

Chorea bij patiënten op de geheugenpolikliniek

L.A. Klompe^a, J.G. Eerenberg^b, C.J. Verschoor^c

Patients at the memory clinic with choreatic movements

In this case-report we present two patients who were referred to the memory clinic. In both cases there is doubt about the earlier diagnosis. During the physical examination choreatic movements were observed. After repeating diagnostic tests, both patients were diagnosed with Huntington's disease. The dementia with this disease is often preceded by psychiatric symptoms, which makes it quite difficult to diagnose, especially in an early stage of the disease. That is why it is essential that, in case of even the slightest doubt or confronted with new insights, geriatricians should see patients again in the memory clinic and repeat nosologic diagnosis.

Key words: Huntington's disease, CAG repeats, memory clinic, chorea
Tijdschr Gerontol Geriatr 2011; 42: 29-33

Samenvatting

In deze klinische les beschrijven we twee patiënten met cognitieve stoornissen, die gezien werden op de geheugenpolikliniek, waarbij bij beide patiënten twijfel bestond over de eerder gestelde diagnose. Bij lichamelijk onderzoek viel op dat er sprake was van bewegingsdrang. Na herhaalde diagnostiek, bleek bij beide patiënten sprake van de ziekte van Huntington.

De dementie bij deze ziekte wordt vaak vooraf gegaan door psychiatrische symptomen hetgeen de diagnose kan bemoeilijken. Hierdoor kan in een vroeger stadium van de ziekte de diagnose gemist worden. Dit bevestigt het belang om bij geringe twijfel of nieuwe inzichten patiënten terug te laten komen naar de geheugenpolikliniek en ziektegerichte diagnostiek te herhalen.

Trefwoorden: ziekte van Huntington; CAG repeats; geheugenpolikliniek; chorea

^a AIOS Klinische geriatrie, TweeSteden ziekenhuis Tilburg

^b Neuroloog, TweeSteden ziekenhuis Tilburg

^c Klinische geriater, TweeSteden ziekenhuis Tilburg

Correspondentie: Leonie A. Klompe, p/a TweeSteden ziekenhuis, Dr Deelenlaan 5 5042 AD Tilburg.

E: leonieklompe@hotmail.com

Inleiding

De geheugenpolikliniek richt zich op de behandeling, advisering en diagnostiek van cognitieve stoornissen bij patiënten, vooral in de vroege stadia van dementie.¹ In de meerderheid van de gevallen is er sprake van een M. Alzheimer, een vasculaire dementie of een mengbeeld van beide. Al deze gevallen zijn uiteindelijk waarschijnlijkheidsdiagnoses. Deze waarschijnlijkheidsdiagnoses kunnen tijdens follow-up van de patiënt, wanneer meer symptomen naar voren komen, worden herzien.² Bij sommige patiënten blijkt namelijk bij follow-up of herhaalde ziektegerichte diagnostiek sprake van een ander klinisch beeld te zijn. Een interessant voorbeeld hiervan zijn geheugenstoornissen die samen met bewegingsstoornissen voorkomen, zoals chorea. Het feit dat chorea pas in een later stadium van het ziektebeeld naar voren kan treden, maakt de diagnose van deze patiënten gecompliceerd. Aan de hand van twee ziektegeschiedenissen beschrijven we de complexiteit bij diagnosticeren en de noodzaak van herhaalde ziektegerichte diagnostiek bij het stellen van de diagnose bij patiënten met cognitieve stoornissen op de geheugenpolikliniek.

Ziektegeschiedenissen

Patiënt A, een 62-jarige vrouw, sinds vijf jaar opgenomen op de langdurige verblijfsafdeling van de geestelijke gezondheidszorg (GGZ), wordt door de psychiater van de GGZ naar de geheugenpolikliniek verwezen. Er spelen onder andere alcoholabusus, gedragsproblemen en decorumverlies. Zes jaar geleden is patiënte elders uitgebreid onderzocht met de vraagstelling of er sprake was van een vorm van dementie. Op basis van de MRI scan, SPECT en neuropsychologisch onderzoek werd geconcludeerd dat er geen sprake was van een dementiesyndroom. Herhaling van het neuropsychologisch onderzoek binnen de GGZ 2 jaar en 4 jaar na opname, laat een lichte achteruitgang zien in de geheugenfuncties. In eerste instantie geduid als mogelijk passend bij alcoholabusus, later geduid als mogelijk passend bij een mild cognitive impairment (MCI). Klinisch is er sprake van duidelijke achteruitgang in meerdere functiedomeinen. Men twijfelt over de diagnose en vraagt nader onderzoek op de geheugenpolikliniek.

Voorgeschiedenis: Mevrouw wordt in 1975 voor het eerst opgenomen in de GGZ in verband met langdurig overmatig alcoholgebruik. In 2001 en 2003 volgen opnames op de crisisafdeling in verband met ontremd gedrag, zelfverwaarlozing, agressiviteit en decorumverlies. Daarna wordt patiënte overgeplaatst naar de langdurige verblijfsafdeling van de

GGZ. Ze heeft tuberculose doorgemaakt in het verleden.

Medicatie: Biperideen 2 x 1 mg, Penfluridol 1 x 20 mg per week, Zoplicon 1 x 7,5 mg, Multivitaminerepreparaat 1 x 1, Vitamine B complex 1 x 1.

Anamnese en heteroanamnese: Op de polikliniek geeft de patiënte aan dat ze al enkele jaren last heeft van bewegingsdrang. Haar geheugen vindt ze goed. Haar echtgenoot geeft echter aan dat mevrouw geen besef heeft van haar ziekte en dat ze haar situatie ernstig bagatelliseert. Ze heeft in het verleden overmatig alcohol gebruikt. Haar zelfverzorging gaat de laatste tijd steeds verder achteruit en mevrouw struikelt regelmatig. De bewegingsonrust bestond al voordat mevrouw startte met psychiatrische medicatie.

Familieanamnese: Geen bijzonderheden, met name geen dementie.

Sociale anamnese: Patiënte is opgeleid als kapster. Heeft haar eigen kapsalon gehad. Ze is getrouwd en heeft één zoon uit een eerder huwelijk. Haar echtgenoot heeft sinds kort een nieuwe partner.

Lichamelijk onderzoek: Magere, matig verzorgde vrouw. Gewicht 54 kg, bij een lengte van 1,62 m. Bloeddruk 130/70 mmHg. Op intern gebied geen afwijkingen.

Gedragsneurologisch onderzoek: Coöperatieve vrouw. Vertraagde psychomotoriek. Helder bewustzijn. Concentratie verminderd. Oriëntatie in tijd, plaats intact. Geheugen: lichte stoornissen van het middellange termijngeheugen. Denken normaal van vorm. Vertraagd van tempo, pover van inhoud. Abstract redeneren verminderd. Begrip intact. Neutrale stemming, normaal modulerend affect. Er zijn evidente oordeel- en kritiekproblemen. Forse stoornissen in de uitvoerende functies. Rechtshandig. Vlakke gelaatsuitdrukking. Oogvolgbewegingen intact. Dysartrie. Verspreid voorkomende, niet te onderdrukken, snelle onwillekeurige bewegingen aan hoofd en mond. Aan de handen dystone bewegingen. Er zijn startproblemen. Er is een waggelend dansend looppatroon met een verbreed gangspoor. Kracht symmetrisch intact. Sensibiliteit moeilijk te testen. Afwezige hersenstamreflexen. Reflexen symmetrisch, voetzoolreflex beiderzijds indifferent.

Klinimetrisch onderzoek: Mini Mental State Examination (MMSE)³: 29/30, Klokttest⁴: 9/10. Op de Frontal Assessment Battery (FAB)⁵: 7/18.

MRI cerebrum: Enkele aspecifieke wittestoflaesies in de linker hemisfeer waarschijnlijk vasculair. Coronale opname: enig perifere weefselverlies duidend op atrofie. Een normaal aspect van de hippocampus.

SPECT scan: Symmetrische perfusie van de kleine hersenen, de grote hersenen en de basale kernen.

DNA onderzoek (UMC Leiden afdeling Klinische Genetica) : CAG repeat bepaling door middel van PCR. Ongeveer 17 en ongeveer 42 CAG repeats in het Huntington-gen gezien, hetgeen de diagnose van de ziekte van Huntington bevestigt.

Patiënt B : een 68-jarige man, wordt door de verpleeghuisarts naar de geheugenpolikliniek verwezen. Hij is dan woonachtig op een psychogeriatrische (PG) verpleeghuisafdeling. Vijf jaar eerder is de patiënt voor het eerst op de geheugenpolikliniek geweest. Er is dan al sprake van een sinds enkele jaren geleidelijke geestelijke achteruitgang met visuele hallucinaties, loopstoornissen en parkinsonisme. Er bestaat al langer een vermoeden op de aanwezigheid van een dementie met Lewy bodies. Ook op de geheugenpolikliniek wordt geconcludeerd dat het klinisch beeld suspect is voor een dementie met Lewy bodies. De patiënt is onder controle gebleven tot hij in het verpleeghuis is opgenomen.

De patiënt wordt nu opnieuw naar de geheugenpolikliniek verwezen omdat de verpleeghuisarts twijfelt of de geobserveerde toename van bewegingsdrang kan passen bij progressie van de Lewy body dementie.

Voorgeschiedenis: 1997 M. Parkinson. 1998 Diagnose M. Parkinson verworpen en diagnose Lewy body dementie gesteld tijdens opname op de psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ). Patiënt werd hier vanwege een iatrogeen delier op basis van Pergolide gebruik opgenomen. De pergolide werd nadien gestopt. Er is gestart met Zyprexa in verband met paranoia. In 1999 werd een pleiomorf adenocarcinoom in het palatum geëxideerd. Tevens heeft patiënt hypertensie.

Medicatie: Tamsulosine 1 x 0,4 mg, Indapamide 1 x 12,5 mg, Multivitaminepreparaat 1 x 1

Anamnese en heteroanamnese: Op de polikliniek kan mijnheer zelf geen klachten benoemen. Zijn echtgenote vertelt dat er onwillekeurige bewegingen aanwezig zijn. Ook maakt meneer af en toe smak geluiden. En vallen wormachtige bewegingen van de romp op. Meneer lacht meer en maakt onrustige bewegingen met de handen. Soms is er sprake van verslikken. Er is geen gedragsproblematiek.

Familieanamnese: Geen bijzonderheden met betrekking tot dementie. De grootvader van vaderskant had Parkinson op oudere leeftijd.

Sociale anamnese: Patiënt heeft in de textielindustrie gewerkt. Hij is gehuwd en heeft drie dochters.

Gedragsneurologisch onderzoek: Helder bewustzijn, verminderde concentratie. Er is lich-

te desoriëntatie in tijd en duidelijke stoornissen in het middellange termijngeheugen. Patiënt persevereert. Rekenen gestoord. Constructieve apraxie. Schrijven van een zin is gestoord. Forse stoornissen in de uitvoerende functies. Een coöperatieve vriendelijke man, die smakgeluiden maakt. Er is blikimpersistentie bij verminderde aandacht. Er zijn lichte orofaciale dyskiesieën. Tremoren aan beide handen en een licht verminderde mimiek van het gelaat. Het beeld is licht hypokinetisch rigide. Bij het lopen wordt een verbreed gangspoor gezien; waggelend met duidelijke startproblemen. Redelijke kracht, geen parese. Sensibiliteit niet te testen. Reflexen symmetrisch. De houdingsreflexen zijn gestoord.

Klinimetrisch onderzoek: MMSE³ : 16/30 (in 2002 20/30), Klokttest⁴ : 0/10 (in 2002 5/10).

Laboratoriumonderzoek: Ceruloplasmine normaal, koper (Cu) normaal, vrij koper 0,09 mg/l (niet verhoogd)

MRI cerebrum: Centrale en perifere cerebrale en in mindere mate ook cerebellaire atrofie. Enkele witte stofafwijkingen. Symmetrisch aspect hippocampusregio.

DNA onderzoek (UMC Leiden afdeling Klinische Genetica) : CAG repeat bepaling door middel van PCR. Ongeveer 15 en ongeveer 41 CAG repeats in het Huntington-gen gezien wat de diagnose van de ziekte van Huntington bevestigt.

Bespreking

Bovenstaande casussen illustreren dat na het stellen van een diagnose op de geheugenkliniek, de diagnose moet worden heroverwogen bij het ontstaan van nieuwe symptomen. In het geval van het optreden van onwillekeurige bewegingen is het aangewezen om DNA onderzoek te laten verrichten om het Huntington-gen te onderzoeken. Oriënterend laboratoriumonderzoek kan eventuele metabole oorzaken uitsluiten. Met aanvullend beeldvormend onderzoek kan een CVA als oorzaak van chorea worden uitgesloten dan wel aangetoond. Bij patiënt A heeft het stellen van de juiste diagnose meerdere consequenties. Ze kan nu worden overgeplaatst naar een verpleeghuis waar specifiekere zorg kan worden geleverd. De familie werd ingelicht en verwezen naar een klinisch geneticus. Ook financieel heeft deze diagnose gevolgen voor de patiënt. De arbeidsongeschiktheidsverzekering had tot nu toe steeds geweigerd om geld uit te keren omdat er vanuit werd gegaan dat alcoholabusus de oorzaak van de ziekte was. Momenteel loopt de beroepsprocedure tegen deze weigering.

Bij de casus van patiënt B kan het verpleeghuis nu zorg op maat leveren, toegespitst op de ziekte van Huntington. Bij doorverwijzing naar de kli-

Tabel 1 Oorzaken van chorea op oudere leeftijd	
Cerebrovasculair	Ischemisch en hemorragisch
Medicatie	o.a. antiparkinson medicatie, antiepileptica, antidepressiva, stimulantia
Erfelijke ziekte	M. Huntington
Autoimmuun	SLE, antifosfolipiden syndroom
Metabool	Hyperthyreoidie, hyperglycemie, hypocalciemie
Infectieus	AIDS, Creutzfeld Jacob
Overig	Polycytemia vera, seniele chorea

Bron: Lorincz MT. Geriatric Chorea. Clin geriatr Med. 2006;22: 879-897.

nisch geneticus bleek bij een broer en een neef ook een verlenging in het Huntington gen te bestaan.

Chorea op oudere leeftijd

Het mechanisme dat chorea veroorzaakt is niet bekend, maar aangenomen wordt dat chorea wordt veroorzaakt door dysfunctie van de basale ganglia en de verbindingen hiertussen.⁶

Er is slechts beperkt onderzoek gedaan naar chorea die ontstaat op latere leeftijd. De onderzoeken die zijn uitgevoerd, zijn slechts met weinig patiënten verricht. Bij een studie onder 51 patiënten met sporadische chorea, opgenomen op een afdeling neurologie, werd het voorkomen van de verschillende oorzaken onderzocht. Als meest voorkomende oorzaak werd een CVA (68%), gevolgd door medicatie gerelateerd (13%) en een metabole oorzaak (9,6%) gezien. In 9,8% van de patiënten met chorea, bleek sprake van een 'late onset' ziekte van Huntington.⁶ In tabel 1 worden de oorzaken van chorea ontstaan op latere leeftijd genoemd. Een CVA waarbij een lesie in de basale ganglia ontstaat, is als oorzaak van chorea het meest voorkomend. Ook medicatie zoals anti-parkinson medicatie, antiepileptica en anti-depressiva kunnen chorea veroorzaken. Naast deze meest voorkomende oorzaken moeten echter ook zeldzamere en in sommige gevallen behandelbare opties worden overwogen. Autoimmuunziekten, metabole oorzaken en ook infectie kunnen aan chorea ten grondslag liggen.⁷

Er komt steeds meer inzicht in de variabele leeftijd waarop 'single gene' aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington kunnen ontstaan.⁸ Zelfs in de oudste patiëntencategorie komt nieuw gediagnosticeerde ziekte van Huntington voor. Genetische aandoeningen worden momenteel nog ondergediagnosticeerd in deze patiënt-

engroep, maar zullen in de toekomst steeds vaker worden gezien. Dit fenomeen is onder andere een resultaat van de vergrijzing. Ook krijgen we steeds beter inzicht in de variabele leeftijd waarop deze ziekten kunnen beginnen en speelt de betere beschikbaarheid van genetische testen een belangrijke rol.⁹

De ziekte van Huntington.

De ziekte van Huntington is een autosomaal dominante degeneratieve aandoening van het zenuwstelsel. Het aangedane gen ligt op de korte arm van chromosoom 4. Er bestaat een associatie met de expansie van instabiele CAG repeats.¹⁰ Hoe meer CAG repeats aanwezig zijn op het gen, hoe instabieler de repeats zijn en hoe vroeger de ziekte zich openbaart. De instabiliteit kan er voor zorgen dat de repeat in de volgende generatie langer wordt. Dit geldt met name voor overerving via de vader. Ook is er een correlatie tussen het aantal CAG repeats en de mate van progressie.¹¹ Dit verklaart het feit dat er een enorme variabiliteit is in de klinische manifestaties en de leeftijd waarop symptomen voor het eerst openbaren.

Wanneer er bij DNA onderzoek sprake is van meer dan 36 repeats, wordt de ziekte van Huntington gediagnosticeerd. Wanneer het aantal CAG repeats tussen de 27 en 35 ligt, is dit in de intermediaire range. Er zijn patiënten beschreven met een intermediair aantal CAG repeats en een Huntington fenotype. Hierbij spelen mogelijk additionele genetische factoren een rol in het ontstaan van de ziekte.¹²

De meest opvallende klinische kenmerken van de ziekte van Huntington zijn chorea, dementie, en psychiatrische symptomen.

De dementie bij mensen met de ziekte van Huntington wordt gekenmerkt door initiële veranderingen in het korte termijn geheugen. Deze

worden gevolgd door afwijkingen in de motorische functies. Tevens ontstaan problemen met aandacht, uitvoerende functies en verminderd het vermogen om abstract te redeneren.¹³ Vaak gaan psychiatrische symptomen de dementie vooraf. Dit kan, zeker wanneer nog geen andere familieleden met deze ziekte zijn gediagnosticeerd, de diagnosestelling vertragen.

De meest voorkomende psychiatrische stoornissen bij de ziekte van Huntington zijn stemmingsstoornissen, angststoornissen, apathie en psychose.¹¹ Ook gewichtsverlies en slaapstoornissen kunnen symptomen van de ziekte zijn.

De ziekte van Huntington is een chronisch progressieve ziekte. De achteruitgang in cognitieve en motorische functie zorgt voor morbiditeit en vervroegd overlijden. Complicaties zoals aspiratie pneumonie of andere infecties zorgen voor een overlijden tien tot dertig jaar nadat de ziekte zich openbaart.

De diagnose wordt gesteld middels DNA onderzoek. Met behulp van PCR wordt CAG repeat bepaling gedaan. Een effectieve behandeling van de ziekte bestaat niet. Behandeling van de symptomen en het bieden van passende zorg behoren echter wel tot de mogelijkheden. Tevens kunnen familieleden overwegen of ze pre-symptomatische DNA diagnostiek willen laten verrichten.

Conclusie

Bovenstaande casussen illustreren dat bij diagnosestelling op de geheugenpolikliniek altijd sprake blijft van een waarschijnlijkheidsdiagnose. Dit wordt ook altijd aan de patiënt en familie uitgelegd. Soms komt pas na enkele jaren en na herhaling van diagnostiek duidelijkheid over de daadwerkelijke oorzaak van de ziekte van de patiënt. In de genoemde voorbeelden werden, omdat er twijfel bestond over de diagnose met betrekking tot de cognitieve stoornissen, de patiënten opnieuw voor onderzoek aangeboden. Bij lichamelijk onderzoek was sprake van bewegingsdrang waarna verdere diagnostiek werd verricht. Met een nieuwe diagnose – de ziekte van Huntington – als resultaat. De ziekte van Huntington is een aansprekend voorbeeld waarbij door het op andere tijdstip optreden van symptomen van de ziekte, de clinicus op het verkeerde been kan worden gezet. Ondanks dat er geen curatieve behandeling van deze ziekte voor handen is, heeft een adequate diagnosestelling wel degelijk belang voor de patiënt en familie. Naast symptomatische behandelingen van de klachten kan naar een passende multidisciplinaire zorgsetting voor de patiënt worden gekeken en kan desgewenst bij familieleden DNA diagnostiek worden verricht.

Literatuur

- 1 Psychogeriatrische ziektebeelden, in het bijzonder dementie, depressie en delirium. Den Haag: Gezondheidsraad; 1988.
- 2 van Crevel H, Heeren TJ. Herziening consensus 'Diagnostiek bij het dementiesyndroom' Ned Tijdschr Geneeskd. 1998;142:1459-63.
- 3 Molley DW, Alemeyehu E, Roberts R. Reliability of a Standardized Mini-Mental State Examination compared with the traditional Mini-Mental State Examination. American Journal of Psychiatry 1991;148, 102-105.
- 4 Manos PJ, Wu R. The ten-point clock test: A quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. Int. J. Psych. Med. 1994;24(3):229-224.
- 5 Dubois B, Slachevsky A, et al. The FAB. A frontal assessment battery at bedside. Neurology 2000;1621-16
- 6 Fahn S, Jankovic J, Hallet M, Jenner P. Principles and practice of movement disorders 2007: 394-395.
- 7 Lorincz MT. Geriatric Chorea. Clin Geriatr Med. 2006;22: 879-897.
- 8 Piccolo I, Defanti CA, Soliveri P, et al. Cause and course in a series of patients with sporadic chorea. J Neurol 2003;250(4):429-35.
- 9 Bird TD, Lipe HP, Steinbart EJ. Geriatric neurogenetics: oxymoron or reality? Arch Neurol 2008;65(4):537-539.
- 10 Rosenblatt A, Liang, KY, Zhou H, Abbott MH, Gourley LM, Margolis RL, et al. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. Neurology 2006;66:1016-1020.
- 11 Roos RAC, Bijlsma EK. Fenokopieën van de ziekte van Huntington. Tijdschr Nerveu-chir 2010;111:142-5
- 12 Groen JL, de Bie RMA, Foncke EMJ, et al. Late-onset Huntington disease with intermediate CAG repeats: true or false? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81(2):228-230.
- 13 Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington's disease. J Clin Exp Neuropsychol. 1998;20(4):565-578.