

Vertraagde diagnose van de ziekte van Huntington in een psychiatrische setting

L.M. TAK, B. SIZOO, B.M. AAN DE STEGGE, S. ADEMA, E. VAN DUIJN, B. KREMER

SAMENVATTING De ziekte van Huntington wordt gekenmerkt door een triade van neuropsychiatrische symptomen, motorische stoornissen en cognitieve achteruitgang. Wanneer neuropsychiatrische symptomen de eerste manifestaties zijn van de ziekte, kan het stellen van de diagnose vertraagd worden. Wij bespreken de ziektegeschiedenis van drie patiënten in een psychiatrische setting bij wie de diagnose ziekte van Huntington met vertraging werd gesteld.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 372-375

TREFWOORDEN gedragsstoornissen, psychiatrie, ziekte van Huntington



De ziekte van Huntington is een erfelijke, autosomaal dominante, neurodegeneratieve aandoening met neuropsychiatrische, motorische en neurocognitieve symptomen (Paulsen e.a. 2001; van Duijn e.a. 2007); meestal is de familieanamnese positief. Bij deze klassieke constellatie is de diagnose eenvoudig. Echter, bij psychiatrische symptomen als eerste manifestatie zonder duidelijke familieanamnese kan een correcte diagnose lang op zich laten wachten, zoals wij in de volgende casussen illustreren.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënt A, een 32-jarige man uit westelijk Afrika, werd in verwarde toestand opgenomen op een acute psychiatrische afdeling. De ingeschakelde tolk vertelde dat hij incoherent sprak. Zijn familiegeschiedenis en achtergrond waren onbekend. Bloedonderzoek en een CT-scan lieten geen afwijkingen zien. De diagnose schizofrenie werd gesteld en patiënt werd medicamenteus behandeld met risperidon en later haloperidol.

Twee jaar na deze eerste opname werden voor het eerst hyperkinetische en onhandige bewegingen geobserveerd. Daarnaast begon patiënt ook (seksueel) ontremd gedrag en agressieve uitbarstingen te vertonen. Behandeling met clozapine, valproïnezuur en hoge doseringen benzodiazepines had geen effect.

Vier jaar na de eerste opname werd voor het eerst de diagnose ziekte van Huntington overwogen, maar de geconsulteerde neuroloog verwierp deze en duidde de motorische verschijnselen als 'bizar' en waarschijnlijk 'primair psychi-

atrisch'. Experts op het gebied van bewegingsstoornissen bekeken video-opnames van deze patiënt en stelden tardieve dyskinesie vast.

Tijdens een opname in een instelling voor transculturele psychiatrie werd de diagnose therapieresistente schizofrenie gesteld, hoewel een nagebootste stoornis of een cultuurgebonden syndroom niet kon worden uitgesloten. Omdat er twijfels over de diagnose bleven, met name omdat zijn gedragsstoornis niet begrepen werd en er frontale afwijkingen vermoed werden, werd na vijf jaar een neurologisch onderzoek aangevraagd in een academisch centrum. De ziekte van Huntington werd toen bevestigd middels genotypering (48 CAG-tripletten in het huntingtine-gen; 40 of meer CAG-herhalingen leiden altijd tot de ziekte van Huntington).

Patiënt B, een 52-jarige alleenstaande man, werd opgenomen op een acute psychiatrische afdeling met een ernstige depressieve stoornis met paranoid-psychotische en katatone symptomen. In de twee weken voorafgaand aan de opname was hij gestopt met eten, drinken en zelfverzorging. Zijn somatische en psychiatrische voorgeschiedenis waren blanco.

Zijn broer en zus meldden dat hij tot hun verbazing zeven jaar voor de huidige opname plotseling zijn veeleisende administratieve baan had verwisseld voor een baan met fysieke arbeid. Ook had hij een obsessieve interesse in bodybuilding ontwikkeld. Zijn broer en zus ontkenden psychiatrische problemen in de familie, maar vertelden

dat hun ouders waren gescheiden als gevolg van gedragsveranderingen van hun vader toen hij 53 jaar was. Toen hun vader overleed, zat deze in een rolstoel.

Tijdens de opname wees patiënt contact met de hulpverleners af. De geconsulteerde neuroloog concludeerde dat er sprake was van amnestische afasie, apraxie en dysdiadochokinese (een onvermogen tot het maken van snelle alternerende handbewegingen). Verschillende vormen van dementie, inclusief reversibele en degeneratieve vormen, alsook spongiforme encefalopathie, werden uitgesloten na een multidisciplinair onderzoek, uitgebreid bloedonderzoek, herhaalde MRI-scans en liquoronderzoek.

Achtereenvolgens werd de volgende medicatie voorgeschreven: escitalopram, mirtazapine, quetiapine, haloperidol, lithium, droperidol, biperideen en benzodiazepinen. Hij kreeg een dwangbehandeling met 14 sessies bilaterale elektroconvulsie therapie (ECT). Geen van deze interventies had effect op de progressieve symptomen, namelijk toenemende plotselinge agressie naar medepatiënten en medewerkers en vreemd gedrag.

Een jaar na opname werd hij overgeplaatst naar een intensieve behandelafdeling vanwege toename van ernstige agressieve uitbarstingen die werden toegeschreven aan paranoid-psychotische belevingen. Autisme werd overwogen, maar deze diagnose werd verworpen na een onderzoek door een expert op dit gebied. Een nieuw neurologisch onderzoek resulteerde niet in een diagnose.

Twee jaar na de opname werd genotypering uitgevoerd, nadat bij zijn broer (patiënt C) de ziekte van Huntington was gediagnosticeerd. Genotypering liet zien dat hij de ziekte van Huntington had (42 CAG-tripletten in het huntingtine-gen).

Patiënt C, een 49-jarige man, werd opgenomen op een psychiatrische afdeling vanwege tot dan toe somatisch onvoldoende verklaarde vermoeidheid, duizeligheid, geheugenproblemen en loopstoornissen. Zijn zus vertelde dat hij de afgelopen drie jaar steeds 'egocentrischer' was geworden, minder emotioneel responsief en sneller prikkelbaar. Zij schreef dit toe aan zijn huwelijksproblemen. Aanvullend onderzoek (bloedonderzoek, een CT-scan en een positronemissietomografie (PET)-scan) gaven geen verklaring voor zijn klachten. Uiteindelijk werd de diagnose burn-outsyndroom gesteld.

Twee jaar voor de opname had zijn huisarts hem verwezen voor een neurologisch onderzoek, waarbij alleen oogbewegingsstoornissen werden gezien. Elektronystagmografie en een MRI-scan van de hersenen en de cervicale wervelkolom lieten geen afwijkingen zien. Omdat zich bij patiënt in de maanden voor zijn opname onwillekeurige bewegingen aan zijn hoofd en ledematen hadden ontwikkeld, werd er op opnieuw een neurologisch onderzoek gedaan. Patiënt

AUTEURS

LINEKE M. TAK, psychiater, GGZ Dimence, Deventer.

BRAM SIZOO, psychiater, GGZ Dimence, Deventer.

BIRGIT M. AAN DE STEGGE, arts in opleiding tot psychiater, GGZ Dimence, Deventer.

SASCHA ADEMA, afd. Eerstelijns geneeskunde, Radboud Universiteit, Nijmegen.

ERIK VAN DUIJN, psychiater, afd. Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, en GGZ Delfland, Delft.

BERRY KREMER, hoogleraar Neurologie, afd. Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. L.M. Tak, GGZ Dimence, Nico Bolkensteinlaan 1, 7416 SB Deventer.

E-mail: L.Tak@dimence.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-1-2017.

was toen niet coöperatief en meende dat de toegenomen prikkelbaarheid en de loopstoornis door de airconditioning werden veroorzaakt. Zijn onwillekeurige bewegingen en gedragsveranderingen werden door de neuroloog als 'psychogeen' geduid.

Na vijf maanden observatie werd patiënt verwezen voor een multidisciplinair onderzoek in een academisch centrum. Bij neurologisch onderzoek was er sprake van gesaccadeerde oogvolgbewegingen, choreatische bewegingen van de tong en extremiteiten, bradykinesie van de handbewegingen en een abnormale koorddansersgang. De ziekte van Huntington werd bevestigd door genotypering (44 CAG-tripletten in het huntingtine-gen).

DISCUSSIE

Diagnose ziekte van Huntington

Hoewel de triade van typische symptomen als diagnostisch kan worden beschouwd bij patiënten met een positieve familieanamnese voor de ziekte van Huntington, is DNA-diagnostiek noodzakelijk om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen. Met DNA-diagnostiek wordt de lengte van de CAG-herhalingen in het huntingtine-gen op chromosoom 4 bepaald: 40 of meer CAG-herhalingen leiden altijd tot de ziekte van Huntington, terwijl individuen met 36 tot 39 CAG-herhalingen geen of subtiele symptomen kunnen hebben. Bij genetisch onderzoek moet men specifiek vragen naar het voorkomen van de ziekte van Huntington, omdat deze herhaalsequenties om technische redenen nog

niet gedetecteerd kunnen worden met zogenaamde *next generation sequencing* technieken.

Het is eerder beschreven dat een niet-motorische presentatie kan leiden tot een vertraagde diagnose van de ziekte van Huntington en ook juveniele en *late-onset* vormen kunnen zich atypisch presenteren (Appollonio e.a. 1997; Teasell & Shapiro 2002; Duesterhus e.a. 2004; Tost e.a. 2004; Mesquita e.a. 2010; Halpin 2011; Kumar & Jog 2011).

Verklaringen voor vertraagde diagnose

ONBEKENDE OF NEGATIEVE FAMILIEGESCHIEDENIS

Er was geen informatie over de familiegeschiedenis van patiënt A. In de familiegeschiedenis van patiënt B en C kwam de ziekte van Huntington niet voor, hoewel hun vader gedrags- en motorische stoornissen had en rolstoelafhankelijk was geworden. Retrospectief zijn dit waarschijnlijk manifestaties van de ziekte van Huntington geweest. Bij ongeveer 25% van de mensen die de diagnose ziekte van Huntington krijgen, is er geen duidelijke positieve familiegeschiedenis (Almqvist e.a. 2001). Redenen dat de ziekte niet bekend is in de familie kunnen zijn: overlijden van de gendragende ouder voordat de ziekte van Huntington manifest werd; verkeerde attributie of niet herkennen van symptomen; adoptie van de aangedane persoon in een andere familie; onzeker biologisch vaderschap; of uitbreiding van de CAG-herhaling bij het kind terwijl de mutatiedragende ouder minder dan 40 CAG-herhalingen heeft zonder klinische manifestatie (Semeka e.a. 2015).

ALLEEN PSYCHIATRISCHE SYMPTOMEN

Patiënt B en C hadden lang voordat er sprake was van motorische stoornissen al gedragsveranderingen. Patiënt B maakte tien jaar voor de diagnose werd gesteld een opvallende carrièreswitch. Patiënt C had zes jaar vóór de diagnose klachten van o.a. vermoeidheid en geheugenproblemen. Bij veel patiënten zijn de symptomen waarmee zij zich voor het eerst bij een arts melden (neuro)psychiatrisch. Met name prikkelbaarheid, depressie en apathie zijn veelvoorkomende klachten die al aanwezig kunnen zijn voordat er motorische stoornissen zichtbaar zijn (van Duijn e.a. 2014). Soms zijn de psychiatrische symptomen niet heel duidelijk aanwezig, maar heeft iemand wel opvallende veranderingen in zijn gedrag, zoals bij patiënt B het geval was.

In het algemeen zijn de psychiatrische en cognitieve verschijnselen vaak meer invaliderend voor de patiënt en diens omgeving dan de motorische afwijkingen. De ziekte van Huntington zou in dit perspectief ook eerder als een 'neuropsychiatrische' dan als louter een 'neurologische' aandoening beschouwd kunnen worden.

TEKORTKOMINGEN IN INTERDISCIPLINAIRE CONSULTATIE

Een overeenkomst bij de drie patiënten was dat ook de geconsulteerde neuroloog niet direct de juiste diagnose heeft kunnen stellen. De gedragsproblemen werden abusievelijk toegeschreven aan een psychiatrische diagnose. De kans hierop is vooral aanwezig bij patiënten die worden behandeld in een psychiatrische setting. Wanneer antipsychotica zijn voorgeschreven, kunnen motorische verschijnselen foutief worden geïnterpreteerd als tardieve dyskinesie, zoals geïllustreerd bij patiënt A.

Er zijn meerdere klinische kenmerken die kunnen helpen om de ziekte van Huntington te onderscheiden van tardieve dyskinesie. Zo pleit een chorea die zich beperkt tot de bucco-orolinguale regio bijvoorbeeld meer voor tardieve dyskinesie, terwijl afwijkingen in de spraak, het gangspoor en de oogbewegingen eerder op de ziekte van Huntington wijzen (Kumar & Jog 2011).

CONSEQUENTIES VAN TIJDIGE HERKENNING

Als bij deze patiënten de ziekte van Huntington eerder zou zijn vastgesteld, hadden zij eerder gerichte medicatie kunnen krijgen met gerichte psychologische en psychosociale hulp en had de familie gecounseld kunnen worden.

CONCLUSIE

Om het risico op vertraging in het diagnosticeren van de ziekte van Huntington te verminderen, hebben wij de volgende aanbevelingen:

- Indien een patiënt gedragsveranderingen vertoont die niet adequaat of volledig kunnen worden verklaard door een psychiatrische stoornis, of indien deze therapieresistent of progressief zijn, stel dan een uitgebreide differentiaaldiagnose op, inclusief de ziekte van Huntington en andere neurodegeneratieve stoornissen.
- Bedenk dat een positieve of verdachte familieanamnese de diagnostiek kan ondersteunen, maar dat afwezigheid van een positieve familieanamnese geen argument is om de ziekte van Huntington uit te sluiten.
- Overweeg genotypering bij een klinisch-genetisch centrum om de diagnose vast te stellen.
- Betrek tijdig de familieleden bij de besprekingen, omdat een diagnose van de ziekte van Huntington door het erfelijke karakter ook voor hen implicaties heeft.

LITERATUUR

- Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, Hayden MR. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet* 2001; 60: 198-205.
- Appollonio I, Frisoni G, Curtò N, Trabucchi M, Frattola L. Which diagnostic procedures in the elderly? The case of late-onset Huntington's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10: 39-46.
- Duesterhus P, Schimmelmann B, Wittkugel O, Schulte-Markwort M. Huntington Disease: A case study of early onset presenting as depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1293-7.
- Duijn E van, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 441-8.
- Duijn E van, Reedeker N, Giltay EJ, Eindhoven D, Roos RA, van der Mast RC. Course of irritability, depression and apathy in Huntington's disease in relation to motor symptoms during a two-year follow-up period. *Neurodegener Dis* 2014; 13: 9-16.
- Halpin M. Diagnosis, psychiatry and neurology: the case of Huntington disease. *Soc Sci Med* 2011; 73: 858-65.
- Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, e.a. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994; 330: 1401-6.
- Kumar H, Jog M. Missing Huntington's disease for tardive dyskinesia: a preventable error. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 762-4.
- Mesquita J, Silva L, Machado A. Delayed Huntington's disease diagnosis in two alcoholic patients with a family history of 'Parkinson's disease'. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 451-a e2.
- Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 310-4.
- Semaka A, Kay C, Belfroid RD, Bijlsma EK, Losekoot M, van Langen IM, e.a. A new mutation for Huntington disease following maternal transmission of an intermediate allele. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 28-30.
- Teasell RW, Shapiro AP. Misdiagnosis of conversion disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 236-40.
- Tost H, Wendt C, Schmitt A, Heinz A, Braus D. Huntington's disease: phenomenological diversity of a neuropsychiatric condition that challenges traditional concepts in neurology and psychiatry. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 28-34.

SUMMARY

Delayed diagnosis of Huntington's disease in a psychiatric setting

L.M. TAK, B. SIZOO, B.M. AAN DE STEGGE, S. ADEMA, E. VAN DUIJN, B. KREMER

Huntington's disease (HD) is characterised by a triad of neuropsychiatric symptoms, motor disturbances and cognitive decline. If initial symptoms are of neuropsychiatric nature they maybe misinterpreted, which can lead to delayed diagnosis. Three examples of delayed HD diagnosis in a psychiatric setting are discussed.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 372-375

KEY WORDS behavioral disorders, Huntington's disease, psychiatry