

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΧΟΡΕΙΑ

Μπρέζα Μ., Κούτσος Γ., Καραδήμα Γ., Πάνας Μ., Πόταγας Κ.

Α΄ Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού 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. Το παρόν άρθρο δίνει συνοπτικά στοιχεία για την προσέγγιση του ασθενούς με χορεία και τη διαφορική, αιτιολογική της διάγνωση. Προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για τη γενική προσέγγιση του ασθενούς με χορεία και αναλύονται μερικά από τα συχνότερα αίτια χορείας. Τέλος, παρατίθεται η φαρμακευτική αντιμετώπιση της χορείας και ορισμένες νεότερες εξελίξεις με κλινική σημασία.

Λέξεις ευρητηρίου: Χορεία, χορεία Huntington, Huntington disease-like σύνδρομα, επίκτητη χορεία

CLINICAL APPROACH OF THE PATIENT WITH CHOREA

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

1st Department of Neurology, National and Kapodistrian 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 present review offers some clinical information about differential diagnosis and etiology of chorea. A diagnostic algorithm is proposed and the most common causes of chorea are discussed. Some of the conditions where chorea is present are briefly described. Finally, the pharmacological treatment of chorea is discussed, and some recent, clinically significant advances in the field are outlined.

Key words: Chorea, Huntington's disease, Huntington disease-like syndromes, acquired chorea

Εισαγωγή

Ο όρος χορεία περιγράφει ένα σημείο, την παρουσία ακούσιων κινήσεων οι οποίες παρεμβάλλονται στην κανονική κινητική δραστηριότητα του ατόμου που μοιάζει έτσι να χορεύει. Οι χορειακές κινήσεις είναι αιφνίδιες, σύντομης διάρκειας, σπασμωδικές, απρόβλεπτες, μη ρυθμικές, συνήθως περιφερειακές, άσκοπες και –κυρίως– ακούσιες. Εμφανίζονται στα διάφορα μέλη του σώματος και συχνά μετακινούνται από μια περιοχή του σώματος σε άλλη (1). Οι χορειακές κινήσεις αποτελούν άλλοτε κεντρικό και άλλοτε δευτερεύον σημείο –είτε από άποψη διαγνωστικής σημασίας είτε από άποψη συχνότητας της εμφάνισής τους– ποικίλων διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων.

Οι χορειακές αυτές κινήσεις per se δεν είναι «ανώμαλες» («abnormal») κινήσεις, σύμφωνα με τον όρο που, ατυχώς, έχει επικρατήσει στη διεθνή βιβλιογραφία. Ο όρος είναι λανθασμένος διότι τόσο από φαινομενολογική όσο και από νευροφυσιολογική

άποψη οι κινήσεις αυτές καθαυτές δεν έχουν κανέναν ανώμαλο ή παθολογικό χαρακτήρα και δεν υπάρχουν περιφερειακά ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά που να διακρίνουν αξιόπιστα τη χορεία από φυσιολογικές κινήσεις ή άλλες ακούσιες κινήσεις (2). Εκείνο που συνιστά ανωμαλία είναι η άτοπη και άκαιρη εμφάνισή τους στο πλαίσιο μιας συγκεκριμένης κινητικής δραστηριότητας η οποία δεν δικαιολογεί την παρουσία τους.

Η φυσιολογική και ανατομική βάση των χορειακών κινήσεων

Η χορεία συνιστά μια αλλοίωση και διαστρέβλωση των «motor patterns», δηλαδή των αυτόματων ή αυτοματοποιημένων κινητικών προτύπων που είναι απαραίτητα για την ομαλή και αποτελεσματική διεκπεραίωση κάθε κινητικής δραστηριότητας (π.χ. βόδιση, σύλληψη, ομιλία...). Η αλλοίωση αυτή συμβαίνει στις καταστάσεις που διαταράσσουν τη

λειτουργία των βασικών γαγγλίων που αφορά τη ρύθμιση των θαλαμοφλοιϊκών απαγωγών μέσω της αναστολής των θαλαμικών πυρήνων από την ωχρά σφαίρα, τους υποθαλάμιους πυρήνες και τον ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ). Πολλοί όμως άλλοι νευροδιαβιβαστές μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της χορείας, κυρίως η ντοπαμίνη και, ιδιαίτερα, οι υποδοχείς της D1 και D2. Επομένως, ως κρίσιμες δομές στις χορειακές διαταραχές, εμπλέκονται το κέλυφος, η ωχρά σφαίρα και οι υποθαλάμιοι πυρήνες, χωρίς όμως οι ακριβείς ανατομικές περιοχές η βλάβη των οποίων προκαλεί χορεία να είναι σαφώς προσδιορισμένες (3). Διαφαίνεται η ύπαρξη συσχέτισης με την περιοχή του υποθαλάμιου πυρήνα, λόγω της εμφάνισης ημιοχορείας σε περιπτώσεις προσβολής του, όπως για παράδειγμα σε αγγειακά έμφρακτα. Ωστόσο, ένα έμφρακτο στον υποθαλάμιο πυρήνα μπορεί να προκαλέσει είτε ημιοχορεία, είτε ημιβαλλισμό είτε και τα δυο αυτά είδη των υπερκινησιών (4).

Γενική προσέγγιση του ασθενούς με χορεία: η κλινική εικόνα

Συνειδητά ή ασυνειδητά, όλη η προσπάθεια του νευρολόγου κατά την κλινική περιγραφή και τη διαγνωστική προσέγγιση των ακούσιων κινήσεων (τικ, μυοκλονίες, χορειακές, αθետωσικές ή δυστονικές κινήσεις) έγκειται στη διευκρίνιση του ακούσιου ή μη χαρακτήρα τους. Τα τικ και ο προβληματισμός περί την «ψυχογενή» ή «οργανική» προέλευση της γένεσής τους αποτελούν παράδειγμα αυτής της διαγνωστικής δυσκολίας. Συχνά οι κινήσεις δεν αναγνωρίζονται ως παθολογικές και μπορεί να εκληφθούν ως «εν μέρει» εμπρόθετες και να μη διακρίνονται από μια ανήσυχη ή επιτηδευμένη συμπεριφορά. Οι ακούσιες κινήσεις μπορεί κάποτε να αναστέλλονται εν μέρει ενώ συχνά οι ασθενείς τις «καλύπτουν» ενσωματώνοντάς τις σε μερικώς εμπρόθετες κινήσεις που λέγονται παρακινήσεις (parakinesias). Οι ίδιες οι χορειακές κινήσεις, διακρίνονται από τις άλλες ακούσιες κινήσεις χάρη στα χαρακτηριστικά της μορφής τους, την ταχύτητα δηλαδή και την εντόπισή τους στα μέλη του σώματος και έτσι ταξινομούνται ως μία από τις κατηγορίες ενός συνεχούς φάσματος ακούσιων κινήσεων, από τα τικ και τις μυοκλονίες στο ταχύτερο άκρο του, έως τις δυστονικές κινήσεις και στάσεις, στο βραδύτερο. Ωστόσο, η διάκριση μεταξύ χορειακών, αθետωσικών, δυστονικών και μυοκλονικών κινήσεων δεν είναι πάντοτε εφικτή και σε αρκετές μάλιστα περιπτώσεις είναι ιδιαίτερα δύσκολη, ακόμη και για νευρολόγους εξειδικευμένους στις κινητικές διαταραχές.

Από την άλλη μεριά, πολύ συχνά οι χορειακές κινήσεις δεν εμφανίζονται μόνες τους αλλά συνοδεύουν άλλες ακούσιες κινήσεις, όπως οι αθետωσικές ή οι βαλλιστικές κινήσεις. Οι αθետωσικές

κινήσεις ορίζονται από τη μεγαλύτερη διάρκειά τους και τη σχετική βραδύτητά τους, οφιοειδείς, ερπητικές, στροφικές, εν είδει ενός βραδύτερου χορού του Μπαλί ή της Ινδονησίας ενώ, οι βαλλιστικές κινήσεις είναι ταχείες αλλά αφορούν κυρίως το κέντρο των μελών. Στη συχνή περίπτωση συνύπαρξης χορειακών και αθետωσικών κινήσεων συνηθίζουμε να μιλάμε για χορειαθέτωση.

Αιτιολογία

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχει διακοπή της ρύθμισης των θαλαμοφλοιϊκών κινητικών οδών από τα βασικά γαγγλία, που μπορεί να οφείλεται σε κάποια δομική βλάβη, επιλεκτική νευρωνική εκφύλιση, στον αποκλεισμό υποδοχέων νευροδιαβιβαστών, ή σε άλλους μεταβολικούς παράγοντες εντός των βασικών γαγγλίων. Χορειακές κινήσεις μπορεί επομένως να εμφανιστούν στο πλαίσιο πολλών νοσημάτων και συνδρόμων (πίνακας 1). Οι αλλοιώσεις των νευροδιαβιβαστών του ραβδωτού μπορεί να προκύψουν ενδογενώς, όπως στη νόσο του Huntington, ή εξωγενώς όπως από τη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων ή τη διακοπή τους και έτσι 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 (5). Αναγνωρίζεται ωστόσο πλήθος αιτιών χορείας, των οποίων η διάγνωση έχει εξαιρετική σημασία για την πρόγνωση, τους τρόπους αντιμετώπισης και τους γενετικούς παράγοντες. Πράγματι, ο κατάλογος των αιτιών είναι ιδιαίτερα μακρύς αλλά, όπως λέει ο Stanley Fahn (6), αυτό είναι παραπληθυντικό διότι πολλές από τις αιτίες είναι εμφανείς από το ιστορικό ή προκαλούν άλλα συμπτώματα και σημεία που κατευθύνουν τη διαγνωστική προσέγγιση. Η πρώτη αιτία της χορείας με εμφάνιση στην ενήλικη ζωή είναι η χορεία του Huntington, ενώ στα παιδιά οι πιο συνήθεις αιτίες είναι οι λοιμώξεις και η καρδιακή χειρουργική. Σε όλες τις ηλικίες πρέπει οπωσδήποτε να διερευνάται η περίπτωση λήψης ή διακοπής φαρμάκων.

Ο προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με χορεία φαίνεται αναλυτικά στην εικόνα 1. Διευκρινίζεται αρχικά ο χορειακός χαρακτήρας των κινήσεων και η εντόπισή τους, καθώς και τα συνοδά συμπτώματα και σημεία που θα βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση. Η χορεία χαρακτηρίζεται συχνά από την παρουσία μιας κινητικής αστάθειας («αρνητική» χορεία), μιας αδυναμίας δηλαδή παρατεταμένης κινητικής προσπάθειας (impersistence), σύμπτωμα της οποίας είναι η πτώ-

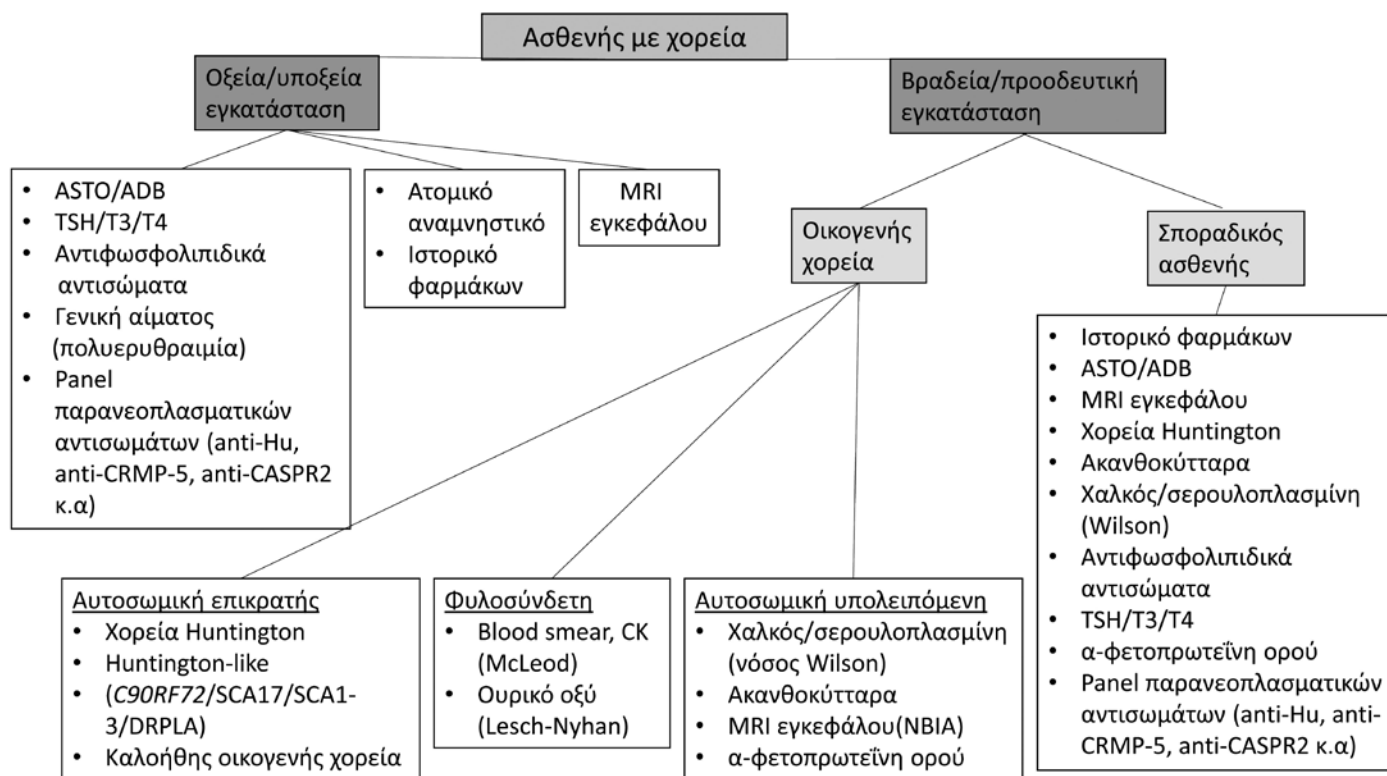
Πίνακας 1. Αίτια κληρονομικής και επίκτητης χορείας

ΑΙΤΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΧΟΡΕΙΑΣ	ΑΙΤΙΑ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΧΟΡΕΙΑΣ
Αυτοσωμική Επικρατής	Ανοσοεπαγόμενα
<ul style="list-style-type: none"> • 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) • Καλοήθη κληρονομική χορεία (BHC) • Ανεπάρκεια GLUT1 • Παροξυσμικές δυσκινήσιες (γονίδια <i>PRRT2</i>, <i>SLC2A1</i>, <i>MR1</i>) • Μεταλλάξεις στο <i>ADCY5</i> • Μεταλλάξεις στο <i>PDE10A</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Χορεία Sydenham • Συστηματικός ερυθματώδης λύκος • Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο • Άλλα νοσήματα συνδεδειγμένου ιστού • Παρανεοπλασματική χορεία
Αυτοσωμική Υπολειπόμενη	Λοιμώδη
<ul style="list-style-type: none"> • Νευροακανθοκύτωση • Νόσος Wilson • Huntington's disease-like 3 • Αταξία Friedreich • Αταξία-τηλεαγγειεκτασία • Αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία • Νευροεκφυλιστικά σύνδρομα σχετιζόμενα με εγκεφαλική εναπόθεση σιδήρου (NBIA) • Μεταλλάξεις στο <i>PDE10A</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Συσχετιζόμενη με HIV/εγκεφαλοπάθεια HIV • Τοξοηλίωση • Νευροσύφιλη • Εγκεφαλίτιδες
Φυλοσύνδετα	Ενδοκρινικά
<ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο McLeod • Σύνδρομο Lesch-Nyhan • Σύνδρομο Lubag 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερ/Υποθυρεοειδισμός • Υπερ/Υποπαραθυρεοειδισμός • Χορεία κύησης
Μιτοχονδριακά	Μεταβολικά
<ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο Leigh • MELAS 	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερ/Υπογλυκαιμία • Διαταραχές ηλεκτρολυτών • Έλλειψη B12
	Αγγειακά
	<ul style="list-style-type: none"> • Έμφρακτα βασικών γαγγλίων/υποφλοιώδη • Αγγειακές δυσπλασίες
	Νεοπλασματικά
	<ul style="list-style-type: none"> • Όγκοι εγκεφάλου ή μεταστάσεις /ΚΝΣ λέμφωμα • Ιδιοπαθής πολυερυθραιμία • Παρανεοπλασματικά
	Φαρμακευτικά
	<ul style="list-style-type: none"> • Όψιμη δυσκινασία • Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων

ση αντικειμένων. Η αστάθεια αυτή εμφανίζεται όταν ζητούμε από τον ασθενή να διατηρήσει μια σύσπαση, π.χ. να βγάλει και να κρατήσει προτεταμένη τη γλώσσα ή να σφίξει το χέρι μας, οπότε γίνεται αντιληπτή η αστάθεια της σύλληψης που είναι γνωστή ως «milkmaid movements» – κινήσεις αρμέγματος.

Οι κινήσεις μπορεί να είναι εστιακές, π.χ. στη γλωσσοστοματική περιοχή (στην περίπτωση της

όψιμης γλωσσικής δυσκινασίας), ασύμμετρες, ή να εντοπίζονται σε συγκεκριμένες λειτουργικές μυϊκές ομάδες (στην κοιλιά ή στους αναπνευστικούς μύς στην περίπτωση της αναπνευστικής δυσκινασίας). Στις πιο ακραίες περιπτώσεις η χορεία μπορεί να εμποδίζει όλες τις φυσιολογικές κινήσεις και το άτομο να σκοντάφτει όταν προσπαθεί να περπατήσει, να αδυνατεί να μιλήσει κανονικά λόγω κινήσεων στο πρόσωπο, το

Εικόνα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με χορεία

στόμα τον λάρυγγα ή τους αναπνευστικούς μυς, να μην μπορεί να φάει λόγω κινήσεων στα χέρια ή στο στόμα, με αποτέλεσμα ενίοτε βαριά αναπηρία.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι χορειακές κινήσεις μπορεί να μην είναι συχνές και, καθώς είναι σύντομες και μικρού εύρους, μπορεί να συγχέονται με μυοκλονίες. Από την άλληλη μεριά, σε άλλες περιπτώσεις, όπως στη νόσο του Sydenham ή στην αρχική φάση του συνδρόμου απόσυρσης, μπορεί να είναι πολύ συχνές, σχεδόν διαρκείς, δίνοντας μια εικόνα ακαθσίας και ανησυχίας.

Στη συνέχεια, αναλύεται ο τρόπος εγκατάστασης των χορειακών κινήσεων, οξεία ή υποξεία έναρξη ή η βραδεία εγκατάστασή τους.

Η χορεία οξείας ή υποξείας εγκατάστασης είναι συνήθως επίκτητης αιτιολογίας. Η λήψη 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 (7). Σε περιπτώσεις παιδιών με χορεία απαιτείται ο έλεγχος για αντιστρεπτολυσίνη Ο (ASTO) και anti-DNaseB (ADB) για τη διερεύνηση πιθανής χορείας Sydenham (8) (εικόνα 1).

Στη χορεία με βραδεία προοδευτική εγκατάσταση ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στην ύπαρξη κληρονο-

μικού ιστορικού, ανάλογα με το οποίο θα προσανατολιστούμε αντίστοιχα στη διενέργεια πιο ειδικού παρακλινικού ελέγχου (εικόνα 1).

Πότε τίθεται υποψία κληρονομικής χορείας;

Από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς μπορεί να υποψιαστούμε τη γενετική φύση της χορείας. Η παρουσία ασθενούς στο οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρή ένδειξη γενετικού νοσήματος. 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, η πιθανότητα δηλαδή 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). Σε περιπτώσεις υπολειπόμενης χορείας μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι από ένας πάσχοντες στην ίδια γενιά (οριζόντια κληρονομικότητα), χωρίς πάσχοντα γονέα. Συνοδές διαταραχές από το νευρικό ή 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 δεν συνεπάγεται αποκλεισμό του ενδεχομένου κληρονομικής χορείας. Πολλές καταστάσεις μπορούν να εξηγήσουν την απουσία σαφούς οικογενειακού ιστορικού όπως, για παράδειγμα, μικρές οικογένειες, υιοθεσίες ή πρώιμοι θάνατοι από άλλα αίτια, ψευδής πατρότητα και επομένως ψευδώς αρνητικό οικογενειακό ιστορικό. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η ύπαρξη περιπτώσεων με ιδιαίτερα όψιμη έναρξη μιας νόσου, όπως για παράδειγμα στη νόσο του Huntington, όπου μπορεί να απουσιάζουν άλλα προσβεβλημένα μέλη (9).

Η κληρονομική χορεία εμφανίζεται σπάνια de novo (πρώτη εμφάνιση παθολογικής μεταλλάξης). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι για τη χορεία του Huntington – μακράν η συχνότερη κληρονομική χορεία – ευθύνονται δυναμικές μεταλλάξεις (επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων CAG). Στις μεταλλάξεις αυτές το γενετικό σφάλμα μεταπίπτει αρχικά σε επίπεδο προμετάλλαξης (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, όσο μεγαλύτερος είναι δηλαδή ο αριθμός των επαναλήψεων CAG, τόσο πιο πρώιμη είναι η έναρξη της νόσου καθώς, δεδομένης της αστάθειας του επιμηκυμένου τμήματος του γονιδίου, συχνά οι απόγονοι νοσούν σε μικρότερη ηλικία από τους γονείς. Αυτό κυρίως συμβαίνει κατά την πατρική μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στη νόσο Huntington.

Χορεία κληρονομικής αιτιολογίας

Η χορεία του Huntington

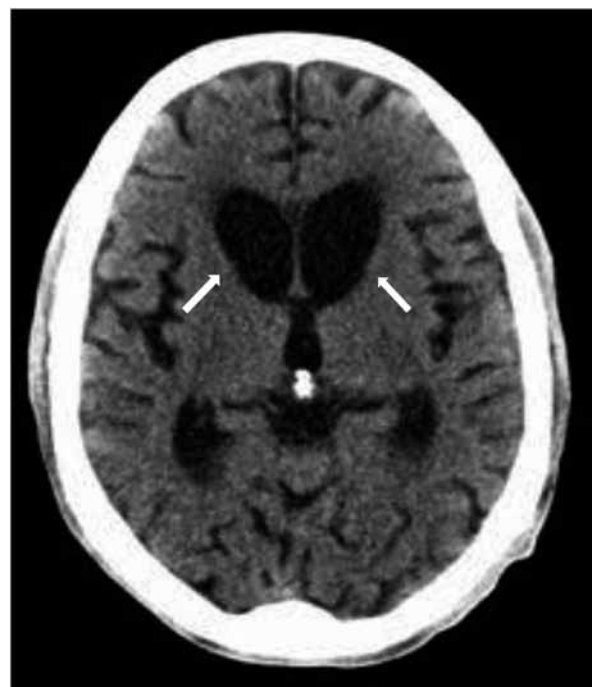
Η νόσος του Huntington είναι η πιο σημαντική αιτία χορείας λόγω των πολύ συγκεκριμένων εκφυλιστικών και γενετικών της χαρακτηριστικών και των ψυχοκοινωνικών της επιπτώσεων. Είναι μια αυτοσωματική επικρατής νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την κλασική τριάδα συμπτωμάτων: 1. χορειοαθροιστικές 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 (10). Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως μεταξύ της 4ης και 5ης δεκαετίας. Εξάιρεση 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 στην κλινική εικόνα της δυσκαμψίας και της υπέρτονίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις συχνά τίθεται διαγνωστικό πρόβλημα που περιλαμβάνει και το δίλημμα διενέργειας γενετικού

ελέγχου (11). Όπως αναφέρθηκε, η νόσος μπορεί να εμφανισθεί και σε μεγαλύτερη της αναμενόμενης ηλικία (>60 ετών), (νόσος Huntington όψιμης έναρξης) (9).

Το υπεύθυνο γονίδιο της νόσου Huntington εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4p16.3 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη "huntingtin" (HTT). Η μεταλλαγή συνίσταται σε αυξημένο αριθμό επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων CAG (≥ 40). Ο αριθμός επαναλήψεων των τρινουκλεοτιδίων συσχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία έναρξης της νόσου, δηλαδή όσο περισσότερες είναι οι επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων, τόσο ωρίτερα 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 προμετάλλαξεις, 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 (12). Στη μαγνητική τομογραφία παρατηρείται ατροφία των κερκοφόρων πυρήνων (εικόνα 2). Με τον μοριακό γενετικό έλεγχο μπορεί να τεθεί βέβαιη διάγνωση στον πάσχοντα και να εντοπισθούν τυχόν υγιείς φορείς του παθολογικού γονιδίου. Επίσης, είναι εφικτή η πραγματοποίηση προγεννητικού ελέγχου ώστε να αποφευχθεί η μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στις επόμενες γενιές.

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



Huntington disease-like σύνδρομο

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 (13). Ως πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων φέρεται μια εξανουκλεοτιδική επανάληψη στο γονίδιο C9ORF72 (14,15). Η επανάληψη αυτή έχει συσχετισθεί παλαιότερα με την εμφάνιση μετωποκροταφικής εκφύλισης και πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης, και στον ελληνικό πληθυσμό (16). Σύμφωνα με τη νεότερη βιβλιογραφία, η μεταλλαγή ανευρίσκεται συχνά ως γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων (14), γεγονός που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα και στον ελληνικό πληθυσμό (15). Ακολουθούν σε συχνότητα η SCA17, και SCA1-3, η HD-like 2 σε Αφρικανικούς πληθυσμούς, και σπανιότερα η DRPLA, νευροφερριτινοπάθεια και νευροακανθοκύτωση (17). Έχει αναφερθεί και μια περίπτωση Έλληνα ασθενή με χορεία στον οποίο εντοπίστηκε μεταλλαγή SCA8 (18).

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 περιτοματικές υπερκινησίες δυστονικού τύπου και εξελίσσεται σε γενικευμένη χορεία με νοτική 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 μεταλλαγή φέρεται στο γονίδιο *VPS13A*, στο χρωμόσωμα 9 και μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Η θεραπεία είναι αποκλειστικά συμπτωματική (19).

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. Μεταλλαγές στο γονίδιο *NKX-2-1* (πρώων *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) (20).

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι σε μια υποομάδα ασθενών με καλοήθη οικογενή χορεία ανευρίσκονται μεταλλαγές στο γονίδιο *ADCY5* (21).

Παροξυσμικές δυσκινησίες

Στα πλαίσια αυτής της ομάδας των παροξυσμικών δυσκινησιών 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 μεταλλαγές στο γονίδιο *PRRT2* (21).

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 (22). Το κλινικό φάσμα της νόσου περιλαμβάνει χορειακές κινήσεις, tics, μειωμένο μυϊκό τόνο, διαταραχές συμπεριφοράς και νοτικές διαταραχές. Αν και η χορεία του Sydenham σχετίζεται με ανοσολογική 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 (17).

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 ήλιο να αποτελούν τις πιο συχνές υποκείμενες αιτίες της. Συνήθως δεν απαιτείται φαρμακευτική αγωγή και υφίεται μετά τον τοκετό (23).

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

(ημιβαρλιτισμός). 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 (24).

Χορεία φαρμακευτικής αιτιολογίας

Πλήθος φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν χορεία ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Συχνά παρατηρείται χορεία στους παρκινσονικούς ασθενείς από τη λήψη levodopa, όπως και σε ασθενείς που λαμβάνουν νευροληπτικά στο πλαίσιο όψιμης δυσκινσίας. Άλλα υπεύθυνα φάρμακα είναι τα αντιεπιληπτικά, όπως η φαινυτοΐνη. Η χορεία φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου δεν υπήρξε πλήρης ύφεση των κινήσεων (25).

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της χορείας

Η πρόγνωση εξαρτάται από το αίτιο. Η χορεία που επάγεται από φάρμακα είναι συνήθως παροδική εάν συνδέεται με αντιεπιληπτικά ή άλλα επίμονη όταν αποτελεί το όψιμο σύνδρομο που ακολουθεί τη λήψη νευροληπτικών. Οι ενδοκρινικές και ανοσοολογικές αιτίες μπορεί να περιοριστούν με τη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας. Η νόσος του Huntington, η νευροσκανθοκύτωση και άλλες εκφυλιστικές παθήσεις έχουν φτωχή πρόγνωση, η οποία όμως εξαρτάται περισσότερο από την υποκείμενη κατάσταση και λιγότερο από τις ίδιες τις χορειακές κινήσεις.

Οι περισσότερες χορείες μπορεί να αντιμετωπιστούν με φαρμακευτική αγωγή που μειώνει την έντασή τους. Οι περισσότερες χορείες μπορεί να περιοριστούν με αναστολείς της ντοπαμίνης ή με φάρμακα που καταστρέφουν τα αποθέματα της ντοπαμίνης (depleting) ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και τη συνυπάρχουσα νόσο.

Μερικές χορείες μπορεί να ανθίστανται σε κάθε αγωγή, όπως η ισχυρή χοραιοσθένωση ενός άνω άκρου μετά από αντίπλευρο αγγειακό επεισόδιο.

Η όψιμη χορεία μπορεί να αντιμετωπιστεί με νευροληπτικά ή άλλα, η βελτίωση αυτή μπορεί να είναι παροδική στην καλύτερη περίπτωση, καθώς συνήθως χρειάζονται όλο και μεγαλύτερες δόσεις.

Γενικά μιλώντας, η ήπια χορεία δεν απαιτεί αγωγή, καθώς οι συνέπειες της αγωγής μπορεί να είναι χειρότερες από όποια βραχυπρόθεσμη ανακούφιση. Επομένως, η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής για τη χορεία γίνεται μόνο όταν αυτή αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στη λειτουργικότητα του ασθενούς στην καθημερινή ζωή.

Άπαξ και υπάρξει ορθή διάγνωση και μπορεί να αποκλειστούν οι αναστρέψιμες αιτίες, όπως η απόσυρση δυνάμει υπεύθυνων φαρμάκων, μια

μη ειδική συμπτωματική αγωγή μπορεί να είναι οι βενζοδιαζεπίνες (π.χ. κλοναζεπάμη 0.5-6 mg την ημέρα). Πιο ισχυρά φάρμακα είναι οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όσο πιο ειδικοί στη δράση τους κατά των D2 υποδοχέων, τόσο πιο αποτελεσματικοί στην αναστολή των χορειακών κινήσεων. Συχνά χρησιμοποιούνται η αλοπεριδόλη, η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη (17). Η χρήση τους απαιτεί προσοχή σε ασθενείς με συνοδό ακινητική-δυσκαμπτική συμπτωματολογία διότι μπορεί να εμφανίσουν παρκινσονισμό. Άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χορείας είναι η τετραβεναζίνη (26). Ωστόσο, η τετραβεναζίνη 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.

Χορειακές κινήσεις μπορεί να επέλθουν με μια ποικιλία γενικών αναισθητικών κατά την έναρξη της νάρκωσης ή κατά τη μετεγχειρητική περίοδο της ανάνηψης. Η διαφορική διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνει τις μυοκλονίες που συνδέονται με φάρμακα και τις ανοξικές μυοκλονίες. Η χοραιοσθένωση μπορεί να προκύψει μετά καρδιακή επέμβαση, ειδικά εάν χρησιμοποιηθεί ψύξη και εξωκαρδιακή κυκλοφορία. Δεν υπάρχουν ειδικοί αναισθητικοί παράγοντες που πρέπει να αποφεύγονται σε κάποιον με χορεία, αν και αντιχολινεργικά φάρμακα μπορεί να αυξάνουν τα συμπτώματα.

Η χορεία της εγκυμοσύνης και η χορεία μεταβολικής ή ενδοκρινικής αιτίας πρέπει να ληφθούν υπόψη ως πιθανές διαγνώσεις σε οποιαδήποτε έγκυο εμφανίζει υπερκινησίες. Συνήθως δεν χρειάζεται αγωγή καθώς η χορεία εξαφανίζεται κατά τη λοχεία ή όταν διορθώνεται η υποκείμενη ενδοκρινής ή μεταβολική διαταραχή.

Η πρόληψη ειδικών καταστάσεων είναι κάτι που πρέπει να έχουμε κατά νου, για παράδειγμα, η μείωση των δόσεων λεβοντόπα στους ασθενείς με Parkinson μπορεί να προλάβει την ανάδυση χορειακών κινήσεων στο πλαίσιο της δυσκινσίας.

Νεότερα δεδομένα

Η πρώτη genome-wide association study (GWAS) που πρόσφατα ολοκληρώθηκε σε ασθενείς με χορεία του Huntington ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση πολυμορφισμών σε γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA με την ηλικία έναρξης της νόσου (26, 27). Το εύρημα αυτό αποτελεί την πρώτη ισχυρή ένδειξη για την ύπαρξη νοσοτροποποιητικών γονιδίων στη χορεία του Huntington, πέραν του μεγέθους της επέκτασης CAG στο γονίδιο *HTT*.

Όπως προαναφέρθηκε, σημαντικό νεότερο

δεδομένο αποτελεί και η ανεύρεση της πρόσφατα ανακαλυφθείσας εξανουκλεοτιδικής επανάληψης στο γονίδιο *C9ORF72* ως την πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων (14), γεγονός που επιβεβαιώθηκε και στον ελληνικό πληθυσμό (15).

Πρόσφατα επίσης, μεταλλάξεις στα γονίδια *ADCY5* και *PDE10A* έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικές αιτίες κληρονομικής χορείας με έναρξη στην παιδική ηλικία (21). Μεταλλάξεις στο *ADCY5* δίνουν συχνά κλινική εικόνα καλοήθους οικογενούς χορείας και ακολουθούν επικρατητική μεταβίβαση. Ορισμένες μεταλλάξεις στο *PDE10A* συσχετίζονται με χαρακτηριστική εικόνα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (αμφοτερόπλευρη αύξηση έντασης σήματος στο ραβδωτό) και ακολουθούν επικρατητική μεταβίβαση. Άλλες μεταλλάξεις σχετίζονται με βαρύτερη κλινική εικόνα και ακολουθούν υπολειπόμενη μεταβίβαση (21).

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 (28). 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 άλλα υπερκινησία 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.
- Η χορεία φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι το κυριότερο αίτιο επίκτητης χορείας στους ενήλικες.

- Φάρμακο εκλογής για τις περιπτώσεις που η χορεία επηρεάζει σοβαρά τη λειτουργικότητα του ασθενούς αποτελούν τα νευροληπτικά.

- Σε περιπτώσεις ανθεκτικής χορείας χρήση μπορεί επίσης να φανεί η τετραβενάζινη.

Βιβλιογραφία

1. Huntington G. On Chorea. *J Neuropsychiatr*. 2003;15(1):109–12.
2. Thompson PD, Marsden CD et al. The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. 1988;111:223–44.
3. Hallett M, Obeso J. Where does chorea come from? Cortical excitability findings challenge classic pathophysiological concepts. *Mov Disord*. 2015;30(2):169–70.
4. Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord*. 1994;9(5):493–507.
5. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):589–602.
6. Fahn S, Greene PE, Ford B, Bressman S. *Handbook of Movement Disorders*. Blackwell Science; 1998. p. 75.
7. 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.
8. Gilbert DL. Acute and chronic chorea in childhood. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16(2):71–6.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Koutsis G, Karadima G, Kartanou C, Kladi A, Panas M. *C9ORF72* hexanucleotide repeat expansion

- sions are a frequent cause of Huntington disease phenocopies in the Greek population. *Neurobiol Aging*. 2015;36(1):547.e13-547.e16.
16. 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.
 17. Hermann A, Walker RH. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):514.
 18. 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.
 19. Walker RH. Untangling the Thorns : Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. 2015;8(2):41–54.
 20. Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastaraud 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.
 21. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: Not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10(1):11–9.
 22. 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.
 23. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. *Age Ageing*. 2009;38(3):260–6.
 24. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ, Molina JA. Drug-Induced Movement Disorders. 1997;16(3):180–204.
 25. 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.
 26. Bettencourt C, Moss DH, Flower M, Wiethoff S, Brice A, Goizet C, et al. DNA repair pathways underlie a common genetic mechanism modulating onset in polyglutamine diseases. *Ann Neurol*. 2016;983–90.
 27. Mahlkecht P, Limousin P, Foltynie T. Deep brain stimulation for movement disorders: update on recent discoveries and outlook on future developments. *J Neurol*. 2015.