

Received: 2011.10.24
Accepted: 2012.02.03
Published: 2012.02.24

W poszukiwaniu genu zespołu Gilles de la Tourette'a. Część 1. Różnorodność fenotypów klinicznych

Searching for Tourette's syndrome gene. Part 1. Heterogeneity of clinical phenotypes

Anna Kowalska¹, Alina T. Midro², Piotr Janik³, Anna Gogol³,
Wojciech Służewski⁴, Andrzej Rajewski⁵

¹ Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań

² Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁴ Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

⁵ Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie

Gilles de la Tourette, francuski neurolog i psychiatra, opisał w 1885 r. „chorobę tików”, którą później nazwano jego imieniem jako zespół Gillesa de la Tourette'a. Zespół Gillesa de la Tourette'a (GTS) jest chorobą neurologiczną wieku rozwojowego, która charakteryzuje się występowaniem prostych i złożonych tików ruchowych i wokalnych połączonych z licznymi objawami neuropsychiatrycznymi. W GTS często występują współistniejące objawy zespołu obsesyjno-kompulsywnego (OCD) oraz zespołu nadruchości z deficytem uwagi (ADHD). Wyróżnia się kilka subtypów klinicznych GTS: prosty GTS, GTS+OCD oraz GTS+OCD+ADHD. Dodatkowe kliniczne objawy schorzenia obejmują m.in.: występowanie epizodów gniewu, zmiany nastroju, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia procesów uczenia się i snu. Genetyka GTS jest złożona i wciąż nie w pełni poznana. Jak dotąd nie zidentyfikowano genu kandydującego do miana „genu GTS”. Jednak badania segregacji w rodzinach, w tym w rodzinach bliźniąt z GTS, dostarczają niepodważalnych dowodów na obecność tła genetycznego połączonego z wieloczynnikowym trybem dziedziczenia. Badania nad zmiennością genomu chorych z GTS są niezbędne by udoskonalić strategię farmakoterapii tego schorzenia.

Słowa kluczowe:

choroba tików • dziedziczenie wieloczynnikowe • zespół nadruchości z deficytem uwagi (ADHD) • zespół obsesyjno-kompulsywny (OCD) • zespół Gilles de la Tourette'a

Summary

The French neuropsychiatrist Georges Gilles de la Tourette described in 1885 the “Maladie des Tics” which later was named after him, as Gilles de la Tourette syndrome (GTS). Gilles de la Tourette syndrome is a neurodevelopmental disorder characterized by simple and complex motor and vocal tics with multiple neuropsychiatric comorbidities. GTS is often concurrent with obsessive-compulsive disorder (OCD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). There are several clinical GTS subtypes: GTS only, GTS+OCD, and GTS+OCD+ADHD. Additional clinical aspects of the disorder include occurrence of anger episodes, anxiety and mood disorders, and learning and sleeping disturbances. The genetics of GTS is complex and remains unclear. So far, no causative candidate genes have been identified. However, segregation studies in families

and twins with GTS provide strong evidence for the existence of a genetic background associated with a multifactorial mode of inheritance. Progress in studies on genome variability among patients with GTS is necessary to improve pharmacotherapeutic strategies of the disorder.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) • multifactorial inheritance • obsessive-compulsive disorder (OCD) • tic disorder • Tourette syndrome

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=983311>

Word count: 966

Tables: –

Figures: –

References: 25

Adres autorki: dr hab. n.med. Anna Kowalska, Zakład Funkcji Kwasów Nukleinowych, Instytut Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań; e-mail: annkowl@rose.man.poznan.pl

PODŁOŻE GENETYCZNE ZESPOŁU TOURETTE'A

Zespół Tourette'a, oznaczony w bazie danych OMIM #137580 i określony jako Gilles de la Tourette syndrome (GTS) charakteryzuje się występowaniem licznych tików ruchowych i werbalnych połączonych z wieloma objawami neurologiczno-psychiatrycznymi [4]. Nazwa zaburzenia pochodzi od nazwiska francuskiego neurologa i neuropsychiatry Gillesa de la Tourette'a, który pracując w szpitalu Salpetriere w Paryżu w 1885 roku opisał u dziewięciu osób występowanie tików oraz mimowolnych wypowiedzi kopolalicznych [4]. Początkowo sądzono, że zespół Tourette'a jest bardzo rzadki. Obecnie wiadomo, że dotyczy pięć na każde 10 tysięcy osób. Powstawanie zmian klinicznych i behawioralnych składających się na fenotyp określany zespołem Tourette'a prawdopodobnie jest wywołane poprzez różnorodne zaburzenia i stąd nie możemy jeszcze ich w pełni zdefiniować i diagnozować. Ze względu na dużą różnorodność zmian klinicznych Wolańczyk i wsp. [24] wyróżniają:

- prosty zespół Tourette'a (10-15%),
- pełnoobjawowy zespół Tourette'a z towarzyszącą kopolalią (niekontrolowana potrzeba wykrzykiwania nonsensownych i wulgarnych słów), dotykaniem wszystkiego w zasięgu ręki, kopropaksją (przymusowe wulgarne gesty), echolalią (automatyczne powtarzanie wypowiedzi innych z naśladowaniem w obrębie wymowy i akcentu), echopaksją (automatyczne powtarzanie gestów i ruchów innych osób), palilalią (powtarzanie własnych wypowiedzi), palipraksją (powtarzanie własnych ruchów) oraz
- zespół Tourette'a złożony ze współistniejącymi objawami następujących zespołów chorobowych: ADHD (zespół nadruchowości z deficytem uwagi), OCD (zespół obsesyjno-kompulsywny), samookaleczenia czy zaburzenia snu [11,12]. Częstość występowania wszystkich zaburzeń tikowych wokalnych i ruchowych w populacji ogólnej szacuje się na 1–3% [7,20]. W badaniach Wolańczyka i wsp. z 2000 r. GTS występował w polskiej populacji dziecięcej 0,43–3,8% [24]. Według innych autorów łagodna postać GTS z mniej nasilonymi tikami ruchowymi i wokalnymi, bez współistniejących zespołów chorobowych, tj.: ADHD czy OCD/OCD, spełniającymi jednak kryterium dotyczące co najmniej

rocznego okresu występowania ruchów mimowolnych i wokalizacji, może dotyczyć nawet 2–10% populacji dziecięcej [6,25].

Comings zaproponował rozszerzenie fenotypu klinicznego GTS o typ II związany z alkoholizmem występującym u mężczyzn (male type II alcoholism) oraz typ otyłości rodzinnej występujący u kobiet (the female type of familial obesity) [3]. Według autorów pierwotnym problemem w obu tych chorobach jest kompulsywny (natrętny) apetyt, który z czasem przyjmuje postać alkoholizmu u mężczyzn a u kobiet niekontrolowany odruch nadmiernego spożywania pokarmu.

Prawie u 10% badanych rodowodów osób z GTS obserwuje się uwarunkowania rodzinne, a w niektórych rodowodach nawet dziedziczenie autosomalnie dominujące. Występowanie uwarunkowań rodzinnych u chorych z łagodną postacią GTS opisał po raz pierwszy Gilles de la Tourette [4]; potwierdzone później także przez innych autorów (np.[1].) Z tego powodu podjęto próby określenia tła genetycznego tego schorzenia. Dotychczasowe wyniki badań nad podłożem genetycznym GTS wciąż pozostają niejednoznaczne. Żaden z polimorfizmów DNA rozważanych jako możliwy czynnik ryzyka genetycznego nie znalazł pełnego potwierdzenia w badaniach asocjacji genetycznych (case-control studies) obejmujących chorych z różnych grup etnicznych. Podobnie częstość zidentyfikowanych dotąd nielicznych mutacji patogennych warunkujących GTS okazała się wyjątkowo mała. U przeważającej większości osób dotkniętych GST obserwuje się objawy współistniejących zaburzeń chorobowych, tj.: OCD czy ADHD, których rozpowszechnienie w populacji dzieci w wieku szkolnym jest znacznie niższe i wynosi 1,1–3,3% dla OCD oraz około 5% dla ADHD [8,9]. Dane te mogą wskazywać na możliwość istnienia wspólnych lub bardzo podobnych mechanizmów etiopatogenezy GST, OCD i ADHD z udziałem nawet tych samych defektów genetycznych (mutacji) i/lub czynników ryzyka genetycznego (polimorfizmów DNA) [14]. Jedną z propozycji wyjaśnienia dotychczasowych obserwacji jest możliwość wieloczynnikowego mechanizmu dziedziczenia z udziałem co najmniej kilku genów, których wpływy molekularne mogą być dodatkowo modulowane przez czynniki środowiskowe odpowiedzialne m.in.

za powstanie modyfikacji epigenetycznych obejmujących zmiany w profilu metylacji DNA wybranych genów, acylacji/deacetylacji histonów czy ekspresji mikroRNA [5].

Mechanizmy etiopatogenezy GTS nadal pozostają niewyjaśnione. Wśród czynników ryzyka wymienia się m.in.: uszkodzenia okołoporodowe i nieprawidłowości związane z przebiegiem ciąży (niedożywienie płodu, zaburzenia gospodarki hormonalnej kobiety ciężarnej, nadużywanie kawy i spożywanie alkoholu podczas ciąży, niedotlenienie okołoporodowe z/lub bez uszkodzeń OUN, niewydolność łożyska), chorobę matki (np.: depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, zespół ADHD) oraz silne przeżycia emocjonalne związane z przewlekłym stresem, sytuacją społeczną/socjalną [6,25]. Do rozwoju choroby mogą predysponować także zaburzenia autoimmunologiczne zapoczątkowane przez infekcję streptokokową (PANDAS: zespół zaburzeń neuropediatrycznych związanych z zakażeniem paciorkowcowym u dzieci), innych bakterii (np. *Mycoplasma* sp. czy *Borrelia* sp.) i wirusów połączone ze wzrostem wytwarzania cytokin prozapalnych (IL-12, TNF- α) [22,23]. Infekcja bakteryjna wywołana przez bakterie Gram-ujemne *Streptococcus haemolyticus* z grupy A w połączeniu ze zwiększonym wytwarzaniem interleukiny 12 i czynnika martwicy nowotworu α może inicjować pojawienie się tików w okresie 2–6 tygodni od chwili zakażenia. Często obecność autoprzeciwciał przeciwko antygenom paciorkowców z grupy A poprzedza wystąpienie tików i może znacznie zastrzyczyć przebieg zaburzeń tikowych lub zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych [11]. Dlatego powszechnie znane polimorfizmy DNA w genach związanych z odpowiedzią immunologiczną, modulujące intensywność procesów zapalnych, mogą mieć wpływ na rozwój choroby [10]. Najnowsze badania wybranych SNP w genach cytokin: IL8, TNF- α oraz

klasteru IL1 przeprowadzone w chińskiej populacji chorych wskazały allel 1* genu IL1RN jako możliwy czynnik ryzyka istotny w etiologii ZT [2].

Bez zrozumienia genetyki i molekularnych mechanizmów wieloczynnikowej etiopatogenezy GST nie ma skutecznej terapii. Współczesna terapia GST polega na łagodzeniu objawów do poziomu akceptowanego przez chorego i jest często kompromisem pomiędzy pojawiającymi się działaniami niepożądanymi leków, a stopniem poprawy klinicznej. Zdarza się, że działania niepożądane, zwłaszcza odległe (późnie dyskinezy) oraz ostre niezależne od dawki leku (dystonia), są dużo bardziej niebezpieczne i uciążliwe niż objawy GST [16,18]. Za najskuteczniejszy lek uważa się wciąż haloperidol, który blokuje receptory dopaminergiczne, zwłaszcza typu D2. Jednak lek ten wywołuje objawy pozapiramidowe, obniżenie nastroju oraz nasilenie ruchów mimowolnych, które mogą występować u chorego jeszcze w ciągu kilku miesięcy po odstawieniu leku [13,19]. Stosuje się też inne typowe neuroleptyki blokujące receptory dopaminergiczne w OUN o nieco mniejszym działaniu niepożądanym, tj.: pimozyd, flufenazyne, tiorydazynę, tiapiryd [21]. By maksymalnie zmniejszyć dawki stosowanych leków wprowadza się leczenie nefarmakologiczne obejmujące techniki psychoterapeutyczne, tj.: trening autogenny, różne metody relaksacji czy technikę odwracania nawyków (habit-reversal) [15].

Brak metod precyzyjnej terapii zmusza do poszukiwań nowych rozwiązań [17]. Badania nad zmiennością genu otwierają szeroką perspektywę możliwości opracowania doskonalszych strategii terapeutycznych uwzględniających m.in.: indywidualną, zależną od genotypu chorego, odpowiedź na lek.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Baza danych OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) #137580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (02.02.2012)
- [2] Chou I.C., Lin H.C., Wang C.H., Lin W.D., Lee C.C., Tsai C.H., Tsai F.J.: Polymorphisms of interleukin 1 gene IL1RN are associated with Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol.*, 2010; 42: 320–324
- [3] Comings D.E.: Presidential address: the genetics of human behavior – lessons for two societies. *Am. J. Hum. Genet.*, 1989; 44: 452–460
- [4] De la Tourette G.: Etude sur une affection nerveuse caracterisee par de l'indoordination motrice accompagnee d'echolalie et al copralalie. *Arch. Neurol.*, 1885; 9: 19–42
- [5] Grados M.A.: The genetics of obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome: what are the common factors? *Curr. Psychiatry Rep.*, 2009; 11: 162–166
- [6] Grados M.A., Mathews C.A.: Clinical phenomenology and phenotype variability in Tourette syndrome. *J. Psychosom. Res.*, 2009; 67: 491–496
- [7] Janik P., Kalbarczyk A., Sitek M.: Clinical analysis of Gilles de la Tourette syndrome based on 126 cases. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2007; 41: 381–387
- [8] Keen-Kim D., Freimer N.B.: Genetics and epidemiology of Tourette syndrome. *J. Child Neurol.*, 2006; 21: 665–671
- [9] Kenney C., Kuo S.H., Jimenez-Shahed J.: Tourette's syndrome. *Am. Fam. Physician.*, 2008; 77: 651–658
- [10] Liu S., Yi M., Wang M., Sun Y., Che F., Ma X.: Association of IL8 -251A/T, IL12B -1188A/C and TNF- α -238A/G polymorphisms with Tourette syndrome in a family-based association study in a Chinese Han population. *Neurosci. Lett.*, 2011; 495: 155–158
- [11] Młodzikowska-Albrecht J.: Tiki przewlekłe i zespół Tourette'a u dzieci i młodzieży – charakterystyka objawów klinicznych oraz współistniejących zaburzeń snu. Rozprawa doktorska. 2008; Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- [12] Młodzikowska-Albrecht J., Żarowski M., Steinborn B.: The symptomatology of tic disorders and concomitant sleep habits in children. *Adv. Med. Sci.*, 2007; 52(Suppl.1): 212–214
- [13] Nomura Y., Segawa M.: Neurology of Tourette's syndrome (TS) TS as a developmental dopamine disorder: a hypothesis. *Brain Dev.*, 2003; 25(Suppl.1): S37–S42
- [14] O'Rourke J.A., Scharf J.M., Yu D., Pauls D.L.: The genetics of Tourette syndrome: a review. *J. Psychosom. Res.*, 2009; 67: 533–545
- [15] Palmiter S., Lebreton M., Worbe Y., Grabli D., Hartmann A., Pessiglione M.: Pharmacological modulation of subliminal learning in Parkinson's and Tourette's syndromes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 19179–19184
- [16] Singer H.S., Minzer K.: Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev.*, 2003; 25(Suppl.1): S70–S84
- [17] Singer H.S., Morris C., Grados M.: Glutamatergic modulatory therapy for Tourette syndrome. *Med. Hypotheses*, 2010; 74: 862–867
- [18] Srour M., Lespérance P., Richer F., Chouinard S.: Psychopharmacology of tic disorders. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2008; 17: 150–159
- [19] Steeves T.D., Fox S.H.: Neurobiological basis of serotonin-dopamine antagonists in the treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Prog. Brain Res.*, 2008; 172: 495–513
- [20] Stefanoff P., Wolańczyk T., Gawrys A., Swirszcz K., Stefanoff E., Kaminska A., Lojewska-Bajbus M., Mazurek B., Majewska-Stefaniak A., Mikulska J., Brynska A.: Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2008; 17: 171–178
- [21] Steinborn B., Żarowski M., Młodzikowska-Albrecht J.: Diagnostic and treatment difficulties in tics disorder. *Neuropediatrics*, 2006; 37(Suppl.1): TP107

- [22] Swedo S.E., Leonard H.L., Mittleman B.B., Allen A.J., Rapoport J.L., Dow S.P., Kanter M.E., Chapman F., Zabriskie J.: Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am. J. Psychiatry*, 1997; 154: 110–112
- [23] Tucker D.M., Leckman J.F., Scahill L., Wilf G.E., LaCamera R., Cardona L., Cohen P., Heidmann S., Goldstein J., Judge J., Snyder E., Bult A., Peterson B.S., King R., Lombroso P.: A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1996; 35: 1684–1691

- [24] Wolańczyk T., Stefanoff P., Komender J.: Zaburzenia tikowe. W: *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci*, red. Józwiak S. BiFolium, Lublin, 2000
- [25] Żarowski M., Steinborn B.: Zespół Tourette'a. *Przew. Lek.*, 2005; 9: 56–62

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.