

Huntingtonova bolest

Pogledić, Ivana; Relja, Maja

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2012, 134, 346 - 350**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:702455>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-20**



Repository / Repozitorij:

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



HUNTINGTONOVA BOLEST

HUNTINGTON'S DISEASE

IVANA POGLEDIĆ, MAJA RELJA*

Deskriptori: Huntingtonova bolest – genetika, dijagnoza, liječenje; Trinukleotidna ponavljanja – genetika; Proteini živčanog tkiva – genetika

Sažetak. Huntingtonova bolest i/ili koreja (HD) autosomno je dominantna neurodegenerativna bolest koja nikada ne preskače generacije. Prvi ju je opisao George Huntington 1872. godine. Prevalencija u svijetu je 8–10 na 100 000 stanovnika, dok je u nas objavljeno 4,46 na 100 000 stanovnika. Započinje uglavnom između 30. i 50. godine života i završava smrtno za 15–20 godina. Bolest je to ponavljanja tripleta CAG, a karakterizira ju ekspanzija poliglutaminskog slijeda. Broj trinukleotidnih CAG-ponavljanja negativno korelira s dobi javljanja prvih simptoma, kao i s težinom kliničke slike. Za sada ne postoji selektivna terapija Huntingtonove koreje, a kao simptomatsko liječenje najdjelotvorniji su blokatori dopamina.

Descriptors: Huntington's disease – genetics, diagnosis, therapy; Trinucleotide repeats – genetics; Nerve tissue proteins – genetics

Summary. Huntington's disease and/or chorea (HD) is autosomal dominant neurodegenerative disease that never skips generations. The first description was provided by George Huntington in the year 1872. Its prevalence in the world is 8–10 per 100 000 inhabitants and in Croatia 4.46 per 100 000 inhabitants. It starts between 30 and 50 years of age and ends after 15–20 years with death. It is a disease of CAG triplet repeats and is characterized by poliglutamine repeats. The number of CAG trinucleotide repeats correlates with the age of the onset of the first symptoms, as well as with the clinical picture. The selective therapy for Huntington's chorea still does not exist and for symptomatic treatment the blockers of dopamine have turned out to be the most useful.

Liječ Vjesn 2012;134:346–350

Huntingtonova bolest i/ili koreja (HD) autosomno je dominantna neurodegenerativna bolest koju je prvi opisao liječnik George Huntington 1872. godine. Prevalencija bolesti u svijetu jest 4–5 na milijun, a veća je u populaciji zapadnoeuropskog podrijetla, 8–10 na 100 000. Prema podacima Sepčića i suradnika iz 1989. godine prevalencija Huntingtonove bolesti za područje bivše Jugoslavije bila je 4,46 na 100 000 stanovnika.¹ Započinje uglavnom između 30.–50. godine života i završava smrtno za 15–20 godina. Međutim može se javiti u juvenilnoj formi prije 20. godine života (juvenilna Huntingtonova bolest ili Westphalova varijanta). Ne postoji predominacija vezana uz spol.^{2,3} Selektivne terapije za ovu bolest nema.

Huntingtonova bolest je bolest ponavljanja tripleta CAG (citozin-adenin-gvanin), a karakterizira ju ekspanzija CAG-poliglutaminskog slijeda (poliQ) hantinginskog (HTT) proteina,^{4,5} što rezultira dobivanjem toksične funkcije (engl. *gain of function*).⁶ Gen HTT otkriven je 1993. godine na kratkom kraku kromosoma 4 (4p16.3).⁷ Hantinginski protein težine 340 kDa ubikvitiran je i njegova funkcija nije potpuno poznata, ali su istraživanja pokazala da je nužan u embriogenezi i staničnom transportu.⁸ U zdravih osoba gen HTT sadržava 6–35 CAG-tripleta, dok više od 28 tripleta pokazuje mejotsku nestabilnost, a 28–32 ponavljanja označavaju granično pozitivan gen s varijabilnom penetracijom.⁵ Primjerice u osoba s 29–35 ponavljanja neće se razviti bolest, ali postoji rizik za njihove potomke. Bolest nastupa ekspanzijom s više od 36 do čak 120 ponavljanja. Osobe s 36–39 ponavljanja imaju smanjenu penetraciju (samo neki imaju ili će im se razviti bolest, potomci imaju znatan rizik), dok sve osobe s ≥ 40 ponavljanja već imaju ili će se u njih razviti Huntingtonova bolest. Svako dijete oboljelog roditelja ima 50% mogućnosti nasljeđivanja patološkoga gena i razvoja bolesti. Karakteristično je da je malen broj ponavljanja čest u adultnom obliku HD-a, dok je velik broj ponavljanja (>60) specifičan za juvenilni oblik te bolesti.⁹ Taj

fenomen kada se u svakoj sljedećoj generaciji povećava dužina ponavljanja, što je povezano s težim oblikom bolesti i ranijom dobi pojavljivanja bolesti, naziva se anticipacija. Poznato je da ona ovisi o tome od kojeg je roditelja bolesnik dobio alel (očevim prijenosom postoji veći rizik od povećanja dužine ponavljanja tripleta). Rezultati istraživanja Huntingtonove koreje u Hrvatskoj nisu se razlikovali od drugih europskih studija. Prosječan broj trinukleotidnih CAG-ponavljanja u naših bolesnika bio je 47.¹⁰ Broj trinukleotidnih CAG-ponavljanja negativno je korelirao s dobi javljanja prvih simptoma.

Patogeneza

Hantingtin je izražen posvuda u mozgu, primarno kao citoplazmatski protein.⁹ Ima ga u većoj količini u velikim interneuronima i srednjim trnastim neuronima strijatuma (koji su gabaerģični i najviše zahvaćeni u bolesti), kortikalnim piramidalnim neuronima i Purkinjeovim stanicama u malom mozgu (koji su najviše zahvaćeni u juvenilnom obliku HD-a) te su ove vrste neurona i najviše zahvaćene u bolesti.^{5,9} Njihovo propadanje uzrokuje poremećaj neuronskih krugova bazalnih ganglija s talamusom i korteksom zbog čega se javljaju nevoljni koreatski pokreti i poremećaj voljne motorike. U juvenilnih bolesnika neurodegeneracija je opsežnija, što vjerojatno uvjetuje specifičnu kliničku sliku.¹¹ Mutirani HTT cijepaju proteolitički enzimi, što rezultira nastankom fragmenata koji stvaraju agregate te tvore velike

* Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (Ivana Pogledić, dr. med.), Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Maja Relja, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Relja, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: mrelja@mef.hr

Primljeno 19. veljače 2011., prihvaćeno 28. rujna 2011.

nuklearne i citoplazmatske inkluzije.¹² Točan mehanizam nastanka bolesti nije poznat, tako da terapija još ne postoji. Međutim konačna je posljedica da neuroni u kojima se nalazi mutirani HTT, putem ekscitotoksičnosti glutamatom i oksidativnog stresa propadaju procesom apoptoze ili nekroze.¹²

Klinička slika

Bolest se javlja u odrasloj životnoj dobi (oko 40. godine života) s trijadom simptoma: nevoljni pokreti, psihičke promjene i progresivno kognitivno propadanje. Klinička slika Huntingtonove bolesti razlikuje se u adultnom i juvenilnom obliku. Adultni oblik karakteriziraju koreiformni pokreti, bulbarna simptomatologija, poremećaji hoda, progresivna demencija i psihijatrijske smetnje (depresija, psihoze, apatija, iritabilnost). Koreiformni pokreti sastoje se od nevoljnih, brzih pokreta distalnih dijelova udova, što podsjeća na ples po čemu je bolest dobila i ime (chorea na grčkome znači ples).^{2,13} U juvenilnom ili Westphalovu obliku bolesti javlja se često usporavanje pokreta i povećanje tonusa mišića (hipokinetičko-rigidni sindrom) te podsjeća na parkinsonizam. Preživljenje je u ovom obliku puno kraće i iznosi 5–10 godina nakon početka bolesti, za razliku od adultnog oblika, gdje je dva do tri puta duži.^{2,6} Juvenilni oblik Huntingtonove bolesti pojavljuje se nešto rjeđe, u 8–10% slučajeva HD-a, a nastupa u dobi prije 20. godine života. Roditelj koji ga prenosi u 70–80% slučajeva je otac, a karakterističan je velik broj ponavljanja tripleta CAG (više od 60), rjeđe i 80–100 ponavljanja (5% svih juvenilnih slučajeva) te je puno progresivniji. Klinička je slika često atipična. Koreja je samo u 50% slučajeva jedan od glavnih simptoma, ali je česta rana pojava demencije, tremora, dizartrije, epilepsije, mioklonusa, distonije, rigiditeta i ataksije. Poremećaj kognicije karakterističan je i ta djeca imaju teškoće u školi.

Grupa za istraživanje Huntingtonove bolesti »Huntington Study Group«¹⁴ klasificirala je simptome prema motornoj, kognitivnoj, funkcionalnoj procjeni i poremećaju ponašanja. Ta podjela olakšava ocjenu brzine progresije bolesti te učinkovitost mogućeg liječenja. Ograničenje je ove podjele što ne uključuje različite biomarkere, poremećaje motorike očiju, motoričke radnje, ocjenu metabolizma i funkcionalnoga slikovnog prikaza mozga.¹⁴

Poremećaji pokreta

U Huntingtonovoj bolesti dominira koreja koja interferira s voljnom motorikom, govor postaje nerazumljiv, a otežano je i gutanje. Klinički je karakterističan tzv. kameleonski jezik (nemogućnost zadržavanja jezika u protruziji). U juvenilnom obliku češći su rigiditet i bradikinezija,^{2,14} a koreja je zastupljena u manjoj mjeri.¹⁴

Kognitivni poremećaji

Bolesnici zamjećuju poremećaje kognicije u početku bolesti, čak i prije nego što nastupe motoričke smetnje, a s progresijom bolesti nastupa demencija.

Psihičke smetnje

Psihijatrijski su problemi česti i ograničavajući, ali nisu nužno progresivni. Bolesnik pokazuje simptome depresije, anksioznosti, disinhibicije, agresivnog ponašanja i sklonost suicidu. Najveća je vjerojatnost samoubojstva u početku bolesti kada se simptomima bolesti pojavljuju prvi put i tijekom bolesti kada dovedu do velikih promjena u životu, kao što su gubitak radnog mjesta ili vozačke dozvole.

Atipične značajke HD-a

Bolest je praćena mnoštvom različitih fizioloških smetnja, kao što su poremećaji ciklusa budnost-spavanje, te gubitak težine, koji je proporcionalan stupnju težine bolesti.

Dijagnoza i prepoznavanje Huntingtonove bolesti

Klinička dijagnoza Huntingtonove bolesti temelji se na obiteljskoj anamnezi i karakterističnim poremećajima pokreta, posebice koreatskih, koji se ne povezuju s poznatim uzrokom. Nužni su pregled i konzultacija s neurologom specijaliziranim za poremećaje pokreta. Tijekom pregleda nužno je analizirati hod, rigiditete, distoničke i koreatske kretnje, kao i nemogućnost održavanja fiksiranog položaja ('kameleonski jezik' ili stisak šake 'milkmaid grip'). Povećan broj tripleta karakterističan je za genski nasljedni oblik koreje, odnosno Huntingtonovu bolest, što potvrđuje njezinu dijagnozu. Potrebno je naglasiti da se mehanizam mutacije koji uzrokuje HD s karakterističnim CAG-ponavljanjem javlja u nizu neurodegenerativnih tzv. poliglutaminskih bolesti: dentatorubralna-palidolizinska atrofija, spinalna bulbarna mišićna atrofija (SBMA) te neki oblici spinocerebelarnih ataksija (SCA 2, 3. te posebice 17.) itd.¹⁵ Primjerice SCA tip 17 ubraja se danas u tzv. bolesti slične Huntingtonovoj koreji (HDL) od kojih postoje 4 tipa: HDL-1, HDL-2, HDL-3 i HDL-4 (SCA tip 17). Upravo razlikovanje HD i HDL bolesti jedan je od najučestalijih kliničkih problema u neurologiji. Iako HDL danas čini manji postotak bolesnika s kliničkim znakovima, istraživanja HD-a upućuju na porast broja osoba s negativnim genskim testom HD-a, kao i veći broj gena karakterističnih za HDL-sindrome. Stoga je važno upoznavanje kliničara s ovom problematikom.

Klinički koreja osim genetski može biti uzrokovana i brojnim drugim poremećajima, što je važno u postavljanju dijagnoze, ali i liječenju. Diferencijalna dijagnoza koreje prikazana je na tablici 1.

Samo određivanje CAG-ponavljanja nije dostatno za točnu dijagnozu, prognozu i liječenje bolesti. Postaje očito da bi se dijagnostika trebala bazirati na drugim prediktivnim pokazateljima, a ne samo na CAG-ponavljanjima i kliničkoj slici. Svi dosadašnji istraživački programi uključivali su bolesnike s klinički razvijenom Huntingtonovom bolesti, dok nositelji mutiranoga gena nisu bili uključeni u istraživanja.¹⁶ U ranoj dijagnostici i prevenciji HD-a potrebno je istražiti nositelje mutiranoga gena u presimptomatskom stadiju, prije pojave jasnih simptoma bolesti. Važno je što jasnije odrediti moguće biomarkere – karakteristike koje se objektivno mogu izmjeriti i procijeniti kao indikator fizioloških procesa ili farmakoloških odgovora na terapijsku intervenciju.^{16,17} Tako je primjenom pozitronske emisijske tomografije (PET) i funkcionalnog istraživanja magnetskom rezonancijom (MRI) u presimptomatskih nosilaca mutiranoga gena pokazano rano propadanje bijele tvari s kortikalnom i strijatalnom disfunkcijom u HD-u.¹⁶ Biomarker se može iskoristiti za dijagnozu ili stupnjevanje bolesti (indeks progresije) te za monitoriranje kliničkih odgovora na intervenciju i liječenje. Najnovija istraživanja Sturrocka i sur.¹⁸ pokazala su primjenom magnetske spektroskopije (MRS) da koncentracija nekih metabolita u putamenu može biti važna za prepoznavanje rane faze bolesti, kao i praćenje progresije. Tako je totalni N-acetil aspartat (tNAA) bio značajno snižen ($p < 0,001$), a mioinozitol za 50% povećan u putamenu bolesnika u ranoj fazi HD-a u usporedbi s kontrolama.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza kliničkih simptoma koreje. AD = autosomno dominantna; AR = autosomno recesivna
Table 1. Differential diagnosis of chorea. AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive

Kategorija Category	Bolest Disease	Komentar Comment	Liječenje Treatment
Genetski oblici /Genetic	Huntingtonova bolest /Huntington's disease	Praćena demencijom, psihijatrijskim i bulbarnim simptomima te poremećajima ravnoteže. Rani je početak obilježen parkinsonizmom i epileptičkim napadajima; AD /Accompanied by dementia, psychiatric, bulbar and balance symptoms; Young onset has parkinsonism and seizures; AD	Blokatori dopamina i glutamata /Anti-dopami nergic and anti-glutamatergic drugs
	Bolest slična Huntingtonovoj tip, HDL 1, 2, 3, 4 (SCA 17) /Huntington's disease-like type-HDL-1,2,3,4 (SCA-17)	HDL1 Prion protein gen AD; HDL2 Junctophilin 3 gen, raniji početak, parkinsonizam/demencija, AD; HDL 3 genetski slabo istražena; HDL4 (SCA17): TATA'box-binding' protein (TBG) gen, cerebelarni znakovi /HDL1 Prion protein gen AD; HDL2 Junctophilin 3 gen Younger onset has a parkinsonian/ dementia phenotype, AD; HDL3 poorly understood, HDL4 (SCA17) TATA box binding protein (TBG) gen, cerebellar signs	Tetrabenazin /Tetrabenazine
	Dentorubralna-palidolujzijanska atrofija /Dentatorubro-pallidoluyasian atrophy	Zvan i Haw River sindrom, Japan; MRI pokazuje atrofiju i promjene u bijeloj tvari; AD /Also called Haw River syndrome, Japan; MRI shows atrophy and white matter changes; AD	
	Neuroakantocitoza /Neuroacanthocytosis	Početak 20–40, T2 MRI sekvencija – lezije u kaudatusu, raznih podtipova, pozitivni razmaz akantocita, AR>AR>X povezana /Onset 20–40, T2-weighted MRI lesions in caudate, various subtypes, positive acanthocyte smears, AR>AR>X linked	
	Hereditarna benigna koreja /Hereditary benign chorea	Klasični oblik ima tiroidnu i plućnu bolest. Rani početak. Uzrokovan mutacijom u tiroidnom transkripcijskom faktoru-1, AD /Classic form has thyroid and pulmonary disease. Young onset. Caused by mutation in thyroid transcription factor-1, AD	
Autoimunosna/ infekcijska /Autoimmune/ infectious	Sydenhamova koreja /Sydenham's chorea	Nakon infekcija streptokokom grupe A; ↑antistreptolizin; drugi neuropsihijatrijski simptomi, osobito opsesivno-kompulzivni poremećaj; MRI normalan /Often delayed after group A streptococcal infections; ↑antistreptolysin; other neuropsychiatric symptoms, especially obsessive – compulsive disorder; MRI normal	Antibiotici, tetrabenazin, prednizon /Antibiotics, tetrabenazine, prednisone
	Razne infekcijske encefalopatije /Numerous infectious encephalopathies	Koreja se javlja s encefalopatijom ili nakon nje; MRI može pokazivati prolazne hiperintenzitete strijatuma na T1-sekvenciji; poboljšava se nakon nekoliko mjeseci /Chorea appears concurrently with or after encephalopathy; MRI may show transient T2-weighted striatal hyperintensities; improves over months	Liječenje infekcije /Underlying infection
	Antifosfolipidni sindrom /Antiphospholipid syndrome	Neki imaju antikardiolipinska protutijela, mogu imati glavobolje, tromboze, druge simptome lupusa /Some have anti-cardiolipin antibodies, may have headache, thrombosis, other features of lupus	Autoimunosna terapija /Autoimmune therapy
	Paraneoplastični /Paraneoplastic	CRMP-5 (engl. anti-collapsin response-mediator protein) Često karcinom pluća malih stanica /CRMP-5 (engl. anti-collapsin response-mediator protein) not included in some »paraneoplastic panels«. Usually small cell lung carcinoma	Liječenje neoplazme /Underlying neoplasm
Razno /Miscellaneous	Hipertireoidizam /Hyperthyroidism	Također mioklonus, tremor, psihijatrijske promjene /Also myoclonus, tremor, psychiatric changes	Liječenje hip. /Underlying condition
	Stanje nakon operacije srca /Post-cardiac surgery	Zove se i »engl. post-pump« sindrom u djece /Also known as »post-pump« syndrome in children	Tetrabenazin, steroidi /Tetrabenazine and steroids
	Koreja gravidarum /Chorea gravidarum	Žene su često imale postinfekcijsku koreju u djetinjstvu /Women often had post-infectious chorea in childhood	Porodaj /Delivery
	Statična encefalopatija /Static encephalopathy	„Cerebralna paraliza« ± MRI-promjene; fenotip koreje povezan s relativno normalnom kognicijom /„Cerebral palsy« ± MRI changes; chorea phenotype associated with relatively normal cognition	
	Kernikterus/Kernicterus	Koreja, atetoza, distonija, reducirani ekstraokularni pokreti, gluhoća /Chorea, athetosis, dystonia, reduced extraocular movements, deafness	Perinatalna fototerpija /Perinatal light therapy
	Vaskularna koreja /Vascular chorea	Dijagnoza isključenja, uglavnom difuzna bolest malih žila izuzev hemibalizam /Diagnosis of exclusion, usually diffuse small vessel disease except for hemiballism	
Ijatrogena (lijekovi) /Iatrogenic (drugs)	Estrogeni, oralni kontraceptivi, anabolički steroidi, amfetamin i slični pripravci – npr. metilfenidat, litij, antiepileptici, dopaminergici u Parkinsonovoj bolesti /Estrogens, oral contraceptives, anabolic steroids, amphetamine-type medications, i.e. methylphenidate, lithium, antiepileptic drugs, dopaminergics in Parkinson's disease	Izostaviti/izmijeniti lijek+ simpt. terapija /Change drug + sympto-mathic th.	

Slikovni markeri u HD-u

Volumen kaudatusa predložen je za biomarker u HD-u, budući da se može objektivno izmjeriti i predvidjeti početak motoričkih promjena.¹⁷ Na uobičajenim MRI u bolesnika s HD-om vidljiva je atrofija kaudatusa i proširenje frontalnih

rogova lateralnih moždanih komora. Također je pokazano da volumeni bazalnih ganglija pozitivno koreliraju s vremenom na pretpostavljenu dijagnozu u osoba koje imaju ekspanziju CAG, ali ne manifestiraju bolest (presimptomatski nositelji).¹⁹ Strukturne promjene vidljive su čak 10–15 godi-

na prije pojave motoričkih simptoma koreje. Atrofija strijatum može se detektirati čak 23 godine prije početka motoričkih promjena, a strijatalni volumen negativno korelira s motornim i kognitivnim funkcijama i ponavljanjem CAG.¹⁷ Primjerice, Paulsen i sur.²⁰ pokazali su da strijatum ima 31% manji volumen u presimptomatskom stadiju HD-a u odnosu prema zdravim kontrolama. Atrofija mozga također je jedan od pokazatelja čak desetljećima prije dijagnoze u presimptomatskih nositelja.¹⁹ Funkcionalna MRI također je pronašla svoje mjesto u dijagnostici, budući da pokazuje dinamičke promjene moždane funkcije, a znamo da se psihijatrijske, kognitivne i senzoričke promjene u HD-u pojavljuju prije motoričkih. U juvenilnom HD-u MRI (T2W1) pokazuje hiperintenzivni signal u kaudatusu (uz smanjenje jezgara i povećanje interkaudalnog razmaka) i u putamenu.^{17,19,21} Upotreba PET slikovnog prikaza s FDG (F-fluorodeoksiglukozom) pokazuje smanjenje upotrebe glukoze koje prethodi gubitku tkiva prikazano strukturalnim slikovnim prikazom.

Liječenje Huntingtonove bolesti

U simptomatskom liječenju koreje primjenjuju se blokatori dopamina (neuroleptici, tetrabenazin), blokatori glutamata (mamentadin, memantin), benzodiazepini i neki anti-epileptici (valproat, levitiracetam, karbamazepin, fenitoin, topiramet). No potrebno je naglasiti da je dokazana djelotvornost u liječenju koreje samo uz primjenu blokatora dopamina, antiglutamatergičkih lijekova i jednog od energetskih metabolita (nezasićene masne kiseline). Nijedan drugi, naveden u tablici 2, nije imao znatniji učinak u odnosu prema placebo.²

Tablica 2. *Neki oblici terapije Huntingtonove bolesti*
Table 2. *Therapy for Huntington's disease*

Anti-dopaminergici /Anti-dopaminergic	Tetrabenazin	100 mg/dan/day
	/Tetrabenazine	
	Sulpirid/Sulpiride	300–1200 mg/dan/day
	Tiaprid/Tiapride	3 g/dan/day
Anti-glutamatergički /Anti-glutamatergic	Haloperidol	3 x 2 mg/dan/day
	Amantadin/Amantadine	100–400 mg/dan/day
	Memantin/Memantine	50–100 mg/dan/day
	Riluzol/Riluzole	100–200 mg/dan/day
Energetski metaboliti /Energy metabolite	Ketamin/Ketamine	0,1; 0,4; 0,6 mg/kg/sat /hour
	Etil-eikozapentaenoična kiselina	2 g/dan/day
	/Ethyl- eicosapentaenoic acid	
	Nezasićene masne kiseline /Unsaturated fatty acids	8 g/dan/day
Antioksidansi /Antioxidants	L-acil karnitin /L-acyl carnitine	45 mg/kg/dan/day
	Kreatin/Creatine	8 mg/dan/day
	Opc-14117	60–120–240 mg/dan /day
Ostali /Other	Kanabidol/Cannabidiol	10 mg/kg/dan/day
	Donepezil	10 mg/dan/day
	Fluoksetin/Fluoxetine	20 mg/dan/day
	Minociklin/Minocycline	100 ili 200 mg/dan/day
	Piracetam	12 g
	Trans-dihidrolizurid /Trans-dihydroisuride	5 mg/dan

Unatoč brojnim kliničkim studijama do sada nema primjerenog lijeka za liječenje HD-a koji bi bio dugotrajno primjenjiv u praksi. Od svih ispitivanih lijekova svoje mjesto u terapiji koreje u novije vrijeme uz klasične neuroleptike ima jedino tetrabenazin (presinaptički blokator pohrane dopamina u sinaptičke vezikule) i za to postoje klinički dokazi.

Postoje novije studije vezane uz terapiju zamjene srednjih trnastih neurona strijatumu.⁴ Počeci takvih studija vezani su uz fetalna strijatalna donatorska tkiva. Ostale mogućnosti transplantacije jesu strijatalna disekcija gdje se upotrebljava cijela ganglijska eminencija. Ove su studije tek u začetku, ali pokazuju mogućnost kirurškog liječenja Huntingtonove bolesti, poput pokušaja francuske grupe kirurga.²² U toj su studiji ugradili intracerebralne fetalne neuralne presatke šestorici pacijenata, a tri od njih su nakon dvije godine pokazala poboljšanje moždane metaboličke aktivnosti u strijatumu te regijama s kojima je on povezan. Međutim nakon šest godina klinička se slika pogoršala, što upućuje na to da ni ovaj oblik terapije nije trajan, ali ipak označava velik napredak u novim eksperimentalnim metodama. Paulsen i sur.²⁰ zaključuju da primjena terapije u presimptomatskoj fazi bolesti bez poremećaja motorike može biti važna u usporjenju progresije bolesti, s pretpostavkom razvoja učinkovitih oblika liječenja. Tako je iznalaženje vjerodostojnih biomarkera i učinkovitijih lijekova vjerojatno nova faza razvoja u budućnosti.

Zaključak

Huntingtonova bolest, autosomno dominantna neurodegenerativna bolest s potpunom penetracijom, jedan je od najčešćih uzroka hiperkineze tipa koreje. Ali poznati su i drugi genetski uvjetovani oblici bolesti posebice HDL 1, 2, 3, 4 (SCA17), kao i brojni uzroci bez genetske povezanosti primjerice: hipertiroidizam, koreja u trudnoći, sistemski lupus, streptokokne infekcije, cerebralna paraliza, vaskulitis i drugi metabolički ili ijatrogeno (lijekovi) uzrokovani poremećaji. Nuždan je stoga ciljani pregled kod neurologa specijalista za poremećaje pokreta posebice u bolesnika s negativnim genetskim testiranjem na HD. Samo laboratorijsko određivanje CAG-ponavljanja nije dostatno za točnu dijagnozu, prognozu i liječenje bolesti.

LITERATURA

1. *Sepic J, Antonelli L, Sepic-Grahovac D, Materljan E.* Epidemiology of Huntington's disease in Rijeka district, Yugoslavia. *Neuroepidemiology* 1989;8:105–8.
2. *Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C.* Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006455.
3. *Tang Y, Wang Y, Yang P i sur.* Intergeneration CAG expansion and contraction in a Chinese HD family. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:242–4.
4. *Kelly CM, Dunnett SB, Rosser AE.* Medium spiny neurons for transplantation in Huntington's disease. *Biochem Soc Trans* 2009;37:323–8.
5. *Rub U, Heinsen H, Brunt ER i sur.* The human premotor oculomotor brainstem system – can it help to understand oculomotor symptoms in Huntington's disease? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:4–15.
6. *Squitieri F, Frati L, Ciarmiello A, Lastoria S, Quarrell O.* Juvenile Huntington's disease: does a dosage-effect pathogenic mechanism differ from the classical adult disease? *Mech Ageing Dev* 2006;127:208–12.
7. *Imarisio S, Carmichael J, Korolchuk V i sur.* Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies. *Biochem J* 2008;412:191–209.
8. *Harper SQ.* Progress and challenges in RNA interference therapy for Huntington disease. *Arch Neurol* 2009;66:933–8.
9. *Cummings CJ, Zoghbi HY.* Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:281–328.

10. Hecimovic S, Klepac N, Vlastic J *i sur.* Genetic background of Huntington disease in Croatia: Molecular analysis of CAG, CCG, and Delta2642 (E2642del) polymorphisms. *Hum Mutat* 2002;20:233.
11. Relja M, Klepac, N. Od gena do terapije – Huntingtonova koreja. *Biochem Med* 2002;12:35–
12. Fecke W, Gianfriddo M, Gaviraghi G, Terstappen GC, Heitz F. Small molecule drug discovery for Huntington's disease. *Drug Discov Today* 2009;14:453–64.
13. Bombard Y, Veenstra G, Friedman J, *i sur.* Perceptions of genetic discrimination among people at risk for Huntington's disease: a cross sectional survey. *Br Med J* 2009;338:b2175.
14. Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord* 2008;23:1491–504.
15. Shao J, Diamond MI. Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 2007;16 Spec No. 2:R115–23.
16. Squitieri F, Cannella M, Frati L. Molecular medicine: predicting and preventing Huntington's disease. *Neurol Sci* 2008;29:205–7.
17. Kloppel S, Henley SM, Hobbs NZ *i sur.* Magnetic resonance imaging of Huntington's disease: preparing for clinical trials. *Neuroscience* 2009; 164:205–19.
18. Sturrock A, Laule C, Decolongon J *i sur.* Magnetic resonance spectroscopy biomarkers in premanifest and early Huntington disease. *Neurology* 2010;75:1702–10.
19. Paulsen JS. Functional imaging in Huntington's disease. *Exp Neurol* 2009;216:272–7.
20. Paulsen JS, Nopoulos PC, Aylward E *i sur.* Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain Res Bull* 2010;82:201–7.
21. Schapiro M, Cecil KM, Doescher J, Kiefer AM, Jones BV. MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. *Pediatr Radiol* 2004; 34:640–3.
22. Bachoud-Levi AC, Gaura V, Brugieres P *i sur.* Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:303–9.



Vijesti

News



HRVATSKO DRUŠTVO OBITELJSKIH DOKTORA
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

u suradnji s DOMOVIMA ZDRAVLJA ISTRE

pod pokroviteljstvom

Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske
i Poglavarstva Istarske Županije

organizira

XIII. KONGRES HDOD-HLZ-a

na teme

1. Gastrointestinalne bolesti u obiteljskoj medicini
2. Preventivna z.z. u novom sustavu ugovaranja
3. Naša iskustva i problemi sa konzilijarnim pregledima
4. Slobodne teme

PRVA OBAVIJEST

**Kongresna dvorana Hotela Istra – Crveni otok Rovinj
Rovinj, 3.–5. listopada 2013.**

Voditelj skupa: prim. mr. sc. Bruno Mazzi, dr. med.; tel./fax 052 846 878; mob.098 224 900

Rezervacije: Hotel Istra **** Crveni otok Rovinj, tel.052 802 564, fax.052 813 484

polupansion – u jednokrevetnoj sobi 688,00 kuna, u dvokrevetnoj 461,00 kunu.

Kotizacija: za članove 800, za ostale 1000, za pratnju 200. Ako niste bili na ovogodišnjem kongresu, produžite članstvo uplatom od 100 kuna na žiro-račun HLZ – ZaBa. d.d. 2360000-1101214818 poziv na broj 268-345-1. Prijava radova tijekom kolovoza, a dostava gotovih radova do 31. 8. 2013.

Potvrdu o uplaćenju kotizaciji na žiro račun kod ZaBa 2360000-1101214818 poziv na br.268-345-2, dostavite na faks 052 813 484 i zatim možete rezervirati sobe. Rezervacije kreću od 1. kolovoza 2013. Kolege koji ne koriste hotelski smještaj uplatu kotizacije mogu izvršiti kod dolaska.

PROGRAM: ČETVRTAK – upravni odbor, skupština, izlet, svečano otvaranje, večera
PETAK – stručna izlaganja, popodnevni tečajevi, svečana večera
SUBOTA – stručna izlaganja, okrugli stol, zatvaranje kongresa oko 13 sati.

Za organizacijski odbor
prim. mr. sc. Bruno Mazzi, dr. med.

