

Het diagnostisch proces bij chorea: het belang van heroverwegen en de familieanamnese

J.J. Luykx, E. van Duijn, B. Geerdinck, E. Burgers, H.P.H. Kremer, R. Veenhuizen

Samenvatting Chorea heeft een uitgebreide differentiaaldiagnose (DD). In de psychiatrie kan door de DD met tardieve dyskinesieën de diagnose gemist worden, zeker als de familieanamnese in eerste instantie negatief lijkt. Wij illustreren uitdagingen in het diagnostisch proces van chorea aan de hand van een casus. Een 59-jarige man gebruikte lang risperidon en meldde zich met forse dyskinesieën aan alle extremiteiten. De familieanamnese leek in eerste instantie negatief te zijn voor de ziekte van Huntington. Er werd daarom gedacht aan tardieve dyskinesieën. Later bleek hij de ziekte van Huntington te hebben. In deze casus zouden het heroverwegen van de diagnose tijdens het ziektebeloop en een grondigere familieanamnese doctor's delay hebben kunnen beperken. We zetten daarom de DD van chorea op een rijtje, gaan in op de waarde van diagnostische heroverweging en doen suggesties om de standaard wat-vragen van de familieanamnese aan te vullen met diepgaandere vragen.

Wanneer een patiënt zich meldt met psychiatrische klachten en bewegingsstoornissen kan de diagnostiek uitdagend zijn. De differentiaaldiagnose van chorea kan op zich al een diagnostische uitdaging opleveren, zeker in geval van cognitieve functiestoornissen, die de anamnese kunnen bemoeilijken. Aan de hand van een casusbeschrijving gaan we eerst in op de differentiaaldiagnose van chorea omdat deze kennis voor de psychiater relevant is voor het beoordelen van mogelijke oorzaken van chorea in de klinische praktijk. Dan laten we zien hoe diagnostische heroverweging en een uitgebreide familieanamnese kunnen bijdragen aan het diagnostisch proces in geval van psychiatrische verschijnselen en bewegingsstoornissen. Onze casusbeschrijving met verdere bespreking vormt zo een aanvulling op het artikel uit 2017 in het *Tijdschrift voor Psychiatrie*, waarin de auteurs zich concentreerden op neuropsychiatrische symptomen als eerste verschijnselen van de ziekte die de beschreven patiënt bleek te hebben.¹ Wij sluiten af met een reflectie op ons eigen handelen en wat we beter hadden kunnen doen voor patiënt en zijn familieleden.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 59-jarige man, werd door de huisarts voor 'medicatie-review', diagnostiek en eventueel behandeling verwezen naar de polikliniek psychiatrie. Hij gebruikte op dat moment risperidon 2 dd 2 mg en lorazepam 2 dd 2 mg. De voorgeschiedenis was onduide-

lijk, maar patiënt zou na een scheiding 10 jaar geleden overspannen en mogelijk psychotisch zijn geweest en zou daarom de huidige medicatie gebruiken. Thans rapporteerde patiënt vooral een gespannen gevoel ('ik voel me gespannen') en had geen hulpvraag. Bij psychiatrisch onderzoek werd een zenuwachtige, matig verzorgde man gezien die weinig spontaan sprak en zijn klachten moeilijk kon verwoorden. Er werd een *head turning sign* naar zijn begeleiding in reactie op verschillende vragen geobserveerd. Het bewustzijn was helder en de aandacht was goed te trekken en te houden. Cognitief was sprake van een volledige oriëntatie, maar wel van amnesie voor zowel de korte als lange termijn. De intelligentie leek gemiddeld. Het denken was normo-freen en coherent. Er waren geen perceptiestoornissen of wanen. De stemming was vooral angstig met een adequaat modulerend affect. De impulscontrole was intact. Er was geen suïcidaliteit. De score op de *Mini-Mental State Examination* (MMSE) bedroeg 21/30 (waarbij vooral afwijkingen op de uitgestelde recall, benoemen van objecten en natekenen van de figuur werden geobserveerd). Bij neurologisch onderzoek werden een maskergelaat, bewegingsonrust en forse distale dyskinesieën (chorea) symmetrisch in alle extremiteiten geobserveerd. De vraag of 'familieleden last hebben (gehad) van neurologische of psychiatrische aandoeningen' beantwoordde patiënt negatief. Aanvullend algemeen screenend bloedonderzoek en een MRI-scan van de hersenen op de polikliniek psychiatrie lieten geen afwijkingen zien. Deze laatste vroegen we ter nadere diagnostiek van de

AUTEURS

Jurjen J. Luykx, onderzoeker, afd. Psychiatrie, Maastrichts UMC, Universiteit Maastricht, Maastricht; onderzoeker, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, Amsterdam; en psychiater bij GGZ InGeest, Amsterdam.

Erik van Duijn, psychiater, afd. Public Health en Eerstelijns geneeskunde, LUMC, Leiden; Huntington Expertisecentrum Overduin, Topaz, Katwijk.

Bette C.E. Geerdinck-Spronk, psychiater, Medisch Psychiatrische Unit van Gelre ziekenhuizen locatie Apeldoorn.

Else Burgers, neuroloog, Gelre ziekenhuizen locatie Apeldoorn.

Berry Kremer, hoogleraar Neurologie, UMCG, Groningen.

Ruth B. Veenhuizen, specialist ouderengeneeskunde, Huntington Expertise Centrum Atlant, Apeldoorn, onderzoekscoördinator, UNO Amsterdam, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam Public Health, Aging & Later Life, Amsterdam.

Correspondentie

Dr. J.J. Luykx (j.j.luykx@amsterdamumc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-9-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(1):51-54

geheugenstoornis in combinatie met de bewegingsstoornis, met als vraagstelling: ruimte-innemende afwijking, atrofie of wittestofafwijkingen? Een neuropsychologisch onderzoek werd niet aangevraagd, omdat zijn aandachtsspanne te kort was.

Onder de werkdiagnoses tardieve dyskinesie (TD) en extrapiramidale bijwerkingen (zoals een maskergelaat) werd bij gebrek aan duidelijke indicatie de risperidon afgebouwd, waarop het maskergelaat en zijn innerlijke onrust verminderden, maar de bewegingsstoornissen bleven onveranderd bestaan. De angst en depressie konden we niet goed duiden wegens de bemoeilijkte anamnese, waardoor we voorlopig een ongespecificeerde depressieve stoornis met angst als verdere diagnose stelden.

De behandelend psychiater probeerde venlafaxine tot 300 mg en anxiolytica (lorazepam tot 4 dd 2,5 mg) om het algeheel onrustige gevoel van patiënt onder controle te krijgen, maar dat lukte niet. Wegens de aanhoudende dyskinesieën en de lage MMSE werd na het consult op de polikliniek een neuroloog poliklinisch in consult gevraagd. Zij bevestigde dat er vermoedelijk sprake was van antipsychoticageïnduceerde TD, waarvoor zij tetrabenazine adviseerde. Voordat dit gestart kon worden, liep patiënt door een val een gecompliceerde crurisfractuur op, waarvoor een opname op de afdeling chirurgie en later overplaatsing naar een medisch-psychiatrische unit nodig waren. Daar werd een toename van de dyskinesieën gezien. Het mobiliseren verliep niet goed omdat patiënt de instructies niet begreep.

Na 5 maanden opname werd indicatiestelling voor een verpleeghuis aangevraagd. Medewerkers van het verpleeghuis, waar zich ook een Huntington Expertisecentrum bevindt, vonden het klinische beeld lijken op de ziekte van Huntington. Dit werd met patiënt besproken waarna met instemming van patiënt en zijn familie DNA-diagnostiek

werd gedaan. De uitslag toonde een verlengde CAG-repeatlengte (41 repeats) in het huntingtine-gen (*HTT*) op het ene en een normale CAG-repeatlengte (17 repeats) op het andere chromosoom, waarop de diagnose werd bijgesteld naar de ziekte van Huntington.

Een jaar na het eerste policontract werd patiënt opgenomen in het verpleeghuis, waar tetrabenazine 1 dd 12,5 mg werd gestart. Op 25 mg kreeg hij suïcidale ideaties die verdwenen na het stoppen van tetrabenazine. De cognitieve functies, chorea, apathie en angsten waren toen verder verslechterd. Driekwart jaar na opname in het verpleeghuis overleed patiënt, mogelijk aan de gevolgen van een aspiratiepneumonie.

BESCHOUWING

Chorea is een dyskinesie die gaat van de ene naar de volgende spiergroep (vooral distaal, in tegenstelling tot het meer proximale (hemi)ballisme) en die vooral aan de ledematen kan lijken op dansachtige bewegingen. De meest voorkomende oorzaak van chorea is de ziekte van Huntington,² een ziekte die meestal voor het eerst tot uiting komt tussen het 30ste en 50ste levensjaar. Een overzicht van deze en andere oorzaken van chorea geven we in **tabel 1**. Prodromen van affectieve en neurocognitieve verschijnselen worden soms in de vorm van lichte stemmings- en geheugenklachten enkele jaren daarvoor al geobserveerd. De ziekte van Huntington wordt door een repeatexpansie in het *HTT*-gen veroorzaakt: bij ≤ 35 repeats is er geen ziekte; bij 36-39 repeats kan er sprake zijn van de ziekte van Huntington met verminderde penetrantie en bij ≥ 40 repeats is er sprake van de ziekte van Huntington. Hoe meer repeats, hoe vroeger in het algemeen de ziekte zich manifesteert.

Naast de ziekte van Huntington als verklaring voor chorea, zijn er ook zeldzamere oorzaken van chorea, zoals *phenocopies* (d.w.z. verschijnselen die lijken op de uiting van een bepaalde genetische afwijking, zonder dat van die genetische afwijking sprake is) van de ziekte van Huntington en spinocerebellaire ataxieën, als ook verkregen oorzaken zoals cerebrovasculaire accidenten en infecties, bijv. bij chorea van Sydenham; **tabel 1**. Ook de functioneel-neurologisch-symptoomstoornis kan in de differentiaaldiagnose worden meegenomen. Wanneer iemand chorea heeft zonder een positieve familieanamnese voor de ziekte van Huntington, zal men minder snel aan deze ziekte denken. De chorea kan dan een van de andere genoemde oorzaken hebben, maar kan ook een de-novomanifestatie van de ziekte van Huntington zijn: mogelijk is zelfs bij 5-10% van de initiële manifestaties van de ziekte van Huntington geen positieve familieanamnese bekend.^{3,4} Ook is gerapporteerd dat de ziekte van Huntington zonder positieve familieanamnese later in het leven manifest wordt dan de ziekte van Huntington met positieve familieanamnese.⁵

Wat had er beter gekund in de diagnostiek?

Wij signaleren twee belangrijke verbeterpunten: inbouwen van momenten van heroverweging en grondiger uitvragen van de familieanamnese.

Momenten van heroverweging

Ten eerste hebben wij in het diagnostische proces onvoldoende momenten van heroverweging ingebouwd. Hoewel er over het diagnostisch proces veel geschreven wordt, is er opvallend weinig literatuur over het belang van heroverwegen. Een atypisch beloop kan uiteraard een reden zijn voor heroverwegen van een diagnose, maar ook bij langdurig aanhoudende klachten zonder verbetering is het nuttig om de diagnose te heroverwegen. Bij deze casus hadden we tijdens de opname door een dergelijke denkstap een neuroloog nog een keer in consult kunnen vragen. Genetische anticipatie en Huntington-like-diseasevarianten⁷ zijn onvoldoende in de differentiaaldiagnose opgenomen, evenals verworven oorzaken van chorea.

Verder zijn we door het langdurig antipsychoticagebruik op het verkeerde been gezet omdat TD epidemiologisch waarschijnlijker is na langdurig antipsychoticagebruik dan een de-novoziekte van Huntington.^{8,9} Toch gaf de aard van de chorea (meer distaal en niet in gelaat) al een aanwijzing dat de ziekte van Huntington best overwogen had kunnen worden.

Bovendien is het goed te bedenken dat antipsychotica regelmatig voor verschijnselen die door de ziekte van Huntington worden veroorzaakt, worden voorgeschreven. Het is dus belangrijk bij een vermoeden van TD na te gaan met welke indicatie de antipsychotica werden

Tabel 1. Overzicht van de differentiaaldiagnose van chorea⁶

(Mendeliaans) Genetisch	(Grotendeels) Verworven
De ziekte van Huntington	Focale striatale afwijkingen: cerebrovasculair accident (CVA) en ruimtinnemende afwijking
Choreoacanthocytosis	Medicatiegeïnduceerd (door antipsychotica of levodopa)
Syndroom van Macleod	Chorea gravidarum (meestal in eerste trimester en gaat vaak vanzelf over)
Dentatorubro-pallidoluysian atrophy (DRPLA) I	Systemische lupus erythematosus (SLE)/antifosfolipidesyndroom
Benigne erfelijke chorea	Thyreotoxicose
Ataxieën: spinocerebellaire ataxie (SCA) types 1, 2 en 17; Friedreichs ataxie; ataxia telangiectasia	Infectieus: aids (meestal hemichorea) en variant-Creutzfeldt-Jakob (vCJD)
Mitochondriale ziekten	Postinfectieus: Sydenhams chorea; paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS); herpes-simplexencefalitis
Prionziekten, zoals Huntington's disease-like 1 (HDL1)	Polycythaemia rubra vera
HDL2 en HDL3 (van de laatste, zeer zeldzaam, is de mutatie onbekend)	Functioneel neurologische stoornis
De ziekte van Wilson	
Ijzerstapelingsziekten: neurodegeneratie met ijzerstapelings in het brein (NBIA); neuroferritinopathie	
Lysosomale stapelingsziekten	
Aminozuurstoornissen	

gestart. In het neurologisch consult was vooral aandacht voor de bewegingsstoornis en weinig voor de cognitieve problematiek.

Als neuroloog en psychiater hebben we nagelaten om de diagnose te heroverwegen en na het neurologische consult te overleggen over de differentiaaldiagnose. De cognitieve functiestoornis met gestoord executief functioneren was achteraf gezien een signaal om onze werkdiagnose te heroverwegen.

Als laatste aspect dat hier van belang is als het gaat om diagnostisch heroverwegen zouden we hebben kunnen overwegen dat de echtscheiding veroorzaakt was door een gedragsverandering. Bij een gedragsverandering op middelbare leeftijd past een uitgebreide differentiaaldiagnose, met o.a. neuropsychiatrische ziektebeelden hoog in de lijst.

Grondiger uitvragen familieanamnese

Ten tweede zouden we er goed aan hebben gedaan de familieanamnese grondiger uit te vragen. In veel literatuur bespreekt men wel *wat* moet worden uitgevraagd bij het afnemen van een familieanamnese, maar gaat men niet in op de vraag *hoe* je een familieanamnese doet (zie bijv. het *Handboek psychiatrisch onderzoek* of de NHG-standaard, waarin men geen aandacht besteedt aan deze *hoevraag*). Volgens ons verdienen de volgende aspecten aandacht in een gedegen familieanamnese:

- Welke familieleden heeft u?
- Met wie heeft u nog contact?
- Wat is er bekend over ziekten bij elk van de levende en de overleden familieleden?
- Is het mogelijk om medische informatie te verkrijgen over de personen die zijn overleden?

Stel vervolgens gerichte vragen per familielid: zijn er psychiatrische of neurologische klachten of verschijnselen gemeld of diagnoses gesteld? Een stamboom kan worden getekend waarin ruimte is voor onzekerheid. Wij adviseren de genoemde vragen altijd in een familieanamnese op te nemen over eerstegraads familie. In geval van onzekere diagnostiek of mogelijkheid van een monogenetische aandoening adviseren wij deze vragen uit te breiden naar derdegraads verwanten. Ook kunnen overleg met een klinisch geneticus en opvragen van medische informatie over de familie waardevol zijn. Overweeg ten slotte de mogelijkheid van buitenechtelijke conceptie. Op de handige website ‘Huisarts en genetica’ vindt u adviezen om een gedegen stamboom te tekenen en voorbeelden van vragen om de familieanamnese uit te breiden (<https://www.huisartsengenetica.nl/info/familieanamnese>)

Pas na genetische diagnostiek stelden we de genoemde vragen aan de familie van patiënt, waarbij bleek dat de grootvader van patiënt een psychiatrische behandeling had gehad en zijn vader op 46-jarige leeftijd was overleden, hetgeen de vraag oproept of zij mogelijk gendragers van de ziekte van Huntington zijn geweest. We hadden eerder kunnen concluderen dat de familieanamnese bij patiënt, o.a. door cognitieve functiestoornissen, vermoedelijk beperkt betrouwbaar was geweest.

CONCLUSIE

Aan de hand van de door ons beschreven casus vatten we de differentiaaldiagnose van chorea samen en illustreerden we het belang van heroverwegen van de diagnose en van een gedegen familieanamnese in het diagnostisch proces. We hopen zo bij te dragen aan betere diagnostiek van neuropsychiatrische ziektebeelden waarbij de combinatie van psychiatrische en neurologische klachten en verschijnselen regelmatig een diagnostische uitdaging vormen.

NOOT

- De beschreven patiënt was tijdens de toestemmingsverlening voor publicatie wilsbekwaam. Ook zijn kinderen gaven akkoord.
- Dr. Cora Aalfs, klinisch geneticus, leverde waardevol commentaar op dit artikel en Marije van den Hoek, casemanager, en Marleen Maatman, GZ-psycholoog, droegen bij aan de diagnostiek.

LITERATUUR

- 1 Tak LM, Sizoo B, Aan De Stegge BM, e.a. Vertraagde diagnose van de ziekte van Huntington in een psychiatrische setting. *Tijdschr Psychiatr* 2017; 59: 372-5.
- 2 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). (2021). Huntington's Disease Information Page.
- 3 Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, e.a. 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.
- 4 Falush D, Almqvist EW, Brinkmann RR, e.a. Measurement of mutational flow implies both a high new-mutation rate for Huntington disease and substantial underascertainment of late-onset cases. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 373-85.
- 5 Kringlen G, Kinsley L, Aufox S, e.a. The impact of family history on the clinical features of Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 2017; 6: 327-35.
- 6 Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol* 2007; 7: 360-73.
- 7 Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG, e.a. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Disord* 2008; 23: 716-20.
- 8 Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, e.a. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 1738-46.
- 9 Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, e.a. Prevalence and incidence of Huntington's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2022; 37: 2327-35.