuskularne bolesti i kardiovaskularne bolesti, a što ovisi o mjestima nakupljanja bakra. (4) Ipak najčešći simptomi su ili neurološki ili simptomi vezani uz jetrenu disfunkciju ili pak psihijatrijski, a ponekad i združeni. (2)

#### Poremećaj jetrene funkcije u WB

Simptomi poremećaja jetrene funkcije najčešći su simptomi u oboljelih od WB. (4) Simptomi obično prethode neurološkim simptomima i razvijaju se već u dječjoj dobi. (18) Hepatički simptomi uključuju simptome ciroze jetre, splenomegaliju, ezofagealne varikozitete i eventualno njihovo krvarenje, tj. nastanak hematemeze. (2) Simptomi ciroze jetre su umor, slabost, nenamjerni gubitak težine, oticanje trbuha, edemi nogu i svrbež. (43) Znakovi ciroze jetre su ascites i žutica. (43) Splenomegalija može uzrokovati hemolitičku anemiju koja je Coombs negativna (4) i trombocitopeniju. (18)

#### Neurološki poremećaji u WB

Neurološki simptomi drugi su najčešći simptomi u WB i mogu se pojaviti prije, paralelno ili nakon hepatičkih simptoma. Ipak najčešće se pojave nakon hepatičkih simptoma kada oboljeli već imaju dijagnozu ciroze jetre. Zbog odlaganja bakra i njegovog toksičnog djelovanja na bazalne ganglije i moždano deblo nastaju poremećaji pokreta i psihijatrijski poremećaji. U početku WB mogu nastati ataksija, nespretnost lica,

prekomjerno slinjenje, dizartrija i promjene osobnosti. U kasnijoj fazi bolesti mogu se pojaviti poremećaji pokreta kao distonija, tremor, simptomi parkinsonizma, epileptički napadaji i koreja. (4) Najčešći poremećaj pokreta je tremor koji se javlja u velikom postotku bolesnika tijekom bolesti, a može se pojaviti u mirovanju ili može biti posturalni, akcijski ili intencijski. Najčešće je posturalni i s velikom amplitudom te podsjeća na mahanje krilima (*wing beating* ili *flapping tremor*). Koreja je relativno rijedak simptom i samo 6-16 % neuroloških bolesnika s WB ima koreju. Koreja se iznimno pojavljuje kao izoliran simptom i to uglavnom u mlađih bolesnika. (44)

#### Psihijatrijski poremećaji u WB

Od psihijatrijskih poremećaja bolesnici mogu imati emocionalnu nestabilnost, impulzivnost, depresiju i mogu se samoozljeđivati. 10-20% bolesnika ima psihijatrijske poremećaje prilikom dijagnosticiranja bolesti. (4)

#### Oftalmološki znakovi i poremećaji u WB

U WB 95% bolesnika s neurološkim simptomima ima Kayser-Fleischerov prsten na oku koji predstavlja nakupljanje bakra u Descemetovoj membrani u rožnici. (4) Kayser-Fleischerov prsten je zelenkasto-smeđe boje i nalazi se na periferiji rožnice, a dijagnosticira se pregledom na biomikroskopu. (18) Nadalje, zbog odlaganja bakra, bolesnici mogu imati kataraktu. (4)

#### 7.1.4 Dijagnoza WB

Od iznimne je važnosti rano dijagnosticirati WB jer se može liječiti i na taj način se mogu spriječiti komplikacije. S obzirom da je bolest izuzetno varijabilna u kliničkoj slici, dijagnoza WB ponekad nije jednostavna. U fizikalnom statusu mogu se uočiti ascites, splenomegalija, žutica, edemi nogu, a u neurološkom statusu se mogu otkriti poremećaji pokreta kao tremor, koreja i distonija, zatim dizartrija i poremećaj hoda.

Pregledom na biomikroskopu može se otkriti Kayser-Fleischerov prsten. Nadalje, potrebno je napraviti laboratorijske pretrage kao jetrene enzime (AST, ALT, GGT, alkalna fosfataza) i pokazatelje jetrene funkcije kao albumini, bilirubin i protrombinsko vrijeme. Koncentracije jetrenih enzima (AST i ALT) kao i bilirubina povišene su u WB, a koncentracija albumina je snižena. Protrombinsko vrijeme je produljeno, a u KKS se može naći trombocitopenija. Također, potrebno je odrediti koncentraciju bakra i ceruloplazmina u serumu i koncentraciju bakra u urinu. Koncentracija ceruloplazmina u serumu je niska, ispod 0.2 g/L (referentna vrijednost je 0.2-0.5 g/L). Koncentracija ceruloplazmina nekad može biti normalna ili povišena jer je ceruloplazmin protein akutne faze i ako postoji neka upala u tijelu njegova koncentracija će se povisiti. Stoga, potreban je oprez ako je koncentracija ceruloplazmina uredna, jer se ne može isključiti WB. Koncentracija bakra u urinu dobiva se 24-satnim sakupljanjem mokraće i ako se otkrije koncentracija bakra koja je veća od 100  $\mu\text{g}$  / 24 h u odraslih, tj. veća koncentracija od 40  $\mu\text{g}$  / 24 h u djece može se dijagnosticirati WB. Koncentracija bakra u serumu je važan parametar u postavljanju dijagnoze iako se mjeri totalni serumski bakar, a ta koncentracija ne pokazuje kolike su koncentracije bakra prisutne u ostalim tkivima. Ipak, može se mjeriti razmjenjiva frakcija bakra (eng. *exchangeable copper fraction*) koja pruža podatke o koncentraciji slobodnog bakra i proširenosti WB. Razmjenjiva frakcija bakra ima 100% osjetljivost i 100% specifičnost tako da je sjajan marker za WB. (4) Budući da je WB nasljedna bolest potvrđuje se genetičkim testiranjem. Pri tome treba naglasiti da je dosad opisano preko 600 varijacija u ATP7B genu. Uobičajeno se prvo radi analiza najčešće mutacije na ovom prostoru-H1069Q, a ukoliko je nalaz negativan, a i dalje postoji klinička sumnja na WB, radi se sekvenciranje gena za WB. Nadalje, neovisno imaju li bolesnici neurološke simptome ili ne u svih bolesnika koji imaju WB mora se napraviti neuroimaging, a najosjetljiviji za



WB je MR. (4) MR pokazuje promjene mozga; mogu se vidjeti simetrični hiperintenziteti u putamenu, nukleusu kaudatusu, anterolateralnoj jezgri talamusa, u ponsu i u mezencefalonu. (44) U mezencefalonu se može vidjeti znak „lice velike pande“ koji je karakteristično obilježje WB. U slučaju da je nejasna dijagnoza ili se sumnja na dodatnu bolest jetre radi se biopsija jetre. (4)

U diferencijalnoj dijagnozi WB može ponekad nalikovati HB. Postoji više načina na koje se može razlikovati WB od HB – način nasljeđivanja je različit, postojanje Kayser-Fleischerovog prstena, niska koncentracija ceruloplazmina u krvi, a visoka koncentracija bakra u urinu. (2)

#### 7.1.5. Liječenje WB

Budući da je WB poremećaj metabolizma bakra i da postoje visoke koncentracije bakra koje se odlažu cilj liječenja je odstraniti nakupljeni bakar. To se može postići dijetom i farmakoterapijom. Što se tiče dijete, bitno je da bolesnici izbjegavaju hranu bogatu bakrom kao što su iznutrice, čokolada (kakao), orašasti plodovi, morski plodovi i da ne piju vodu koja ima puno bakra. Također, bolesnici ne bi trebali konzumirati alkohol i hepatotoksične lijekove tijekom cijelog života. Lijekovi koji se koriste u liječenju WB su penicilinamin i trientin, a oba lijeka potiču izlučivanje bakra putem mokraće. Bolesnici trebaju uzimati lijekove do kraja života. (4) Koreja unutar WB može se liječiti dopaminskim antagonistom - tetrabenazinom. (44) Kao zadnja opcija liječenja WB ostaje transplantacija jetre koja se izvodi u oko 5% bolesnika. Potrebne su česte kliničke i laboratorijske kontrole, posebice tijekom prve godine nakon započinjanja liječenja. (4)

## 7.2. Senilna koreja

Senilna koreja je sporadična koreja koja se javlja u ljudi iznad 50-te godine života. Može nastati zbog nekih lijekova (levodopa, amfetamini, triciklički antidepresivi, litij, izoniazid i dr. (18)), cerebrovaskularnih bolesti, genetskih uzroka ili može nastati kao posljedica hematoloških, metaboličkih (tireotoksikoza) (18)) ili imunosnih bolesti. (45) Bitno obilježje bolesti je da ne postoji obiteljska anamneza koreje. (18)

## 7.3. Benigna hereditarna koreja (BHK)

BHK je bolest u kojoj se razvija koreja u ranom djetinjstvu, ali koreja ne napreduje u odrasloj dobi. Bitna razlika od HB je nedostatak kognitivnih poremećaja kao demencija ili poteškoće u učenju. (46) BHK nasljeđuje se autosomno dominantno ili autosomno recesivno ili nastaje zbog de novo mutacije. (2) BHK koja se nasljeđuje autosomno recesivno nastaje zbog mutacije u NKX-1 genu koji kodira protein tiroidni transkripcijski faktor-1 pa bolesnici mogu imati osim koreje i hipotiroidizam i plućne bolesti. (2) BHK se klinički manifestira korejom u ranom djetinjstvu i hipotonijom, a mogu biti prisutni i mioklonus, distonija, vokalni tikovi, tremor i poremećaj hoda. Koreja prestaje u odrasloj dobi, iako mogu postojati mioklonusi. CT ili MR ne pokazuju patološke promjene. BHK može se ublažiti simptomatskim liječenjem s tetrabenazinom, levodopom, haloperidolom, klorpromazinom ili prednizonom. (46)

## 8 ZAKLJUČAK

Diferencijalna dijagnoza koreiformnih hiperkineza jako je široka i koreja kao klinički simptom predstavlja izazov u dijagnosticiranju bolesti koja je uzrokovala koreju. Još uvijek nije poznat točan patofiziološki mehanizam zbog kojeg nastaju koreiformni pokreti, ali se zna da nastaju zbog poremećaja indirektnog puta u bazalnim ganglijima što je veliko područje aktualnih istraživanja. Zasad postoji jedino simptomatsko liječenje koreje, a ne i etiološko (osim u reverzibilnih primarnih uzroka), a time i prognoza koreje ovisi o uzroku koji je doveo do nje. Nasljedne koreje uglavnom imaju lošu prognozu kao progresivne heredodegenerativne bolesti. U liječenju koreje osim farmakoterapije bitni su suportivna terapija (nutritivna potpora, njega), kao i psihološka potpora bolesnika, ali i članova obitelji i njegovatelja.

## 9 ZAHVALE

Zahvaljujem voditeljici rada i mentorici prof.dr.sc. Srđani Telarović na savjetima i pomoći tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem i svojoj sestri, mami i tati na pomoći, podršci i ohrabrivanju tijekom cijelog života.

## 10 LITERATURA

1. Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Gomes Welter P, Brocardo PS, Rosenstock TR, et al. New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 4;22(16):8363.
2. Greenberg DA, Simon RP, Aminoff MJ. *Clinical neurology.* Tenth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
3. Kyle K, Bordelon Y, Venna N, Linnoila J. Autoimmune and Paraneoplastic Chorea: A Review of the Literature. *Front Neurol.* 2022 Mar 18;13:829076.
4. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med.* 2021 Oct 30;10(21):5097.
5. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: 'red flags' for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun 1;84(6):650–6.
6. 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.
7. Andhale R, Shrivastava D. Huntington's Disease: A Clinical Review. *Cureus.* 14(8):e28484.
8. Ajitkumar A, De Jesus O. Huntington Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559166/>
9. Lesinskienė S, Rojaka D, Praninskienė R, Morkūnienė A, Matulevičienė A, Utkus A. Juvenile Huntington's disease: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports.* 2020 Oct 1;14:173.
10. Kumar A, Kumar V, Singh K, Kumar S, Kim YS, Lee YM, et al. Therapeutic Advances for Huntington's Disease. *Brain Sci.* 2020 Jan 12;10(1):43.
11. Wiprich MT, Bonan CD. Purinergic Signaling in the Pathophysiology and Treatment of Huntington's Disease. *Front Neurosci.* 2021 Jul 1;15:657338.
12. Definition of penetrance - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/penetrance>
13. Caron NS, Wright GE, Hayden MR. Huntington Disease. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 Mar 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>
14. Huntington's Disease [Internet]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/huntingtons-disease>

15. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1996 Mar;11(2):136–42.
16. Crowell V, Houghton R, Tomar A, Fernandes T, Squitieri F. Modeling Manifest Huntington's Disease Prevalence Using Diagnosed Incidence and Survival Time. *Neuroepidemiology.* 2021;55(5):361–8.
17. Dash D, Mestre TA. Therapeutic Update on Huntington's Disease: Symptomatic Treatments and Emerging Disease-Modifying Therapies. *Neurotherapeutics.* 2020 Oct;17(4):1645–59.
18. Brinar V, sur. *Neurologija za medicinare. drugo izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
19. Feriante J, Gupta V. Neuroacanthocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560767/>
20. Peikert K, Hermann A, Danek A. XK-Associated McLeod Syndrome: Nonhematological Manifestations and Relation to VPS13A Disease. *Transfus Med Hemotherapy.* 2022 Jan 25;49(1):4–12.
21. Huang S, Zhang J, Tao M, Lv Y, Xu L, Liang Z. Two case reports of chorea-acanthocytosis and review of literature. *Eur J Med Res.* 2022 Feb 7;27:22.
22. Velayos Baeza A, Dobson-Stone C, Rampoldi L, Bader B, Walker RH, Danek A, et al. Chorea-Acanthocytosis. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1387/>
23. Zhang S, Shen L, Jiao B. Cognitive Dysfunction in Repeat Expansion Diseases: A Review. *Front Aging Neurosci.* 2022 Apr 11;14:841711.
24. Jung HH, Danek A, Walker RH, Frey BM, Peikert K. McLeod Neuroacanthocytosis Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1354/>
25. Shah PR, Grewal US, Hamad H. Acanthocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549788/>
26. Bokhari MR, Zulfiqar H, Bokhari SRA. Hallervorden Spatz Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430689/>
27. Tater P, Pandey S. Post-stroke Movement Disorders: Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Management. *Neurol India.* 2021 Jan 3;69(2):272.

28. Carbayo Á, Sarto J, Santana D, Compta Y, Urra X. Hemichorea as Presentation of Acute Cortical Ischemic Stroke. Case Series and Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Oct;29(10):105150.
29. @neurochallenged. Hyperdirect pathway - definition [Internet]. @neurochallenged. [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://neuroscientificallychallenged.com/glossary/hyperdirect-pathway>
30. Cincotta M, Walker RH. One Side of the Story; Clues to Etiology in Patients with Asymmetric Chorea. *Tremor Hyperkinetic Mov.* 12:3.
31. Xu Y, Shi Q, Yue Y, Yan C. Clinical and imaging features of diabetic striatopathy: report of 6 cases and literature review. *Neurol Sci.* 2022;43(10):6067–77.
32. Wang W, Tang X, Feng H, Sun F, Liu L, Rajah GB, et al. Clinical manifestation of non-ketotic hyperglycemia chorea: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020 May 29;99(22):e19801.
33. Spiegel J, Collins B. Hyperglycemia and Hypoglycemia-Related Chorea in an 83-Year-Old Man. *R I Med J* 2013. 2022 Sep 1;105(7):46–8.
34. Chua CB, Sun CK, Hsu CW, Tai YC, Liang CY, Tsai IT. “Diabetic striatopathy”: clinical presentations, controversy, pathogenesis, treatments, and outcomes. *Sci Rep.* 2020 Jan 31;10:1594.
35. Beier K, Pratt DP. Sydenham Chorea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430838/>
36. Szczygielska I, Hernik E, Kołodziejczyk B, Gazda A, Maślińska M, Gietka P. Rheumatic fever – new diagnostic criteria. *Reumatologia.* 2018;56(1):37–41.
37. Depietri G, Carli N, Sica A, Oliviero D, Costagliola G, Striano P, et al. Therapeutic aspects of Sydenham’s Chorea: an update. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2021;92(Suppl 4):e2021414.
38. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2016 Jan 14;2:15084.
39. Ralph AP, Currie BJ. Therapeutics for rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Aust Prescr.* 2022 Aug;45(4):104–12.
40. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1–13.
41. Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: a review on frequency and clinical presentation [Internet]. *Clin Exp Rheumatol.* [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=18242>

42. Gono T. [Anti-NMDA receptor antibody in systemic lupus erythematosus]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2013 Nov;33(5–6):225–30.
43. Symptoms & Causes of Wilson Disease - NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/wilson-disease/symptoms-causes>
44. Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S64.
45. Kimber TE, Thompson PD. Chapter 13 - Senile chorea. In: Weiner WJ, Tolosa E, editors. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2023 Apr 23]. p. 213–7. (Hyperkinetic Movement Disorders; vol. 100). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444520142000136>
46. Schneider SA, Bird T. Huntington's Disease, Huntington's Disease Look-Alikes, and Benign Hereditary Chorea: What's New? *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Jan 27;3(4):342–54.



## 11 ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci

Ime i prezime: Ana Ćosić

Datum i mjesto rođenja: 7.8.1998., Zagreb, Hrvatska

E-mail: [anacosic7898@gmail.com](mailto:anacosic7898@gmail.com)

### Obrazovanje

2017.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2013.-2017. V. gimnazija u Zagrebu

2005.-2013. OŠ Antuna Augustinčića Zaprešić

### Dodatne vještine

engleski jezik i njemački jezik, aktivno u govoru i pisanju