

ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΧΟΡΕΙΑ

Μπρέζα Μ., Κούτσις Γ., Καραδήμα Γ., Πάνας Μ.

Μονάδα Νευρογενετικής, Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η χορεία είναι μια υπερκινητική διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί στο πλαίσιο πολλών νοσημάτων και συνδρόμων, τόσο κληρονομικών όσο και επίκτητων. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να βοηθήσει τον κλινικό νευρολόγο στην προσέγγιση και στη διαφορική διάγνωση του ασθενούς με χορεία, και ειδικά στον εντοπισμό μιας πιθανής κληρονομικής χορείας. Αρχικά προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την γενική προσέγγιση ασθενών με χορεία. Στη συνέχεια αναλύονται μερικά από τα συχνότερα αίτια κληρονομικής χορείας, όπως η νόσος Huntington. Αναφέρονται επίσης, ορισμένες από τις συχνότερες αιτίες επίκτητης χορείας. Τέλος, παρατίθεται η φαρμακευτική αντιμετώπιση της χορείας και ορισμένες νεότερες εξελίξεις με κλινική σημασία.

Λέξεις ευρετηρίου: Χορεία, κληρονομική χορεία, χορεία Huntington, Huntington disease-like σύνδρομα, επίκτητη χορεία

APPROACHING THE PATIENT WITH CHOREA

Breza M., Koutsis G., Karadima G., Panas M.

Neurogenetics Unit, 1st Department of Neurology, University of Athens, Eginition Hospital

Abstract

Chorea is a hyperkinetic movement disorder that can be observed in many hereditary or acquired diseases and syndromes. The objective of the present review is to assist the clinical neurologist in approaching a patient with chorea, focusing on the identification and differential diagnosis of hereditary choreas. A diagnostic algorithm is proposed and the most common causes of hereditary chorea are discussed. Some of the acquired choreas are also briefly presented. Finally, the pharmacological treatment of chorea is discussed, and some recent, clinically significant advances in the field are briefly outlined.

Keywords: Chorea, hereditary chorea, Huntington's disease, Huntington disease-like syndromes, acquired chorea

Εισαγωγή

Με τον όρο χορεία περιγράφονται οι αιφνίδιες, σπασμωδικές και ανεξέλεγκτες κινήσεις μικρής διάρκειας, που συχνά μεταπηδούν μεταξύ προσβεβλημένων περιοχών και είναι δυνατόν να εκδηλωθούν από οποιαδήποτε μυϊκή ομάδα του σώματος (1). Άλλωστε, η λέξη χορεία προέρχεται από την ελληνική λέξη χορός. Συχνά η χορεία δεν εμφανίζεται μόνη της αλλά μαζί με άλλες υπερκινησίες, όπως η αθέτωση ή ο βαλλιτισμός. Ως αθέτωση ορίζονται οι μεγαλύτερης διάρκειας και βραδύτερες υπερκινησίες με «οφιοειδή» πορεία. Οι δυο αυτές μορφές υπερκινησιών, χορεία και αθέτωση, πολλές φορές συνυπάρχουν και περιγράφονται ενιαία ως χοραιοαθετωσικές. Η διάκριση μεταξύ χορειακών, αθετωσικών, δυστονικών και μυοκλονικών κινήσεων δεν είναι πάντοτε επικτική και καθίσταται σε αρκετές περιπτώσεις ιδιαίτερα δυσχερές, ακόμα και από νευρολόγους εξειδικευμένους στις κινητικές διαταραχές.

Η εμφάνιση χορειακόμορφων κινήσεων αποδίδεται

στην προσβολή των βασικών γαγγλίων. Ωστόσο, οι ακριβείς ανατομικές περιοχές από τις οποίες αναδύεται η χορεία δεν είναι σαφώς προσδιορισμένες (2). Διαφαίνεται η ύπαρξη συσχέτισης με την περιοχή του υποθαλάμιου πυρήνα, λόγω της εμφάνισης ημιχορείας σε περιπτώσεις προσβολής του, όπως για παράδειγμα σε αγγειακά έμφρακτα. Ωστόσο, ένα έμφρακτο στον υποθαλάμιο πυρήνα μπορεί να προκαλέσει είτε ημιχορεία, είτε ημιβαλλιτισμό είτε και τα δυο αυτά είδη των υπερκινησιών (3).

Η χορεία μπορεί να εμφανιστεί στο πλαίσιο πολλών νοσημάτων και συνδρόμων (πίνακας 1). Διακρίνονται δυο κύριες κατηγορίες: η πρωτοπαθής χορεία που εμφανίζεται σε έδαφος γενετικών νοσημάτων (κληρονομική χορεία) και η επίκτητη δευτεροπαθής χορεία. Συχνότερο παράδειγμα κληρονομικής χορείας είναι η χορεία του Huntington, ενώ δευτεροπαθούς χορείας η χορεία του Sydenham κατά την παιδική ηλικία και πιθανώς η φαρμακευτική χορεία κατά την ενήλικη ζωή (4).

Πίνακας 1. Αίτια χορείας.

ΑΙΤΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΧΟΡΕΙΑΣ	ΑΙΤΙΑ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΧΟΡΕΙΑΣ
Αυτοσωμική Επικρατής	Ανοσοεπαγόμενα
Νόσος του Huntington Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία 17 (SCA 17) Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία 1-3 (SCA 1-3) Huntington's disease-like 1, 2 / <i>C9ORF72</i> Dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) Neuroferritinopathy (NBIA) Καλοήγη κληρονομική χορεία (BHC) Ανεπάρκεια GLUT1 Παροξυσμικές δυσκινήσεις (γονίδια <i>PRRT2</i> , <i>SLC2A1</i> , <i>MR1</i>)	Χορεία Sydenham Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο Άλλα νοσήματα συνδευτικού ιστού Παρανεοπλασματική χορεία
Αυτοσωμική Υπολειπόμενη	Λοιμώδη
Νευροακανθοκύτωση Νόσος Wilson Huntington's disease-like 3 Αταξία Friedreich Αταξία-τηλεαγγειεκτασία Αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία Νευροεκφυλιστικά σύνδρομα σχετιζόμενα με εγκεφαλική εναπόθεση σιδήρου (NBIA)	Συσχετιζόμενη με HIV /εγκεφαλοπάθεια HIV Τοξοπλάσμωση Νευροσύφιλη Εγκεφαλίτιδες
Φυλοσύνδετη	Ενδοκρινικά
Σύνδρομο McLeod Σύνδρομο Lesch-Nyhan Σύνδρομο Lubag	Υπερ/Υποθυρεοειδισμός Υπερ/Υποπαραθυρεοειδισμός Χορεία κύησης
Μιτοχονδριακή	Μεταβολικά
Σύνδρομο Leigh MELAS	Υπερ/Υπογλυκαιμία Διαταραχές ηλεκτρολυτών Έλλειψη B12
	Αγγειακά
	Έμφρακτα βασικών γαγγλίων/υποφλοιώδη Αγγειακές δυσπλασίες
	Νεοπλασματικά
	Όγκοι εγκεφάλου ή μεταστάσεις /ΚΝΣ λέμφωμα Ιδιοπαθής πολυερυθραιμία Παρανεοπλασματικά
	Φαρμακευτικά
	Όψιμη δυσκινσία Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων

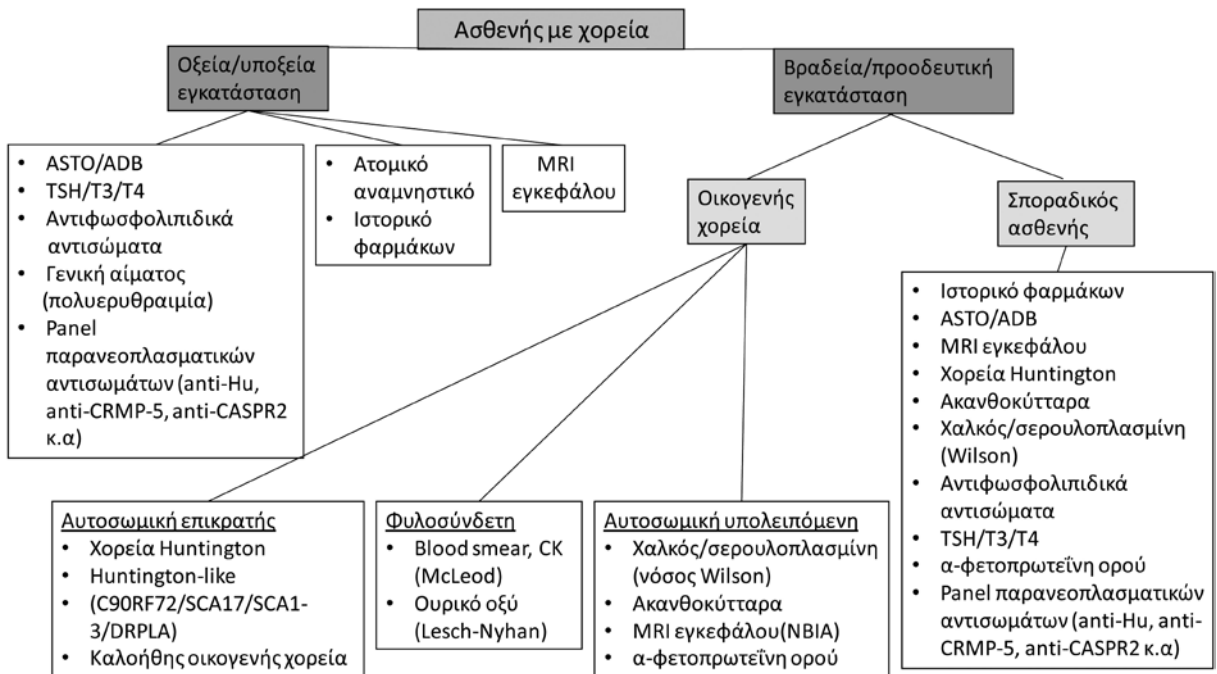
Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συμβάλει στην προσέγγιση και στη διαφορική διάγνωση του ασθενή με χορεία. Η χορεία κληρονομικής αιτιολογίας θα αναλυθεί εκτενέστερα, αλλά θα αναφερθούν εν συντομία και μερικές από τις συχνότερες αιτίες επίκτητης χορείας.

Γενική προσέγγιση του ασθενούς με χορεία

Ο προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με χορεία φαίνεται αναλυτικά στην εικόνα 1. Αρχικά, θα πρέπει να διευκρινιστεί το είδος των υπερκινήσεων και ότι όντως πρόκειται για χορεία καθώς και τα συνοδά συμπτώματα και σημεία που θα βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση

του ασθενούς. Στη συνέχεια, ιδιαίτερη σημασία έχει ο τρόπος εγκατάστασης της χορείας, δηλαδή αν είχε οξεία ή υποξεία έναρξη ή εγκαταστάθηκε βραδέως.

Η χορεία οξείας ή υποξείας εγκατάστασης είναι συνήθως επίκτητης αιτιολογίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η λήψη ενός αναλυτικού ιστορικού του ασθενούς και της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει, για τυχόν φάρμακα που προκαλούν την εμφάνιση χορείας ως ανεπιθύμητη ενέργεια είναι απαραίτητη. Επιπλέον, επιβάλλεται η διενέργεια απεικόνισης εγκεφάλου, καθώς και ένας ενδελεχής έλεγχος για πιθανά αυτοάνοσα νοσήματα συμπεριλαμβανόμενων και των παρανεοπλασματικών (5). Σε περιπτώσεις παιδιών με χορεία απαιτείται ο έλεγχος για αντιστρεπτολυσίνη Ο (ASTO) και anti-

Εικόνα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με χορεία

DNase B (ADB) για τη διερεύνηση πιθανής χορείας Sydenham (6) (εικόνα 1).

Στη χορεία με βραδεία προοδευτική εγκατάσταση ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην ύπαρξη κληρονομικού ιστορικού. Έπειτα, ανάλογα με το ιστορικό του κάθε ασθενούς, ο κλινικός ιατρός θα προσανατολιστεί αντίστοιχα και στη διενέργεια ενός πιο ειδικού παρακλινικού ελέγχου (εικόνα 1).

Πότε τίθεται υποψία κληρονομικής χορείας;

Από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς ο κλινικός ιατρός μπορεί να υποψιαστεί τη γενετική φύση μιας χορείας. Η παρουσία ασθενούς στο οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρή ένδειξη που παραπέμπει σε γενετικό νόσημα. Το οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται ενδελεχώς και να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις γενιές. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων κληρονομικής χορείας, η μεταβίβαση του γονιδίου γίνεται με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο. Δηλαδή η πιθανότητα μεταβίβασης του παθολογικού γονιδίου που προκαλεί τη νόσο ισούται με 50% για κάθε απόγονο. Σε ένα αυτοσωματικό επικρατητικό νόσημα, όπως για παράδειγμα η νόσος Huntington, αναμένεται η ύπαρξη νοσούντων ατόμων σε κάθε γενιά (κάθετη κληρονομικότητα). Στη περίπτωση υπολειπόμενης χορείας, μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι από ένας πάσχοντες στην ίδια γενιά (οριζόντια κληρονομικότητα), χωρίς πάσχοντα γονέα. Επιπλέον, συνοδές διαταραχές από το νευρικό ή και άλλα συστήματα μπορεί να παραπέμπουν σε συγκεκριμένες γενετικές κλινικές οντότητες, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στη χορεία

του Huntington με τη συχνή συνύπαρξη ψυχιατρικών διαταραχών ή στην καλοήγη κληρονομική χορεία με τη συχνή συνύπαρξη υποθυρεοειδισμού.

Το πρόβλημα του σποραδικού ασθενή

Η απουσία κληρονομικού ιστορικού δε συνεπάγεται και αποκλεισμό του ενδεχομένου κληρονομικής χορείας. Πολλές αιτίες μπορούν να ερμηνεύσουν την απουσία σαφούς οικογενειακού ιστορικού, για παράδειγμα, σε μικρές οικογένειες, σε υιοθεσίες και σε πρώιμους θανάτους από άλλα αίτια. Επίσης, είναι δυνατόν να υφίσταται ψευδής πατρότητα και συνεπώς ψευδώς αρνητικό οικογενειακό ιστορικό. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί και η ύπαρξη περιπτώσεων με έναρξη νόσου σε όψιμη ηλικία, όπως για παράδειγμα στη νόσο του Huntington, όπου μπορεί να απουσιάζουν άλλα προσβεβλημένα μέλη (7).

Η κληρονομική χορεία σπάνια εμφανίζεται de novo (πρώτη εμφάνιση παθολογικής μεταλλάξης). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι για τη χορεία του Huntington, που είναι μακράν η συχνότερη κληρονομική χορεία, ευθύνονται δυναμικές μεταλλάξεις (επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων CAG). Στις δυναμικές μεταλλάξεις το γενετικό σφάλμα μεταπίπτει αρχικά σε επίπεδο προ-μετάλλαξης (αυξημένος αριθμός επαναλήψεων CAG χωρίς κλινική εικόνα), η οποία είναι ασταθής και μπορεί να δώσει στη συνέχεια παθολογικό αριθμό CAG με μερική ή πλήρη διεισδυτικότητα. Στα νοσήματα με δυναμικές μεταλλάξεις παρατηρείται το φαινόμενο της επίσπευσης. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των επαναλήψεων CAG, τόσο πιο νωρίς η έναρξη της νόσου. Δεδομένης της αστάθειας του επεκταμένου

τμήματος του γονιδίου που προκύπτει κυρίως κατά την πατρική μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στη νόσο Huntington, συχνά οι απόγονοι νοσούν σε μικρότερη ηλικία από τους γονείς.

Στη συνέχεια θα αναπτυχθούν περιληπτικά ορισμένες από τις συχνότερες αιτίες τόσο κληρονομικής όσο και επίκτητης χορείας.

Χορεία κληρονομικής αιτιολογίας

Η χορεία του Huntington

Κυρίαρχο εκπρόσωπο της κατηγορίας χορεία κληρονομικής αιτιολογίας αποτελεί η χορεία του Huntington. Είναι μια αυτοσωματική επικρατής νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την κλασική τριάδα συμπτωμάτων: 1. χορειοαθροιστικές κινήσεις, 2. προοδευτική έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και 3. ψυχικές διαταραχές. Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως ανέρχεται σε 4-7/100.000. Στον ελληνικό πληθυσμό, ο επιπολασμός εκτιμάται σε 4/100.000 (8). Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως μεταξύ της 4ης και 5ης δεκαετίας. Εξαιρεση αποτελεί η σπάνια νεανική μορφή της νόσου Huntington ή νόσος Westphal (juvenile Huntington disease-JHD), στην οποία η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται πριν την ηλικία των 20 ετών με επικράτηση στη κλινική εικόνα της δυσκαμψίας και της υπέρτονίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις συχνά τίθεται διαγνωστικό πρόβλημα που περιλαμβάνει και το δίλημμα διενέργειας γενετικού ελέγχου (9). Όπως προαναφέρθηκε, η νόσος μπορεί να εμφανισθεί και σε μεγαλύτερη ηλικία της αναμενόμενης (>60 ετών), (νόσος Huntington όψιμου ενάρξεως) (7).

Το υπεύθυνο γονίδιο της νόσου Huntington εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4p16.3 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη «huntingtin» (HTT). Η μεταλλάξη συνίσταται σε αυξημένο αριθμό επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων CAG (≥ 40). Ο αριθμός επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων συσχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία έναρξης της νόσου, δηλαδή όσο περισσότερες επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων, τόσο νωρίτερα εμφανίζονται τα συμπτώματα της νόσου (επίσπευση/anticipation). Επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων από 40 και πάνω σχετίζονται με πλήρη διεισδυτικότητα της νόσου. Σε επαναλήψεις 36-39 υπάρχει μερική διεισδυτικότητα, και ο φορέας μπορεί να μη νοσήσει. Επαναλήψεις 27-35 αναφέρονται ως προμεταλλάξεις, που σημαίνει ότι ο φορέας δεν θα νοσήσει, αλλά κινδυνεύει να αποκτήσει παιδί με περισσότερες επαναλήψεις που ενδέχεται να νοσήσει.

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και η πρόγνωση είναι δυσμενής, καθώς οι ασθενείς καταλήγουν 10-20 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (10). Στη μαγνητική τομογραφία παρατηρείται ατροφία των κερκοφόρων πυρήνων (εικόνα 2). Με το μοριακό γενετικό έλεγχο μπορεί να τεθεί βέβαιη διάγνωση στον πάσχοντα και να εντοπισθούν τυχόν υγιείς φορείς

Εικόνα 2. Ατροφία των κερκοφόρων πυρήνων σε ασθενή με χορεία Huntington



του παθολογικού γονιδίου. Επίσης, είναι εφικτή η πραγματοποίηση προγεννητικού ελέγχου ώστε να αποφευχθεί η μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στις επόμενες γενιές.

Huntington disease-like σύνδρομα

Τα Huntington-like σύνδρομα (HD-Like syndromes) ή HD phenocopies) είναι νοσήματα με κλινική εικόνα παραπλήσια με αυτή της νόσου Huntington, αλλά αρνητικό μοριακό γενετικό έλεγχο για την υπεύθυνη μεταλλάξη της HTT. Περίπου το 1% των ασθενών με τυπικό φαινότυπο νόσου Huntington, ανήκουν σε κάποιο από τα HD-like σύνδρομα (11). Ως πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων φέρεται μια εξανουκλεοτιδική επανάληψη στο γονίδιο C9ORF72 (12,13). Ακολουθούν σε συχνότητα η SCA17, και SCA1-3, η HD-like 2 σε Αφρικανικούς πληθυσμούς, και σπανιότερα η DRPLA, νευροφερριτινοπάθεια και νευροακανθοκύτωση (14). Έχει αναφερθεί και μια περίπτωση Έλληνα ασθενή με χορεία στον οποίο εντοπίστηκε μεταλλάξη SCA8 (15).

Νευροακανθοκύτωση

Πρόκειται για μια ομάδα σπάνιων κληρονομικών νευροεκφυλιστικών συνδρόμων με χαρακτηριστική εικόνα την παρουσία ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα σε ποσοστό πάνω από 10% των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στη κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα εξής: χορεία-ακανθοκύτωση (ChAc), σύνδρομο McLeod

(MLS), HD-like 2 και PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration).

Η έναρξη της χορείας-ακανθοκύτωσης τοποθετείται κατά την 3η-4η δεκαετία, συνήθως με περιστασιακές υπερκινησίες δυστονικού τύπου και εξελίσσεται σε γενικευμένη χορεία με νοντική έκπτωση. Στα πλαίσια αυτής της κλινικής οντότητας μπορεί να εμφανιστούν επίσης παρκινσονισμός, δυστονία, επιληπτικές κρίσεις και αισθητική αξονική νευροπάθεια. Συχνά συνυπάρχει διαταραχή προσωπικότητας και συμπεριφοράς. Η υπεύθυνη για τη νόσο μεταλλάξη φέρεται στο γονίδιο *VPS13A*, στο χρωμόσωμα 9 και μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Η θεραπεία είναι αποκλειστικά συμπτωματική (16).

Καλοήθης οικογενής χορεία (BHC)

Η καλοήθης κληρονομική χορεία είναι ένα σπάνιο αυτοσωματικό επικρατές σύνδρομο με έναρξη στην παιδική ηλικία. Προηγείται συνήθως η δυσχέρεια βάδισης και έπεται η χορεία, χωρίς όμως να συνοδεύεται από γνωσιακές ή ψυχικές διαταραχές. Η εξέλιξη της νόσου είναι μη προοδευτική και το 1/3 των ασθενών παρατηρεί βελτίωση στη χορεία με τη πάροδο της ηλικίας. Μεταλλάγες στο γονίδιο *NKX-2-1* (πρώην *TITF1* στο χρωμόσωμα 14q13.3) έχουν εντοπιστεί σε μερικές οικογένειες, αλλά όχι σε όλες. Ιδιαίτερη σημασία διαγνωστικά έχει το γεγονός ότι συχνά συνυπάρχει πνευμονοπάθεια και υποθυρεοειδισμός. Για το λόγο αυτό, η καλοήθης οικογενής χορεία εντάσσεται στα πλαίσια ενός ευρύτερου συνδρόμου (Σύνδρομο εγκεφάλου-πνεύμονος-θυρεοειδούς, Brain-lung-thyroid syndrome) (17).

Παροξυσμικές δυσκινήσεις

Στα πλαίσια αυτής της ομάδας των παροξυσμικών δυσκινήσεων μπορεί να εμφανιστεί και χορεία. Συνήθως οι χορειακές αυτές κινήσεις διαρκούν από λίγα λεπτά έως μερικές ώρες και ενδέχεται να υπάρχει κάποιος εκλυτικός παράγοντας όπως η άσκηση. Σε κάποιες περιπτώσεις με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα έχουν εντοπιστεί πρόσφατα μεταλλάγες στο γονίδιο *PRRT2* (19).

Χορεία επίκτητης αιτιολογίας

Χορεία του Sydenham (ή ελάσσων χορεία)

Η χορεία του Sydenham αποτελεί μια από τις κύριες επιπλοκές του ρευματικού πυρετού. Εξακολουθεί να θεωρείται η πρώτη αιτία αιφνίδιας εμφάνισης χορείας στην παιδική ηλικία, παρά την ραγδαία μείωση του επιπολασμού της νόσου στις αναπτυγμένες χώρες (18). Το κλινικό φάσμα της νόσου περιλαμβάνει χορειακές κινήσεις, tics, μειωμένο μυϊκό τόνο, διαταραχές συμπεριφοράς και νοντικές διαταραχές. Αν και η χορεία του Sydenham σχετίζεται με ανοσοολογική απάντηση σε στρεπτοκοκκική λοίμωξη, ο ακριβής παθογενετικός

μηχανισμός της νόσου δεν έχει διαλευκανθεί. Γενικά, έχει καλή πρόγνωση, καθώς υποχωρεί σταδιακά με τη θεραπεία του ρευματικού πυρετού (14).

Χορεία της κύησης (Chorea Gravidarum)

Ως χορεία της κύησης ορίζεται κάθε χορεία με έναρξη κατά την περίοδο της κύησης. Συχνά αυτή η χορεία είναι δευτεροπαθούς αιτιολογίας με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο να αποτελούν τις πιο συχνές υποκείμενες αιτίες της. Συνήθως δεν απαιτείται φαρμακευτική αγωγή και υφίεται μετά τον τοκετό (19).

Ημιχορεία-Ημιβαλλισμός

Η ημιχορεία συνίσταται στην εμφάνιση χορειακόμορφων κινήσεων που περιορίζονται στο ένα ημιμόριο του σώματος. Πολλές φορές συνυπάρχουν και βαλλιστικές υπερκινησίες στο ίδιο ημιμόριο (ημιβαλλισμός). Η ημιχορεία στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι αγγειακής αιτιολογίας, ιδιαίτερα σε περίπτωση αιφνίδιας εγκατάστασης. Θα πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη εστιών στον αντίπλευρο θάλαμο, στα βασικά γάγγλια ή σε συσχετιζόμενες συνδέσεις τους (20).

Χορεία φαρμακευτικής αιτιολογίας

Πλήθος φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν χορεία ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Συχνά παρατηρείται χορεία στους παρκινσονικούς ασθενείς από τη λήψη levodopa. Άλλα υπεύθυνα φάρμακα είναι τα αντιεπιληπτικά, όπως η φαινυτοΐνη. Η χορεία αυτή είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου δεν υπήρξε πλήρης ύφεση των κινήσεων (21).

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της χορείας

Η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής για τη χορεία γίνεται μόνο όταν αυτή αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στη λειτουργικότητα του ασθενούς στην καθημερινή ζωή. Η αντιμετώπιση της χορείας φαρμακευτικά πραγματοποιείται συνήθως με τη χρήση νευροληπτικών φαρμάκων. Συχνά χρησιμοποιούνται η αλοπεριδόλη, η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη (14). Η χρήση τους απαιτεί προσοχή σε ασθενείς με συνοδό ακινητική-δυσκαμπτική συμπτωματολογία διότι μπορεί να εμφανίσουν παρκινσονισμό. Άλλο νεότερο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χορείας είναι η τετραβενάζίνη (22). Ωστόσο, η τετραβενάζίνη έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση κατάθλιψης και μπορεί να προκαλέσει και αυτή παρκινσονισμό, συνεπώς χορηγείται με επιφύλαξη συνήθως όπου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή απέτυχαν τα νευροληπτικά. Στις περιπτώσεις δευτεροπαθούς χορείας, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί το υποκείμενο νόσημα με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, όπου αυτό είναι εφικτό.

Νεότερα δεδομένα

Πρόσφατα εντοπίστηκε μια νέα εξανουκλειοτιδική επανάληψη σε μια μη κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου *C9ORF72* ευθυνόμενη για χορεία. Η επανάληψη αυτή έχει συσχετισθεί παλαιότερα με την εμφάνιση μετωποκροταφικής εκφύλισης και πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης, και στον ελληνικό πληθυσμό (23). Σύμφωνα με τη νεότερη βιβλιογραφία, η μεταληπαγή αυτή αποτελεί την πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων (12), γεγονός που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα και στον ελληνικό πληθυσμό (13).

Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χορείας, υπάρχουν αναφορές που διαπιστώνουν βελτίωση σε ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε deep brain stimulation (DBS), ιδιαίτερα σε νοσήματα όπως η νόσος Huntington και η χορεία-ακανθοκύτωση (24). Ωστόσο, αν και πολλά υποσχόμενη θεραπεία, βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο και αφορά μόνο ανθεκτικές μορφές που δεν ελέγχονται με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η χορεία σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται σε γενετικά αίτια. Ενδείξεις όπως η ύπαρξη άλλων μελών της οικογένειας του πάσχοντα με χορεία ή άλλα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, δεν θα πρέπει να διαφεύγουν από τους κλινικούς νευρολόγους. Ωστόσο, η απουσία κληρονομικού ιστορικού δε σημαίνει και αποκλεισμό των γενετικών νοσημάτων. Επιπλέον, στις περιπτώσεις με γενετικό υπόβαθρο μπορεί να αποφευχθεί η μεταβίβαση των παθολογικών γονιδίων στις διαδοχικές γενιές με την κατάλληλη γενετική συμβουλή και τον έγκαιρο προγεννητικό έλεγχο.

Σημεία κλειδιά

- Η χορεία συνυπάρχει συχνά με άλλες υπερκινησίες όπως η αθέτωση.
- Η ύπαρξη κληρονομικού ιστορικού αποτελεί ισχυρή ένδειξη χορείας γενετικής αιτιολογίας.
- Η απουσία κληρονομικού ιστορικού δεν αποκλείει την κληρονομική χορεία.
- Η χορεία γενετικής αιτιολογίας μεταβιβάζεται στην πλειονότητα της με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο.
- Η νόσος Huntington αποτελεί τη συχνότερη αιτία κληρονομικής χορείας.
- Η χορεία του Sydenham είναι το κυριότερο αίτιο επίκτητης χορείας στην παιδική ηλικία.
- Φάρμακο εκλογής για τις περιπτώσεις που η χορεία επηρεάζει σοβαρά τη λειτουργικότητα του ασθενούς αποτελούν τα νευροληπτικά.
- Το *C9ORF72* γονίδιο αποτελεί την πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων.

Βιβλιογραφία

1. Huntington G. On Chorea. *J Neuropsychiatr.* 2003;15(1):109–12.
2. Hallett M, Obeso J. Where does chorea come from? Cortical excitability findings challenge classic pathophysiological concepts. *Mov Disord.* 2015;30(2):169–70.
3. Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord.* 1994;9(5):493–507.
4. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):589–602.
5. O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Pittock SJ, Bower J, et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology.* 2013;80(12):1133–44.
6. Gilbert DL. Acute and chronic chorea in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(2):71–6.
7. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, Panas M. Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(7):726–30.
8. Panas M, Karadima G, Vassos E, Kalfakis N, Kladi A, Christodoulou K, et al. Huntington's disease in Greece: The experience of 14 years. *Clin Genet.* 2011;80(6):586–90.
9. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, Panas M. The challenge of juvenile Huntington disease: To test or not to test. *Neurology.* 2013;80(11):990–6.
10. Zielonka D, Mielcarek M, Landwehrmeyer GB. Update on Huntington's disease: Advances in care and emerging therapeutic options. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(3):169–78.
11. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: "red flags" for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;650–6.
12. Hensman DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. *C9orf72* expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology.* 2014;82(4):292–9.
13. Koutsis G, Karadima G, Kartanou C, Kladi A, Panas M. *C9ORF72* hexanucleotide repeat expansions are a frequent cause of Huntington disease phenocopies in the Greek population. *Neurobiol Aging.* 2015;36(1):547.e13–547.e16.
14. Hermann A, Walker RH. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(2):514.
15. Koutsis G, Karadima G, Pandraud A, Sweeney MG, Paudel R, Houlden H, et al. Genetic screening of Greek patients with Huntington's disease phenocopies identifies an SCA8 expansion. *J Neurol.* 2012;259(9):1874–8.
16. Walker RH. Untangling the Thorns : Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. 2015;8(2):41–54.

17. Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastarud S, Koht J, Motte J, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(10):956–62.
18. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: Not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10(1):11–9.
19. Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI. Movement disorders and pregnancy: a review of the literature. *Mov Disord*. 2010;25(6):665–71.
20. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. *Age Ageing*. 2009;38(3):260–6.
21. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-ruiz PJ, Molina JA. Drug-Induced Movement Disorders. 1997;16(3):180–204.
22. Armstrong MJ, Miyasaki JM. 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(6):597–603.
23. Mok KY, Koutsis G, Schottlaender LV, Polke J, Panas M, Houlden H. High frequency of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat in familial and sporadic Greek ALS patients. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1851.e1–1851.e5.
24. Mahlkecht P, Limousin P, Foltynie T. Deep brain stimulation for movement disorders: update on recent discoveries and outlook on future developments. *J Neurol*. 2015.