

Strokovni prispevek/Professional article

PRIKAZ BOLNIKA S HUNTINGTONOVO BOLEZNIJO, KI SE JE ZAČELA KOT PSIHOTIČNA MOTNJA

PATIENT WITH HUNTINGTON'S DISEASE, PRESENTING AS PSYCHOTIC DISORDER – CASE REPORT

Lilijana Horvat, Mojca Z. Dernovšek, Janez Mlakar

Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

Prispelo 2000-07-17, sprejeto 2001-03-30; ZDRAV VESTN 2001; 70: 325-7

Ključne besede: *Huntingtonova bolezen; psihotična motnja; diferencialna diagnoza; terapija; prikaz primera*

Izvleček – Izhodišča. *S Huntingtonovo boleznijo se redko srečamo. Navadno se začne z zgibki, pojavijo se kognitivne motnje, ki se stopnjujejo do demence. Prispevek opisuje bolnika s Huntingtonovo boleznijo, ki se je začela s psihotično motnjo, kar je otežilo postavitev diagnoze. Bolnik se je skoraj pet let zdravil pri psihiatru in tudi v psihiatrični bolnišnici zaradi psihotične motnje, ki se na terapijo ni odzivala. Zgibke, ki so se pojavile po štirih letih zdravljenja z nevroleptiki, smo opredelili najprej kot tardivno diskinezijo. Očitno pešanje kognitivnih sposobnosti je usmerilo diagnostiko v drugo smer. Z genetskimi testi smo potrdili Huntingtonovo bolezen.*

Zaključki. *Začetek Huntingtonove bolezni s psihotično motnjo je zelo redek. Prispevek opozarja, da se v okviru terapevtsko rezistentne psihoze lahko skrivajo duševne motnje različnih etiologij.*

Key words: *Huntington's disease; psychotic disorder; differential diagnosis; therapy; case report*

Abstract – Background. *Huntington's disease (HD) is rare. It usually starts with choreatic movements and cognitive impairment, progressing to dementia. A case report revealing diagnostic difficulties in a patient with HD, which began as psychotic disorder is presented. Patient was treated for almost five years in psychiatric outpatients' service and psychiatric hospital due to a treatment-resistant psychotic disorder. Choreatic movements emerged during the fourth year of the treatment and were misdiagnosed as tardive dyskinesia. Prominent deterioration of cognitive functions demanded further diagnostics. With genetic tests HD was diagnosed.*

Conclusions. *The start of HD with psychotic disorder is less common. In patients with treatment-resistant psychoses other somatic disorders should be considered.*

Uvod

Huntingtonova bolezen je redka (prevalenca 1 na 20.000), dedna, degenerativna in progredientna dedna bolezen, ki se deduje avtosomno dominantno, kar pomeni, da ima otrok bolnika 50 % možnosti, da zbolí za to boleznijo (1). Bolezen povezujejo z mutiranim genom na kratki ročici četrtega kromosoma (2). Šlo naj bi za povečanje števila pomnožitev trinukleotidnih ponovitev CAG v genu (3). Normalno število ponovitev CAG je 9 do 35, pri Huntingtonovi bolezni pa jih je 39 do 121. Razvili so teste za ugotavljanje prisotnosti mutacije v IT15 genu za Huntingtonovo bolezen, ki so dovolj zanesljivi, da omogočajo diagnozo celo prenatalno (4, 5).

Pojavi se generalizirana atrofija možganov z očitnimi okvarami cerebralnega korteksa in neostriuma. Atrofični so tudi kortikalni girusi, nukleus kaudatus in putamen (6). Te patološke spremembe povzročijo redukcijo nevrotansmitterjev (gama amino maslene kisline in acetilholina), povezanih s striatalnimi nevroni (6). Patomorfološke spremembe v napredovali fazi bolezni je mogoče prikazati tudi s slikovnimi metodami.

Značilnosti Huntingtonove bolezni sta horea in demenca. Bolezen se začne med 30. in 50. letom starosti s spremembami osebnosti in vedenja, lahko pa je prvi znak tudi horea oziroma distonija (v osmini primerov [7]). Med duševnimi motnjami

najdemo zelo različne klinične slike, ki so lahko le posamezni simptomi ali pa jasno opredeljeni sindromi (1, 4). Med simptomi najdemo: čustveno otopelost, razdražljivost, agresivno vedenje, spremembo spolnega vedenja. Bolnik lahko razvije depresivno stanje, anksiozno depresivno stanje, anksiozne motnje in psihotične motnje. Po literaturi se v 41 % primerov že do 20 let pred nastopom prvega motoričnega simptoma pojavijo afektivne motnje (8), zelo je pogosta tudi anksioznost, psihotične motnje pa naj bi bile redkejšje, saj jih literatura omenja le kot »možne«. Z napredovanjem bolezni postajajo vse bolj očitna demenca in motnje gibanja (horeoatetoz). Smrt nastopi povprečno 14 let po pojavu prvih simptomov (1).

Prikaz primera

Bolnik, rojen leta 1962, je doma iz ene od bivših jugoslovanskih republik. V družini je bilo sedem otrok. Oče se je zdravil zaradi alkoholizma, eden izmed bratov pa zaradi »živčnosti«, vendar natančnejših podatkov ni bilo mogoče dobiti.

Končal je osnovno šolo v rojstnem kraju. Leta 1979 se je preselil v Slovenijo, kjer je naredil tečaj za voznika viličarja in se zaposlil. Poročil se je in ima dva otoka.

Bil je zdrav vse do leta 1995, ko je v službi dal odpoved (od delodajalca smo izvedeli, da je bil ves čas manj uspešen delavec). Svoje dejanje je utemeljil z nanašalno preganjalnimi blodnjami (v službi naj bi ga vsi

zafkravali, se o njem pogovarjali, slišal je glasove, ki so ga spraševali, kje ima ženo, in mu govorili, naj se izseli iz stanovanja, imel je občutek, da vedo, kaj misli...).

V začetku leta 1996 se je prvič zdravil v psihiatrični bolnišnici, nato pa tri mesece hodil k ambulantnemu psihiatru. Prejemal je flufenazin, biperiden in maprotilin.

Maja 1996 se je drugič zdravil na Psihiatrični kliniki v Ljubljani. Obravnavali smo ga zaradi heteroagresije, ki smo jo pojasnili z nanašalno preganjalnimi blodnjami. Po treh tednih smo ga v izboljšanim stanju odpustili domov z diagnozo paranoidna psihoza. Prejemal je flufenazin in biperiden.

Februarja 1998 je sledil tretji sprejem v Psihiatrično kliniko v Ljubljani, zopet zaradi heteroagresije. Čeprav je ob sprejemu zanikal psihopatološko simptomatiko, se je kmalu izkazalo, da ima nanašalno preganjalne blodnje, v katere je vključil sedaj že bivšo ženo (med 1. in 2. hospitalizacijo se je žena ločila od bolnika) in bivšega šefa, postal pa je nanašalen tudi do sobolnikov. Po terapiji se stanje ni zadovoljivo popravilo.

Poleti 1998 je bil bolnik tudi psihološko pregledan. V pogovoru je bil redkobeseden in nezaupljiv. Na psiholoških testih (Rorschachov preizkus, vprašalnik o kognitivnih motnjah) ni kazal večjih odstopanj, sam način odzivanja na projekcijski test (restriktivni tip odgovaranja) pa je bil skladen s paranoidnostjo, izraženo v klinični sliki.

Elektroencefalogram, opravljen v istem času, je pokazal lahno abnormnost na račun večje difuzne theta aktivnosti. V tem času so se pojavili horeatični zgbiki rok in jezika, ki smo jih najprej obravnavali kot tardivno diskinezo. Bolniku smo namesto haloperidola in biperidena predpisali klopazin.

V letu 1999 so se zgbiki mestoma pokazali tudi kot horeoatetotični, vendar so bili zaradi terapije malokdaj res vidni v polni meri. Včasih smo opažali skandirano govorico. Blodnje in z njimi povezano nepričakovano vedenje so se počasi umaknile, verjetno na račun slabšanja kognitivnih sposobnosti. Bolnik je postajal vse bolj nedopovedljiv, pojavili so se upadi inteligence in spomina, prizadetost presoje ... Skratka, postajal je vse bolj dementen. Ponovili smo EEG, ki je pokazal abnormno sliko, z lahno difuzno disritmijo ter pojavom počasnih valov spektra delta v prednjih predelih zlasti bifrontalno in mestoma nekoliko poudarjeno desno. CT glave ni pokazal patoloških sprememb. Bolnika je pregledal nevrolog, ki je potrdil utemeljenost genetske preiskave, čeprav ob pregledu ni našel motenj gibanja. V izvidu nevrologa tudi ni podatka o motnjah sledenja pri preiskavi gibljivosti zrkla ali motorični impersistenci pri iztezanju jezika. Z genetsko preiskavo, opisano v uvodu (ugotovitev mutacije v genu IT15 s PCR metodo), smo nato potrdili Huntingtonovo bolezen.

Ponovljen psihološki pregled je pokazal motnje na kognitivnem področju. Deficitaren je bil rezultat na *Wisconsin card sorting test*, ki je kazal na motnje pozornosti in oslabele zmožnosti organizacije miselne aktivnosti, na testu *Trail making* je bila izražena nezmožnost fleksibilnega preusmerjanja pozornosti, na spominskih preizkusih z *Wechsler-Bellevue-spominsko lestvico* je izkazoval prizadeto sposobnost asociativnega učenja, pomanjkljivo logično in vizualno pomnjenje.

Razpravljanje

V prispevku na primeru bolnika prikazujemo diagnostične in terapevtske dileme, s katerimi smo se srečevali ob obravnavanju bolnika s paranoidno psihozo, katere vzrok je bila ob končani diagnostiki ugotovljena Huntingtonova bolezen. V nadaljevanju razpravljamo o posameznih dilemah:

1. Potek in značilnosti duševne motnje

Začetek psihotične motnje je bil skladen s funkcionalnimi psihozami. V začetku smo celo menili, da gre za psihozo shizofrenskega kroga, saj je bolnik imel tako blodnje kot halucinacije, upad volje, čustveno splitvenost, kognitivne motnje in značilen upad učinkovitosti pri vsakodnevnih dejavnostih. Psihoza shizofrenskega kroga je tudi mnogo pogostejša motnja in jo v populaciji najdemo pri 1% (9). V začetku se mu je stanje po prejetju nevroleptične terapije nekoliko izboljšalo, nato pa je nastopilo obdobje terapevtske rezistence. Slednja se pri bolnikih s psihozo shizofrenskega kroga pojavlja v 15% (10). Dokler se niso pojavile zelo hude kognitivne motnje v smislu demence, je bilo samo iz klinične slike nemogoče sklepati, da gre za povsem drugo etiologijo.

2. Nedostopnost in nespecifičnost podatkov o družinski dedni obremenjenosti

Bolnik je rojen v številni družini in je iz ene od bivših jugoslovanskih republik. Starši so umrli in stiki med sorojenci so se pretrgali, delno zaradi vojne in migracije. Tudi na večkratna vabila se svojci niso oglasili, tako da nismo mogli pridobiti podatkov. Bolnik je povedal, da ima eden od bratov duševne motnje. Ti podatki so premalo specifični, da bi iz njih lahko sklepali na določeno motnjo. Duševne motnje pričakujemo pri sorodnikih bolnikov v večjem odstotku, npr. bratje in sestre bolnikov s shizofrenijo imajo desetkrat večjo možnost, da sami zbolijo (11).

3. Psihološki pregled

Huntingtonovo bolezen spremljajo psihološke težave, ki se lahko kažejo tako na emocionalnem kot spoznavnem področju, vendar nobena od težav ni specifična samo za to bolezen. Ko je bil s strani psihiatra postavljen sum na nevroleptično bolezen in kasneje tudi potrjen, smo tudi psihološke preiskave usmerili v kognitivne funkcije. Po literaturi (12) se pri bolnikih s Huntingtonovo boleznijo pojavljajo motnje v zvezi z ohranjanjem naravnosti pozornosti, organizacijo miselnih operacij in v kasnejši fazi boleznijo tudi spominske motnje. Vse te motnje so izrazito prisotne tudi pri našem bolniku.

4. Tardivna diskineza ali horea druge etiologije

Pri bolniku so se pojavili zgbiki jezika, čeljusti in prstov na rokah približno po štirih letih izpostavljenosti nevroleptikom v višjih odmerkih. Najprej smo pomislili na tardivno diskinezo, ki ima prevalenco celo do 50% bolnikov, ki prejemajo nevroleptike, vendar je pogostejša pri starejših in ženskah (13). Skladno s priporočili za obravnavo tardivne diskineze smo zamenjali klasični nevroleptik (flufenazin) s klopazinom (14). Slednji se priporoča tudi pri terapevtsko rezistentni shizofreniji (15). Menjava terapije je res za krajši čas pripeljala do izboljšanja tako psihoze kot tudi motenj gibanja.

5. Nevroleptiki maskirajo zgbike

Možno je, da smo pri bolniku opazili zgbike tako pozno, ker je ves čas prejemal nevroleptike. Nevroleptiki namreč zgbike prekrivajo, kar je v našem primeru otežilo diagnostiko. Tardivno diskinezo in horeo različnih drugih etiologij lahko simptomatsko zdravimo z nevroleptiki (14).

Zaključek

Pri opisanem bolniku se je Huntingtonova bolezen pričela s sliko psihoze, ki je spominjala na shizofrenijo. Zgbiki so se pojavili po štirih letih zdravljenja psihoze. Približno v tem času so se tudi pokazali prvi očitni znaki in simptomi demence in nato smo z dodatno diagnostiko potrdili Huntingtonovo bolezen. Potek je bil za Huntingtonovo bolezen manj značilen in zavajajoč.

Prispevek tudi opozarja, da se lahko v okviru terapevtsko rezistentne psihoze skrivajo duševne motnje različnih etiologij.

Zahvala

Za nasvete in pomoč se zahvaljujemo prof. dr. Miru Denišliću, dr. med., in doc. dr. Borutu Peterlinu, dr. med.

Literatura

1. Marsden CD, Fowler TJ. Clinical neurology. London: Edward Arnold 1998: 217.
2. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B et al. Huntington disease without CAG expansion: phenocopies or errors in assignment? Am J Hum Genet 1994; 54: 852-63.
3. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. Nat Genet 1993; 4: 398-403.

4. Cote L, Crutcher MD. The basal ganglia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of neural science. 3rd ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1991: 647–59.
5. Goldberg YP, Andrews SE, Clarke LA, Hayden MR. A PCR method for accurate assessment of trinucleotide repeat expansion in Huntington disease. *Hum Mol Genet* 1993; 6: 635–6.
6. Savvopoulos S, Golaz J, Bouras C, Constantinidis J, Tissot R. Huntington chorea. Anatomoclinical and genetic study of 17 cases. *Encephale* 1990; 16: 251–9.
7. Louis Ed, Anderson KE, Moskowitz C, Thorne DZ, Marder K. Dystonia-predominant adult-onset Huntington disease: association between motor phenotype and age of onset in adults. *Arch Neurol* 2000; 57: 1326–30.
8. Folstein S, Abbott MH, Chase GA, Jensen BA, Folstein MF. The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychol Med* 1983; 13: 537–42.
9. Karno M, Norquist GS. Schizophrenia: epidemiology. In: Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. 6th ed. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 902–10.
10. Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: Suppl 12: 4–8.
11. Aitchison KJ, Meehan K, Murray RM. First episode psychosis. London: Martin Dunitz, 1999: 23.
12. Heilman KM, Bowers D, Valenstein E. Emotional disorders associated with neurological diseases. In: Heilman KM, Valenstein E. Clinical neuropsychology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1985: 377–96.
13. Khot V, Wyatt RJ. Not all that moves is tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 661–6.
14. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; 4: 109–20.
15. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 1997; 14: 1–20.

V tej številki so sodelovali:

Primož Aplenc, dr. med., specialist splošne medicine, Nujna medicinska pomoč, ZD Ljubljana
Vladimira Assejev, dr. med., specialistka ginekologinja in porodničarka, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
Marija Avanzo-Velkavrh, dr. med., specialistka pediatrija, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
prof. dr. Milan Čizman, dr. med., specialist pediater in specialist infektolog, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
doc. dr. Mojca Z. Dernovšek, dr. med. specialistka psihiatrija, Psihiatrična klinika Ljubljana
Nataša Gorkič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, KC Ljubljana
prof. dr. Srečko Herman, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska klinika, KC Ljubljana
Lilijana Horvat, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana
mag. Željko Jakelič, dr. med., Jesenice
Barbara Japelj, univ. ing. matematike, Pedagoški inštitut Ljubljana
mag. Anamarija Kavčič, dr. med., specializantka nevrologije, Ljubljana
asist. dr. Darja Keše, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana

prim. Bogdan Leskovic, dr. med., specialist internist, Ljubljana
prof. dr. Jožica Marin, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana
doc. dr. Janez Mlakar, univ. dipl. psiholog, Psihiatrična klinika Ljubljana
prof. dr. Živa Novak-Antolič, dr. med., specialistka ginekologinja in porodničarka, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
prof. dr. Vera Pompe-Kirn, dr. med., specialistka epidemiologinja, Onkološki inštitut Ljubljana
doc. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med., specialistka epidemiologinja, Onkološki inštitut Ljubljana
Katja Strašek, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana
doc. dr. Milivoja Šircelj, demografinja, Statistični urad RS, Ljubljana
mag. Ivan Verdenik, dipl. ing., Ginekološka klinika, KC Ljubljana
prim. Darko Zorman, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za kardiologijo, KC Ljubljana
asist. dr. Igor Zupan, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za kardiologijo, KC Ljubljana
