

Choroba Huntingtona — w 20. rocznicę odkrycia genu *IT15*; patogeneza, diagnostyka i leczenie

Jarosław Sławek¹⁻³, Witold Sołtan^{2, 3}, Emilia J. Sitek¹⁻³

¹Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Neurologii i Oddział Udarowy Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

³Ośrodek *European Huntington's Disease Network* (EHDN) w Gdańsku

STRESZCZENIE

Choroba Huntingtona (HD, *Huntington's disease*) jest procesem zwyrodnieniowym uwarunkowanym genetycznie i występuje rzadziej niż choroba Alzheimera czy Parkinsona. Z powodu ciężkiego przebiegu, specyficznej sytuacji nosicieli mutacji genowej w genie *IT15* z dziedziczeniem autosomalnie dominującym, z których niemal wszyscy zachorują, a także z powodu postępu w jej leczeniu zasługuje na szczególną uwagę. Dodatkowo w 2013 roku przypada 20. rocznica odkrycia genu; jest to także rok zarejestrowania w Polsce pierwszego przebadanego systematycznie leku do objawowego leczenia płasawicy, jakim jest tetrabenazyna. W Polsce w ostatnich latach obserwuje się poprawę opieki nad chorymi z HD związaną z wejściem naszego kraju w 2007 roku do Europejskiej Sieci Choroby Huntingtona (EHDN, *European Huntington's Disease Network*). W artykule przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące patogenety, diagnostyki oraz leczenia HD.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (3): 85–95

Słowa kluczowe: płasawica, choroba Huntingtona

Wprowadzenie

W tym roku przypada 30. rocznica odkrycia *locus* chromosomowego oraz 20. rocznica odkrycia przez Jamesa Gussellę i jego zespół mutacji

genowej odpowiedzialnej za rozwój choroby Huntingtona (HD, *Huntington's disease*) [1, 2]. George Huntington opisał schorzenie w 1872 roku, ale aż do lat 80. następnego wieku nieznane było *locus* mutacji genowej. W 1983 roku w czasopiśmie „Nature” opublikowano informację o zlokalizowaniu genu HD na chromosomie 4 [1]. Odkrycie genu w 1993 roku dało ogromne nadzieje na postęp w zrozumieniu patogenety tego schorzenia, z perspektywą leczenia powstrzymującego rozwój HD. Mimo upływu czasu i przeprowadzenia wielu badań cel ten jednak nie został osiągnięty. Wyniki badań pozwoliły na lepsze zrozumienie patogenety choroby, a w ostatnich latach obiektywne wyniki prób lekowych umożliwiły poprawę leczenia objawowego. Powstanie dużych europejskich (EHDN, *European Huntington Disease Network*) i światowych (*Enroll-HD*) sieci badawczych stwarza szansę na szybsze rozwiązanie problemów wczesnej interwencji terapeutycznej zmieniającej przebieg schorzenia. Lepsze poznanie choroby doprowadziło także do zmiany nazwy schorzenia z używanego do niedawna terminu „płasawica Huntingtona” na znacznie bardziej oddające szerokie spektrum objawów klinicznych określenie „choroba Huntingtona”.

Epidemiologia

Rozpowszechnienie HD jest dość zróżnicowane. W poszczególnych badaniach uzyskiwano dane w granicach 4,1–8,4 na 100 000 mieszkańców w Stanach Zjednoczonych oraz 1,63–9,95 na 100 000 mieszkańców w większości krajów

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Oddział Neurologii i Oddział Udarowy
Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
tel./faks: 58 340 92 90

e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 3, 85–95

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2013 Via Medica

europjskich. Choroba jest rzadsza w Azji. Szacuje się, że w Europie choruje 45 000 osób, a w Stanach Zjednoczonych około 30 000 [3, 4]. Nie stwierdzono przewagi żadnej z płci, a średni wiek wystąpienia objawów to przedział między 35. a 44. rokiem życia. Rozpiętość wieku zachorowania pozostaje szeroka (2.–92. rż.), począwszy od postaci młodzieńczej (JHD, *juvenile Huntington's disease* lub tzw. wariantu Westphala, z zachorowaniem przed 20. rż. — 5–10% wszystkich przypadków), a skończywszy na postaci o bardzo późnym początku. Zachorowania w wieku poniżej 10 lat i powyżej 70. roku życia są rzadkie. Z uwagi na charakter mutacji i możliwość zwielokrotnienia liczby powtórzeń w kolejnym pokoleniu, zwłaszcza gdy zmutowany gen jest dziedziczony po ojcu, obserwuje się w tym schorzeniu tak zwane zjawisko antycypacji. Polega ono na wystąpieniu objawów wcześniej i z większym nasileniem w kolejnym pokoleniu, a wynika z większej niestabilności allelu genu huntingtyny (HTT) w trakcie spermatogenezy [4–6].

Genetyka i patogeneza

Choroba Huntingtona jest schorzeniem dziedzicznym w sposób autosomalnie dominujący, co oznacza, że u każdego dziecka chorej osoby występuje 50-procentowe ryzyko odziedziczenia nieprawidłowego genu. Choroba ta jest dziś klasyfikowana, podobnie jak rdzeniowy zanik mózdzku (SCA, *spino-cerebellar atrophy*) czy zespół kruchego chromosomu X (FXTAS, *fragile X tremor/ataxia syndrome*), do schorzeń określanymi mianem chorób ze zwielokrotnieniem powtórzeń trójek nukleotydowych (poliglutaminowych). U podłoża schorzenia leży mutacja w genie *IT15* zlokalizowana na chromosomie 4p16.3 powodująca ekspansję trójnukleotydów CAG, co wyraża się wydłużeniem poliglutaminowego łańcucha na N-końcu białkowego produktu, jakim jest tak zwana huntingtyna. W warunkach fizjologicznych liczba powtórzeń CAG w genie HTT wynosi 6–35 [2]. Liczba powtórzeń w przedziale 30–35 nie powoduje rozwoju objawów choroby, ale — ze względu na wspomniane wcześniej zjawisko antycypacji — zwiększa ryzyko powstania mutacji nie zrównoważonej. Zakres 36–39 powtórzeń tripletu CAG może wywołać chorobę, ale penetracja genu jest niepełna. W pozostałych przypadkach penetracja zmutowanego genu jest pełna. W pewnym stopniu można przewidywać czas ujawnienia się choroby zależnie od liczby powtórzeń. Jest on wcześniejszy przy dużej liczbie powtórzeń (np.

JHD, zwykle > 60), a im więcej jest powtórzeń, tym wcześniejsze jest zachorowanie [7]. Natomiast w przypadkach późnego zachorowania liczba powtórzeń jest zwykle mała (np. 40 po 80. rż.), a fenotyp charakteryzuje się dominacją głównie zaburzeń ruchowych (płaszawica, mioklonie, niestabilność chodu). W 90% przypadków liczba powtórzeń CAG mieści się w granicach 40–55 [8]. U około 11% chorych nie znajduje się czynnika rodzinnego i mogą to być osoby ze spontanicznymi, nowymi mutacjami. W jednym z badań u 28 chorych z prawdopodobną HD, ale bez wywiadu rodzinnego, u 89% w badaniu genetycznym potwierdzono mutację typową dla HD [9]. W przypadku małej liczby powtórzeń, na przykład około 40, można z jedynie 50-procentowym prawdopodobieństwem określić wiek zachorowania na około 50 lat, i z takim samym prawdopodobieństwem przy liczbie powtórzeń około 50 — wiek zachorowania na około 30. rok życia. Zatem należy sądzić, że o wieku zachorowania mogą decydować inne geny — modulatory oraz bliżej dziś nieznanne czynniki środowiskowe. Liczba powtórzeń decyduje w pewnym sensie o ciężkości fenotypu, nie pozwala jednak przewidzieć tempa progresji choroby. Szacunkowo liczba powtórzeń decyduje o wieku zachorowania w 70%; wśród pozostałych 30% inne geny stanowią 40%, a czynniki środowiskowe — 60% [10, 11].

Zmiana konformacji przestrzennej powstającej wskutek mutacji nieprawidłowej HTT powoduje, jak się wydaje, utratę funkcji białka i nabycie własności toksycznych. Dokładna rola HTT nie jest jednak w pełni poznana. Uważa się, że HTT uczestniczy między innymi w prawidłowym transporcie cytoplazmatycznych organelli komórkowych i molekuł, w przekaźnictwie synaptycznym, jest konieczna do prawidłowego rozwoju płodu i neurogenezy, hamuje prokaspazę 9, wykazując właściwości antyapoptyczne, jest włączona w biogenezę RNA oraz reguluje transkrypcję genów. Nieprawidłowe białko powstające wskutek mutacji genu i wzrostu liczby powtórzeń CAG samorzutnie polimeryzuje, tworząc nierozpuszczalne agregaty o konformacji beta-fałdowej, charakterystyczne dla amyloidu, i staje się toksyczne dla komórek. Gromadzenie patologicznego białka pozwala zaliczyć HD do schorzeń o charakterze proteinopatii. Wtórne do jego gromadzenia wydają się inne czynniki procesu neurodegeneracyjnego, takie jak: stres oksydacyjny, ekscytotoksyczność glutaminianu, dysfunkcja mitochondriów (głównie kompleksu II),

aktywacja mikrogleju i apoptoza. Toksyczne wydają się oligomery powstające na drodze posttranslacyjnej obróbki HTT. Wymienione wyżej różne procesy prowadzące do śmierci komórki mogą być potencjalnym punktem uchwytu dla leków [5, 7]. W modelu doświadczalnym wykazano, że możliwa jest zmiana w zmutowanej HTT (fosforylacja dwóch fragmentów lizynowych w obrębie pierwszych 17 aminokwasów tuż przed regionem powtórzeń), która powoduje utratę jej toksycznego charakteru [12].

W badaniach neuroobrazowych i patomorfologicznych wczesny proces zanikowy dotyczy przede wszystkim jądra ogoniastego i w ocenie wolumetrycznej może się ujawnić 10–15 lat przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych [5]. Następnie zanik neuronów i wtórna gliozą obejmują gałkę błądą i skorupę; poza tym proces ma charakter rozlany i raczej symetryczny i obejmuje także neurony wielkokomórkowe warstwy VI kory mózgowej, wzgórze, istotę czarną siatkowatą, górną oliwkę, jądra głębokie mózdzku. Zanik dotyczy przede wszystkim neuronów kolcowych (*spiny neurons*) w jądrze ogoniastym i skorupie, które mają charakter hamujący (są GABA-ergiczne [GABA {*gamma aminobutyryc acid*} — kwas gamma-aminomasłowy]). Uważa się, że neurony te dominują w drodze pośredniej układu pozapiramidowego i ich uszkodzenie we wczesnej postaci choroby powoduje trudności w hamowaniu ruchów, co objawia się płasawicą. Wraz z trwaniem procesu chorobowego wszystkie GABA-ergiczne neurony kolcowe zostają objęte procesem — również wchodzące w skład drogi bezpośredniej, co tłumaczy pojawienie się objawów parkinsonowskich w zaawansowanej HD. Natomiast w JHD od początku procesem patologicznym objęte są obie drogi [13, 14].

Obraz kliniczny i przebieg choroby

Wczesne (prodromalne) objawy chorobowe

Kilka lat przed pełną manifestacją obrazu klinicznego choroby można obserwować subtelne deficyty poznawcze, przede wszystkim zaburzenia uwagi i funkcji wykonawczych (elastyczności myślenia, planowania, kontroli działania). Zaburzenia ruchowe mogą być też poprzedzone zmianami stanu psychicznego — obniżeniem nastroju, podwyższeniem poziomu lęku czy też drażliwością. Gwałtowne reakcje emocjonalne można wytłumaczyć wczesnym zanikiem jądra ogoniastego, które stanowi niejako „furtkę” selekcyjną dopływ informacji do tych obszarów płatów czołowych,

które są odpowiedzialne za zachowanie. Uszkodzenie tej „furtki” powoduje zwiększony i nieselektywny napływ informacji, a w konsekwencji utratę kontroli nad zachowaniem. Co więcej, sporadycznie pierwszym objawem HD mogą być objawy psychotyczne, przypominające objawy schizofrenii. Taki wzorec objawów zazwyczaj powoduje późną diagnozę, gdyż psychiatra może zinterpretować ruchy płasawicze jako dyskinezy polekowe i dopiero wystąpienie dyzartrii, dysfagii i zaburzeń chodu sugeruje konieczność oceny neurologicznej w przypadku braku wywiadu rodzinnego w kierunku HD. Niekiedy obserwuje się niewyjaśnione innymi przyczynami zmniejszenie masy ciała związane z dysfunkcją przysadkowo-podwzgórzową. Zaburzenia sakkadycznych ruchów gałek ocznych (wydłużenie latencji sakkad dowolnych) także mogą wyprzedzać pojawienie się płasawicy. Wczesnym objawem może być niezgrabność czy nerwowość w ruchach oraz parakinezie — „naddatki” ruchu nakładające się na ruchy dowolne. W badaniach obrazowych zanik prążkowiec, jądra ogoniastego, istoty białej i scieńczenie kory mogą być obserwowane nawet 15 lat przed wystąpieniem klinicznych objawów choroby [5, 15, 16].

Zaburzenia ruchowe

Pierwszym objawem jawnej HD w fazie klinicznej jest płasawica — początkowo o charakterze ogniskowym, z tendencją do uogólniania się w dalszych stadiach choroby. Charakterystyczna jest trudność z utrzymaniem wykonywanego ruchu, na przykład niemożność utrzymania wysuniętego z ust języka czy uścisku ręki (tzw. objaw dojarki). Ruchy płasawicze mogą być znacznie nasilone, powodując zaburzenia stabilności postawy oraz ryzyko obrażeń ciała. Oprócz wspomnianych wcześniej zaburzeń sakkadycznych ruchów gałek ocznych pojawiają się także zaburzenia oczopląsu optokinetycznego, początkowo zwykle pionowego, a następnie również poziomego. Z czasem pojawiają się dyzartria i hipofonia, prowadzące aż do anartrii, oraz dysfagia. Dodatkowo w obrazie klinicznym można obserwować ruchy dystoniczne, mioklonie, niekiedy tiki, a także ataksję oraz spastyczność z objawami patologicznymi, takimi jak objaw Babińskiego. Dystonię stwierdza się w 90% przypadków, ale zwykle nie jest tak nasilona, jak w przypadkach dystonii idiopatycznych czy uwarunkowanych genetycznie. Charakterystyczne są zaburzenia chodu (chód płasawiczny) ze znaczną jego niestabilnością i ryzykiem upadków.

Szacuje się, że upadki występują u 60% chorych i korelują z nasileniem zarówno zaburzeń ruchowych, jak i neuropsychiatrycznych [17, 18]. W późniejszych stadiach choroby (ale wczesnych w JHD, w których płasawicy nie obserwuje się w ogóle lub jest ona słabo wyrażona) zaczynają dominować spowolnienie ruchowe i sztywność przypominające zespół parkinsonowski. Objawy stopniowo narastają i w ciągu 15–20 lat prowadzą do unieruchomienia i śmierci związanej z powikłaniami takiego stanu. Interesującym zjawiskiem w HD jest ograniczona samoświadomość objawów ruchowych, co dotyczy znacznej liczby chorych. Może to mieć poważne konsekwencje, ponieważ wraz z otępieniem i utratą krytycyzmu może prowadzić do upadków czy podejmowania różnych zadań ruchowych zagrożonych ryzykiem obrażeń [19].

Zaburzenia poznawcze

Narastające z czasem zaburzenia poznawcze prowadzące do otępienia są w zasadzie nieodłącznym elementem obrazu klinicznego. W HD dominują, obecne już od wczesnych etapów choroby, zaburzenia funkcji wykonawczych (ang. *executive function*). W życiu codziennym może się to objawiać jako trudności w ustalaniu celu działania, planowaniu i organizacji kolejnych jego etapów, w inicjowaniu działania, jego kontroli (dostrzeganie błędów, możliwość ich korekty) oraz problemy ze zmianą nastawienia poznawczego/elastycznością myślenia (trudności w „przełączaniu się” z jednego działania na inne). W zakresie zaburzeń pamięci obserwuje się inny profil objawów niż w chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*). Na początku stwierdza się nieprawidłowości w zakresie pamięci operacyjnej, które mogą powodować trudności, na przykład w dokonywaniu obliczeń w pamięci. Ponadto chorzy mają problemy z uczeniem się proceduralnym, na przykład obsługą nowego telefonu komórkowego (zanim uniemożliwią to zaburzenia ruchowe). W zakresie zapamiętywania nowych informacji profil zaburzeń przypomina objawy obserwowane w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*): spowolnienie procesu uczenia, trudności ze spontanicznym odtwarzaniem informacji po odroczeniu, bez deficytu typowo amnestycznego, o czym świadczy obserwowana poprawa po udzieleniu pacjentowi wskazówek. Ponadto osoby z HD mają trudności z odtwarzaniem zdarzeń z pamięci autobiograficznej w porządku chronologicznym, ale bez gradientu czasowego (w przeciwieństwie

do osób z AD pacjent z HD z podobnym trudem aktualizuje zdarzenia sprzed 20, jak i sprzed 2 lat).

Problemy te mogą utrudniać przeprowadzenie wywiadu. Dość interesujące i poparte wieloma badaniami są obserwacje wskazujące na selektywnie zaburzoną zdolność rozpoznawania przez chorych negatywnych emocji (złości, gniewu, obrzydzenia) w wyrazie twarzy i w głosie innych osób [20, 21].

Zaburzenia emocjonalne i behawioralne

Zaburzenia emocjonalne i zaburzenia zachowania często wyprzedzają pojawienie się ruchów mimowolnych. Do najczęstszych należy depresja. W okresie roku przed ujawnieniem się zaburzeń ruchowych tak zwana duża depresja dotyka aż blisko 60% chorych [22]. Pojawiają się także: wzmożona labilność emocjonalna, drażliwość, apatia, abulia, zachowania agresywne i autoagresywne. Możliwe, chociaż rzadkie, jest wystąpienie zaburzeń maniakalnych. Do spektrum objawów należą również objawy wytwórcze w postaci urojeń, omamów (30% chorych), niekiedy zespołu paranoidalnego. Częste są myśli samobójcze, a ryzyko popełnienia samobójstwa wzrasta 6-krotnie w porównaniu z populacją ogólną.

Częstość występowania różnych zaburzeń neuropsychiatrycznych przedstawiono w tabeli 1 [23].

Badania dodatkowe

W przypadku oczywistego wywiadu rodzinnego najważniejszym badaniem pomocniczym jest badanie genetyczne. W przypadku wątpliwości można dodatkowo wykonać liczne badania mierzące do ustalenia rozpoznania innej przyczyny płasawicy. Badania neuroobrazowe mają jedynie znaczenie pomocnicze, wskazując na zanik jądra ogoniastego i dalej uogólniony zanik podkorowokorowy w dalszych stadiach choroby.

Tabela 1. Częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych w chorobie Huntingtona (wg [23])

Objaw	Zakres częstości wg różnych badań
Drażliwość	38–73%
Apatia	34–76%
Lęk	34–61%
Depresja	33–69%
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne	10–52%
Psychoza	3–11%

Badanie i poradnictwo genetyczne

Jeśli podejrzewa się HD mimo braku wyraźnego wywiadu rodzinnego, to zawsze wskazane jest jego pogłębienie, ponieważ w praktyce klinicznej autorów zdarzały się przypadki różnych ojców rodzeństwa chorej osoby lub wczesna śmierć rodzica/rodziców, prawdopodobnie przed pojawieniem się objawów klinicznych. Badania genetyczne wykonuje się jedynie za zgodą chorego. Badanie osób z grupy ryzyka jest także możliwe na ich życzenie, ale ograniczone do pacjentów pełnoletnich (u dzieci tylko w przypadku ujawnienia się objawów). Ze względu na poważne konsekwencje informacji o nosicielstwie genu przekazanie tej informacji powinno się odbywać w specjalistycznych poradniach, najlepiej z udziałem genetyka klinicznego i ze wsparciem psychologicznym. Ponadto badanie genetyczne powinno być poprzedzone kilkoma sesjami poradnictwa genetycznego. W warunkach polskich, z uwagi na brak doradców genetycznych (ang. *genetic counsellor*), podobnych porad udzielają genetycy kliniczni, neurologi, psychiatry bądź neuropsycholodzy.

Badania genetyczne przeprowadza się nieodpłatnie w kilku ośrodkach w Polsce. Od 2007 roku Polska należy także do europejskiej sieci choroby Huntingtona (EHDN, *European Huntington's Disease Network*), której siedziba znajduje się w Ulm (Niemcy). Obszar Polski podzielono na 6 regionów, z których chorzy mogą być kierowani do ośrodków w Gdańsku, Katowicach, Krakowie, Poznaniu i Warszawie (dwa). W tych ośrodkach możliwe są diagnostyka kliniczno-genetyczna oraz leczenie. Chorych bada się co roku, a ich dane są gromadzone w sieci (obecnie w Europie zebrano dane ponad 10 000 chorych). *European Huntington's Disease Network* także jest podzielona na robocze grupy badawcze oraz, we współpracy z przemysłem farmaceutycznym, planuje i prowadzi badania lekowe. Istotą tej działalności jest intensyfikacja badań nad tą ciągle nieuleczalną chorobą. Dokładny spis ośrodków i dane kontaktowe przedstawiono w aneksie na końcu artykułu.

Różnicowanie

Różnicowania wymagają te przypadki, w których nie ma dodatniego wywiadu rodzinnego oraz gdy nie stwierdza się mutacji w genie *IT15*.

Wśród schorzeń uwarunkowanych genetycznie, a także rodzinnych, ale o przebiegu łagodnym i innym dziedziczeniu, należy wymienić scho-

zenia przypominające HD — tak zwane zespoły *HD-like* (podtypy 1, 2 i 4 dziedziczone autosomalnie dominująco, podtyp 3 — dziedziczony recesywnie) oraz tak zwaną łagodną płasawicę rodzinną. Do płasawic o podłożu genetycznym trzeba także zaliczyć płasawicę w neuroakantocytocie, chorobie Wilsona, chorobie Friedreicha, neurodegeneracjach z gromadzeniem żelaza, napadowych dyskinezach oraz niektórych postaciach SCA (1, 2, 3, a szczególnie SCA17) czy chorobach prionowych. Wśród tych związanych z wiekiem należy wymienić płasawicę starczą (charakteryzującą się głównie ruchami mimowolnymi w zakresie twarzy w postaci ciągłych ruchów ust, mimowolnego żucia lub ruchów języka) oraz płasawicę Sydenhama występującą u dzieci (jest jednym z objawów gorączki reumatycznej — choroby powodowanej zakażeniem paciorkowcami beta-hemolizującymi z grupy A). Bardzo nasilone w zakresie amplitudy i dynamiki oraz połowiczne ruchy przypominające płasawicę nazywane są balizmem (hemibalizmem), który jest także widywany u starszych osób w przebiegu udarów obejmujących jądra podkorowe, szczególnie połączone z jądrem niskowzgórzowym Luysa lub w nieketotycznej hiperosmolarnej hiperglikemii. Płasawica może się także ujawnić w czasie ciąży. Zazwyczaj pacjentki te przebyły płasawicę Sydenhama albo w przyszłości rozwinię się u nich toczeń układowy lub HD.

Toczeń układowy jest właśnie kolejną ważną przyczyną płasawicy (występuje u 2% chorych, ale w tej grupie aż u 22% jest ona pierwszym objawem choroby), podobnie jak nadczynność tarczycy. Płasawica może mieć charakter polekowy (hormonalne leki antykoncepcyjne, lewodopa w PD, leki przeciwpadaczkowe, takie jak fenytoina czy karbamazepina, metoklopramid, izoniazyd, stymulanty, takie jak amfetamina czy aminofilina, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, lit, opioidy i preparaty steroidowe). Płasawica może być, oczywiście, objawem różnych schorzeń, takich jak udar mózgu czy neuroinfekcje, w tym zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) czy sarkoidoza, a jej wystąpienie zależy od specyficznej lokalizacji miejsca uszkodzenia mózgu [24, 25]. Główne schorzenia, które trzeba wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej, podano w tabeli 2 [26].

Leczenie objawowe

Ze względu na złożoność problemów w leczeniu chorego z HD powinno być zaangażowanych

Tabela 2. Różnicowanie choroby Huntingtona (inne płasawice) (wg [26])

Przyczyny uwarunkowane genetycznie
Choroby podobne do choroby Huntingtona (<i>Huntington's disease-like syndromes</i> 1, 2, 3, 4)
Łagodna płasawica dziedziczna
Neuroakantocytoza
Napadowe dyskinezy
Zanik jądra zębatego, jądra czerwienego i jądra niskowzgórzowego (DRPLA, <i>dentato-rubro-pallido-luysian atrophy</i>)
Choroba Wilsona
Zwyrodnienie układu nerwowego z odkładaniem się żelaza w mózgu (NBIA, <i>neurodegeneration with brain iron accumulation</i>)
Ataksje rdzeniowo-mózdkowe (1, 2, 3, 17)
Inne przyczyny — niegenetyczne
Płasawica Sydenhama
Płasawica u kobiet w ciąży
Leki antykoncepcyjne
Toczeń układowy
Nadczynność tarczycy
Leki: neuroleptyki, fenytoina, karbamazepina, amfetamina, aminofilina, opioidy, steroidy, izoniazyd, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lit, metoklopramid
Zaburzenia homeostazy: hipo- i hipernatremia, hipo- i hiperglikemia, niewydolność nerek
Zatrucia: alkohol, tlenek węgla
Udary i czynniki infekcyjne (specyficzna lokalizacja ognisk)

wielu specjalistów — od genetyka, neurologa, psychiatry po psychologa, fizjoterapeutę, logopedę czy dietetyka. Leczenie na obecnym etapie wiedzy ma charakter ograniczony i sprowadza się do poprawy w zakresie niektórych objawów HD, takich jak zaburzenia ruchowe (głównie płasawica) czy emocjonalne (depresja, lęk). Mimo wysiłków wielu grup badawczych, jak dotąd, nie jest znana metoda spowalniania czy zatrzymania procesu neurozwyrodnieniowego. W leczeniu objawowym zawsze na początku warto zadać sobie pytanie o te objawy, które w największym stopniu ograniczają codzienne funkcjonowanie chorego. W opublikowanej w ubiegłym roku pracy polskich autorów [27] próbowali oni odpowiedzieć na to pytanie, wymieniając następujące wskaźniki niesprawności jako najważniejsze: czas trwania choroby, nasilenie zaburzeń ruchowych, nasilenie zaburzeń poznawczych, apatię. Najważniejszymi predyktorami gorszej jakości życia okazały się depresja i zaburzenia poznawcze. Choroba Huntingtona dotyka nie tylko samego pacjenta,

ale także jego rodzinę. Rodzina ta jest skazana na wieloletnią opiekę, pokonywanie bez żadnej nadziei na poprawę wielu codziennych problemów medycznych, społecznych, nierzadko w obliczu i ze świadomością (u nosicieli) nieuchronności zachorowania w przyszłości. Dlatego rodzina także wymaga wsparcia, a za najważniejsze czynniki obciążające opiekunów uznaje się depresję i zaburzenia ruchowe [27]. W leczeniu HD, oprócz postępowania farmakologicznego, istotne znaczenie mają także inne — niefarmakologiczne działania. Wymagają one wiedzy na temat choroby, zrozumienia istoty jej objawów i zagrożeń. Proste sposoby postępowania mogą ułatwiać komunikację z chorym (tab. 3) [28].

Zaburzenia ruchowe

W leczeniu zaburzeń ruchowych (głównie płasawicy) stosuje się leki zmniejszające aktywność układu dopaminergicznego (z wyjątkiem JHD, w której dominują spowolnienie i sztywność, a poprawę może przynieść lewodopa). Leczenie płasawicy powinno się rozpocząć wtedy, gdy jej nasilenie jest na tyle duże, że stanowi problem w życiu codziennym chorego i jego rodziny. Niekiedy, mimo ograniczonej samoświadomości tych ruchów, u części chorych mogą mieć one charakter stygmatyzujący. W doborze leku należy się kierować stanem klinicznym i objawami współwystępującymi we wszystkich sferach objętych procesem chorobowym, ponieważ niekiedy jednym lekiem można oddziaływać na kilka objawów (np. kwetiapina może skutecznie zwalczać zaburzenia psychotyczne, zaburzenia snu oraz agresję i inne zaburzenia zachowania, chociaż raczej się jej nie stosuje ze względu na niską skuteczność w leczeniu płasawicy). W odniesieniu do leków w większości wskazań w HD nie ma danych z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby być podstawą rekomendacji. W dokumencie *American Academy of Neurology (AAN)* znalazły się rekomendacje, i to na poziomie B, dotyczące tylko trzech leków: tetrabenazyny (TBZ), amantadyny oraz riluzolu, który *nota bene* trudno uznawać za lek skuteczny w leczeniu płasawicy. Jedynym lekiem oficjalnie uznanym przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration (FDA)* w objawowym leczeniu płasawicy pozostaje TBZ. Tradycyjnie zalecane w wielu podręcznikach klasyczne neuroleptyki oraz neuroleptyki atypowe nie były w tym wskazaniu formalnie przebadane, mimo ich miejsca w podręcznikach neurologii oraz zaleceń różnych

Tabela 3. Wybrane metody nefarmakologicznego postępowania z pacjentem z chorobą Huntingtona (wg [28])

Problem	Rozwiązanie
Spowolnienie myślenia	Należy używać krótkich i zamkniętych pytań, nie więcej niż jednego naraz, dać choremu czas na odpowiedź
Zaburzenia pamięci	Trzeba stosować podpowiedzi, unikać dystraktorów — czynników rozpraszających uwagę
Trudności w wykonywaniu powtarzanych ciągów czynności	Trzeba stosować rutynowe sposoby postępowania, np. tę samą kolejność wykonywanych czynności
Zaburzenia orientacji przestrzennej i utrata kontroli nad odległością (np. ryzyko obrażeń w przypadku nasilonych ruchów płasawicznych)	Należy utrzymywać odpowiednią odległość od chorego, usunąć z przestrzeni mieszkalnej zbędne przedmioty, szczególnie z podłogi (zmniejszone ryzyko upadków)
Zaburzone planowanie działań i apatia	Nie wolno nazywać tych problemów lenistwem — niezdolność do podjęcia czynności może wynikać z braku rozpoznania logicznej kolejności działań: warto używać kalendarzy, planerów, tworzyć listy czynności do wykonania
Trudności w podejmowaniu decyzji	Nie powinno się stwarzać zbyt wielu możliwości wyboru, nie wolno używać siły w celu przekonania do własnych racji, trzeba unikać otwartych pytań, używać prostych, krótkich zdań
Trudności w organizacji czasu i zadań dla chorego	Należy angażować chorego w wykonywanie „małych”, jasno sprecyzowanych i możliwych do wykonania zadań (np. nie zlecać mu posprzątania całego mieszkania)

Tabela 4. Leki stosowane w objawowym leczeniu płasawicy w chorobie Huntingtona (wg [31])

Grupa leków	Leki
Blokery receptora dopaminowego	Neuroleptyki atypowe (olanzapina, risperidon, kłozapina, aripiprazol, kwetiapina — tylko w dużych dawkach) Klasyczne neuroleptyki (chlorpromazyna, haloperidol) Inne: tiapryd, sulpiryd
Leki wypłukujące dopaminę z zakończeń presynaptycznych	Tetrabenazyna Rezerpina
Antagoniści receptora NMDA	Amantadyna Memantyna
Leki przeciwpadaczkowe	Karbamazepina, okskarbazepina Topiramata Lewetiracetam Kwas walproinowy Gabapentyna

NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) — N-metylo-D-asparaginian

gremiów ekspertów dotyczących ich stosowania [29]. Rekomendacje europejskie (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) są obecnie w przygotowaniu i będą najprawdopodobniej opublikowane w przyszłym roku. Leki stosowane w leczeniu płasawicy w HD przedstawiono w tabeli 4. Podczas długotrwałego stosowania większości z wymienionych w tej tabeli neuro-

leptyków należy kontrolować elektrokardiogram (EKG) z oceną wskaźnika QTc. Kłozapina może powodować leukopenię i działać kardi toksycznie (ostatnio podnosi się problem kardi toksycznego działania także innych neuroleptyków podczas długotrwałej terapii). Działaniami niepożądanymi neuroleptyków mogą być także dyskinezy polekowe lub parkinsonizm. Zwykle nie powodują także poprawy w zakresie innych objawów (np. haloperidol łagodzi ruchy płasawicze, ale nie wpływa na zaburzenia chodu). Neuroleptyki atypowe wydają się wykazywać mniej działań niepożądanych i być lepiej tolerowane, ale — tak jak wspomniana kwetiapina — słabiej wpływają na ruchy płasawicze (najlepiej risperidon i olanzapina). W Europie szeroko stosowane i dobrze tolerowane są sulpiryd i tiapryd oddziałujące głównie na receptory D₂ w układzie limbicznym, które tym samym wpływają również na zaburzenia emocjonalne i zaburzenia zachowania. W leczeniu dystonii można stosować toksynę botulinową, w leczeniu zaburzeń chodu nie ma jasnego postępowania farmakologicznego poza fizjoterapią, natomiast w miokloniach skuteczne mogą być kwas walproinowy, lewetyracetam czy klonazepam. W zaburzeniach połykania o znacznym nasileniu wskazane jest założenie gastrostomii. Chudnięcie — zły rokowniczo objaw — powinno się leczyć wysokokaloryczną dietą [30, 31].

Tetrabenazyna (*Tetmodis*[®], *Xenazine*[®], *Nitoman*[®]) jest pierwszym i, jak dotychczas, jedynym lekiem zarejestrowanym w objawowym leczeniu

pląsawicy w przebiegu HD (FDA 2008 r.) [29]. Od tego roku dostępna jest także w Polsce i refundowana chorym z HD.

Lek ten był znany od ponad 40 lat i stosowany w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych u chorych z późnymi stereotypiami, miokloniami, pląsawicą, późną dystonią czy też w zespole Tourette'a. Jednocześnie nie obserwowano późnych dyskinez, jak w odniesieniu do podobnie działających neuroleptyków. Szczególnie w przypadku opornych na leczenie późnych dyskinez polekowych lek znacząco ograniczał objawy ruchowe. W 2012 roku Chen i wsp. opublikowali pracę poglądową obejmującą ocenę dostępnych badań i uznali TBZ za skuteczny lek w HD oraz jako alternatywną terapię w dystonii, późnych dyskinezach i tikach (trzy ostatnie wskazania nie są zarejestrowane, tzw. wskazanie *off-label*), przy akceptowalnym profilu tolerancji w grupie dzieci i dorosłych [33–35]. Badanie kliniczne o akronimie TETRA-HD było największą próbą kliniczną III fazy, której celem było ustalenie optymalnej dawki TBZ w leczeniu pląsawicy i innych ruchów mimowolnych u osób z HD. Badanie przeprowadziła *Huntington Study Group* (HSG) w 16 różnych ośrodkach w Stanach Zjednoczonych z udziałem 84 chorych (54 otrzymało TBZ w dobowej dawce do 100 mg, a 30 — placebo) i potwierdziła skuteczność leku w łagodzeniu objawów pląsawicy [36].

Tetrabenazyna jest odwracalnym inhibitorem pęcherzykowego transportera monoamin typu 2 (VMAT2, *vesicular monoamine transporter 2*) w zakończeniach presynaptycznych, blokując transport dopaminy do zakończeń, zmniejsza ilość dopaminy oraz, w mniejszym stopniu, serotoniny i noradrenaliny w zakończeniach presynaptycznych. Wchłania

się z przewodu pokarmowego w około 75%, w 82–85% (metabolity 59–68%) łączy się z białkami i jest metabolizowana w wątrobie przez reduktazę karbonylową do aktywnych metabolitów, które są metabolizowane głównie przez CYP2D6. Czas połowicznego rozpadu aktywnych metabolitów wynosi do 7 godzin; w 75% TBZ jest wydalana z moczem. Metabolizm z udziałem cytochromu CYP2D6 to potencjalne źródło interakcji szczególnie istotnych w HD z takimi lekami, jak: fluwoksamina, fluoksetyna, amitryptylina, bupropion, paroksetyna, cymetydyna, amiodaron, kwas walproinowy, risperidon i innymi, co może nasilać działanie TBZ [37].

Tetrabenazyna jest przeciwwskazana w przypadku bradykinezji i sztywności mięśniowej, depresji (wg FDA depresja nieleczona bądź leczona nieefektywnie) oraz myśli samobójczych (wg FDA aktywne myśli i działania samobójcze). Potencjalne działania niepożądane przedstawiono w tabeli 5 [35, 36]. Wskazane jest kontrolowanie odstępu QTc, szczególnie przy łączeniu TBZ z neuroleptykami [37]. Dawkowanie rozpoczyna się od 12,5 mg/dobę i powoli zwiększa do skutecznej dawki, ale zwykle nie przekraczając granicy 50–75 mg/dobę; zwykle nie zaleca się przekraczania dawki 100 mg/dobę [31, 32].

W leczeniu pląsawicy w HD rekomendacje AAN (amantadyna, TBZ, riluzol) rozmiągają się z praktyką kliniczną i są przedmiotem kontrowersji. W ich krytycznym przeglądzie Reilmann (2013 r.) [32] wskazuje na słabe podstawy kliniczne rekomendowania amantadyny i riluzolu, a TBZ traktuje jako lek drugiego rzutu. Przedstawił on również rekomendacje dotyczące wyboru leków i ich dawkowania na podstawie badania ankietowego wśród specjalistów, umieszczając kolejno,

Tabela 5. Działania niepożądane tetrabenazyny (wg [35, 36])

Działanie niepożądane	Odsetek	Działanie niepożądane	Odsetek
Sedacja/senność	31%	Parkinsonizm	9%
Zmęczenie	22%	Wymioty	6%
Bezsenna	22%	Zasinienie	6%
Depresja	19%	Dysuria	4%
Akatyzja	19%	Reakcje obsesyjne	4%
Zaburzenia pozapiramidowe	15%	Zawroty głowy	4%
Niepokój	15%	Dyzartria	4%
Nudności	13%	Zaburzenia chodu	4%
Drażliwość	9%	Bóle głowy	4%
Zaburzenia równowagi	9%	Zmniejszenie apetytu	4%
Niezdefiniowana częstotliwość: wydłużenie QTc, złośliwy zespół neuroleptyczny, hipotonia ortostatyczna, drażliwość			

Tabela 6. Propozycje w zakresie leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych w chorobie Huntingtona (wg [32])

Problem kliniczny	Proponowane leki
Depresja	SSRI (np. citalopram, sertralina) SSNRI (np. wenlafaksyna) Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
Lęk	Benzodiazepiny w krótkotrwałej terapii
Apatia i zmęczenie	–
Zaburzenia snu	Kwetiapina
Zaburzenia psychiatryczne	Kwetiapina Klozapina Inne neuroleptyki (szczególnie w przypadku współistnienia nasilonej płasawicy)
Zaburzenia poznawcze	–
Zaburzenia zachowania, agresja	Kwetiapina Klozapina Inne neuroleptyki (szczególnie w przypadku współistnienia nasilonej płasawicy)

SSRI (*selective serotonin re-uptake inhibitor*) — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; SSNRI (*selective serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor*) — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny

według częstości stosowania: risperidon (dawka początkowa 0,5–2 mg, maks. 16 mg), olanzapinę (2,5–10 mg, maks. 20 mg), tiaprid (50–200 mg, maks. do 900 mg), haloperidol (0,5–2 mg, maks. do 10 mg), kwetiapinę (25–200 mg, maks. do 400 mg) oraz aripiprazol (2–15 mg, maks. do 30 mg) [32].

Zaburzenia neuropsychiatryczne

Nie ma skutecznej terapii zaburzeń poznawczych. Badania kliniczne z zastosowaniem riwastygminy czy donepezylu nie przyniosły zadowalających wyników. Fiaskiem zakończyło się także przeprowadzone niedawno badanie z zastosowaniem latrepirdyny (preparat *Dimebon*[®]). W leczeniu depresji stosuje się leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin re-uptake inhibitor*) oraz selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny noradrenaliny (SSNRI, *selective serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor*). W przypadku drażliwości, lęku czy zaburzeń snu zwykle podaje się neuroleptyki atypowe (głównie wspomnianą już kwetiapinę). W przypadku innych zaburzeń, takich jak apatia, nie ma skutecznych leków. Wskazania dotyczące stosowania leków w zaburzeniach neuropsychiatrycznych w HD przedstawiono w tabeli 6.

Próby leczenia eksperymentalnego i modulującego przebieg choroby

Nowe strategie terapeutyczne dotyczą zarówno leczenia objawowego, na przykład za pomocą głębokiej stymulacji mózgu, oraz leczenia modyfikującego spowalniającego przebieg choroby (przyczynowego czy patogenetycznego). W odniesieniu do leczenia operacyjnego należy uznać, że obecnie jest ono na etapie eksperymentalnym; próbuje się różnych celów anatomicznych (głównie gałka błada w części wewnętrznej, ale także zewnętrznej i in.). Dotychczasowe wyniki nie są jednoznaczne, poprawa obejmowała tylko ruchy płasawicze. W żadnym razie nie jest to obecnie przyjęta i zaaprobowana strategia postępowania w HD. Pozbawienie komórek HTT, ze względu na istotną rolę tego białka, nie jest możliwe. Jego usunięcie z komórek myszy w modelu doświadczalnym miało charakter letalny. Nie jest też jasne, do jakiego stopnia można „wyciszyć” gen produkujący zmutowaną HTT. Czynnione są natomiast próby leczenia modulującego za pomocą, na przykład, przeciwutleniaczy (koenzym Q10, resveratrol, rosiglitazon), inhibitorów receptora NMDA (riluzole), czynników wzrostowych, leków przeciwzapalnych czy kreatyny. W innych sposobach leczenia, które można by nazwać patogenetycznymi, próbuje się powstrzymać procesy posttranslacyjnej obróbki zmutowanej HTT na poziomie molekularnym, stosując fałszywe oligonukleotydy (tzw. *missense oligonucleotides*), si RNA (*small interfering RNA*) — związki wpływające na ekspresję mRNA zmutowanej HTT. W badaniach stosuje się również substancje nasilające autofagię i funkcje lizosomów (aby sprawniej usuwać patologiczne białko) — rapamycynę, a także inne mniej selektywne związki, takie jak: minoksidil, nikardipina, kalpastatyna. Podobnie jak w innych schorzeniach neurodegeneracyjnych problemem jest odpowiednio wczesne wdrożenie takiej interwencji neuroprotektynowej, czas jej trwania, kompleksowość oddziaływania na proces patologiczny, identyfikacja odpowiednich biomarkerów i sposoby monitorowania efektów leczenia. Podawanie tych leków w rozwiniętej HD, podobnie jak w AD, PD czy stwardnieniu zanikowym bocznym, zapewne nie przynosi oczekiwanych efektów z powodu zaawansowania procesu patologicznego w momencie pierwszych, klinicznych objawów choroby. Choroba Huntingtona ma tu szczególną pozycję, ponieważ stwierdzenie nosicielstwa zmutowanego genu jest markerem niemal pewnego zachorowania, co umożliwia ewentualne

wdrożenie leczenia jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych [5, 8].

Po wielu latach mniej intensywnych badań i braku zainteresowania przemysłu farmaceutycznego od kilku lat obserwuje się wzmożoną aktywność badawczą dotyczącą HD, co pozwala

mieć nadzieję na oczekiwany od czasu odkrycia mutacji genowej 20 lat temu przełom w jej leczeniu. Obecnie są do dyspozycji skuteczne leki działające na niektóre objawy choroby, a także metody niefarmakologiczne, o czym warto pamiętać w codziennej praktyce.

Aneks

Ośrodki EHDN* w Polsce		
Adres	Dane kontaktowe	Województwa
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu Katedra Medycyny Społecznej ul. Rokietnicka 5C 60-806 Poznań	Tel.: +48 61 8547390 +48 61 8547477 +48 61 8547389 Faks: +48 61 8547390	Dolnośląskie, lubuskie, wielkopolskie, zachodniopomorskie
Szpital Specjalistyczny Świętego Wojciecha w Gdańsku Oddział Neurologiczny ul. Jana Pawła II 50 80-462 Gdańsk	Tel.: +48 58 7684661 Faks: +48 58 5563870	Kujawsko-pomorskie, pomorskie, warmińsko-mazurskie
Instytut Psychiatrii i Neurologii ul. Sobieskiego 9 02-957 Warszawa	Tel.: +48 22 4582800 Fax: +48 22 6425375	Lubelskie, mazowieckie, podlaskie
Uniwersytet Medyczny w Warszawie Katedra i Klinika Neurologii ul. Banacha 1A 02-097 Warszawa	Tel.: +48 22 5992858 Faks: +48 22 5991857	
Krakowska Akademia Neurologii ul. Dwernickiego 8 31-530 Kraków	Tel.: +48 12 4269280 Faks: +48 12 4225977	Małopolskie, podkarpackie, świętokrzyskie
Śląski Uniwersytet Medyczny Katedra i Klinika Neurologii Wiekii Podeszłego ul. Medyków 14 40-752 Katowice	Tel.: +48 32 7894601 Faks: +48 32 2525955	Łódzkie, opolskie, śląskie

*Krajowym koordynatorem programu jest dr n. med. Daniel Zielonka z Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, natomiast koordynatorem sieci europejskiej i światowej jest prof. Bernhard Landwehrmeyer z Uniwersytetu Medycznego w Ulm w Niemczech

PIŚMIENNICTWO

- Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally M.P. i wsp. A polymorphic DNA marker linked to Huntington's disease. *Nature* 1983; 306: 234-238.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983.
- Pringsheim T., Wiltshire K., Day L. i wsp. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1083-1089.
- Harper P.S. The epidemiology of Huntington's disease. W: Bates G., Harper P., Jones L. (red.). *Huntington's disease*. Oxford University Press, New York 2002: 159-197.
- Ross C.A., Tabrizi S.J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 83-98.
- Zuhlke C., Riess O., Bockel B. i wsp. Mitotic stability and meiotic variability of the (CAG)_n repeat in the Huntington disease gene. *Hum. Molec. Genet.* 1993; 2: 2063-2067.
- Walker F.O. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 9557: 218-228.
- Shoulson I., Young A.B. Milestones in Huntington disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1127-1133.
- Davis M.B., Bateman D., Quinn N.P. i wsp. Mutation analysis in patients with possible but apparently sporadic Huntington's disease. *Lancet* 1994; 344: 714-717.
- Wexler N.S., Lorimer J., Porter J. i wsp. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 3498-3503.
- Ravina B., Romer M., Constantinescu R. i wsp. The relationship between CAG repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 1223-1227.
- Gu X., Greiner E.R., Mishra R. i wsp. Serines 13 and 16 are critical determinants of full-length human mutant huntingtin induced disease pathogenesis in HD mice. *Neuron* 2009; 64: 828-840.
- Sikorska B., Liberski P.P. Choroby powtórzeń nukleotydowych. W: Stawek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2011: 47-56.
- Białecka M. Neurochemia jąder podstawnych. W: Stawek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2011: 13-24.
- Biglan K.M., Ross C.A., Langbehn D.R. i wsp. Motor abnormalities in premanifest persons with Huntington's disease: the PREDICT-HD study. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1763-1772.

16. Tabrizi S.J., Langbehn D.R., Leavitt B.R. i wsp. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 791–801.
17. Feigin A., Kiebertz K., Bordwell K. i wsp. Functional decline in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 1995; 10: 211–214.
18. Grimbergen Y.A., Knol M.J., Bloem B.R. i wsp. Falls and gait disturbances in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 970–976.
19. Sitek E.J., Soltan W., Wieczorek D. i wsp. Self-awareness of motor dysfunction in patients with Huntington's disease in comparison to Parkinson's disease and cervical dystonia. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2011; 17: 788–795.
20. Litvan I., Paulsen J.S., Mega M.S. i wsp. Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1313–1319.
21. Snowden J.S., Austin N.A., Sembi S. i wsp. Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2638–2649.
22. Julien C.L., Thompson J.C., Wild S. i wsp. Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 939–943.
23. van Duijn E., Kingma E.M., van der Mast R.C. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007; 19: 441–448.
24. Schneider S.A., Walker R.H., Bhatia K.P. The Huntington's disease like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007; 3: 517–525.
25. Fahn S., Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Churchill Livingstone, Elsevier 2007: 369–392.
26. Roos R.A.C. Chorea and Huntington disease. W: Wolters E.C., van Laar T., Berendse H.W. (red.). *Parkinsonism and related disorders.* VU University Press, Amsterdam 2007: 393–401.
27. Banaszekiewicz K., Sitek E.J., Rudzińska M. i wsp. Huntington's disease from the patient, caregiver and physician's perspectives: three sides of the same coin? *J. Neural. Transm.* 2012; 119: 1361–1365.
28. Bourne C., Clayton C., Murch A. i wsp. Cognitive impairment and behavioural difficulties in patients with Huntington's disease. *Nurs. Stand.* 2006; 20: 41–44.
29. Armstrong M.J., Miyasaki J.M. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 79: 597–603.
30. Venuto C.S., McGarry A., Ma Q. i wsp. Pharmacologic approaches to the treatment of Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 31–41.
31. Suchowersky O. American Academy Annual Meeting New Orleans 2012, syllabus.
32. Reilmann R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease—good clinical practice versus evidence-based guideline. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1030–1033.
33. Jankovic J., Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48: 358–362.
34. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1279–1281.
35. Chen J.J., Ondo W.G., Dashtipour K., Swope D.M., Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin. Ther.* 2012; 34: 1487–1504.
36. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease. *Neurology* 2006; 66: 366–372.
37. Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov. Disord.* 2007; 22: 193–197.