

Bijlage stroomdiagram diagnostiek chorea

1. Overzicht van medicatie die chorea kan veroorzaken:

Tabel 1. Medicamenten die chorea kunnen veroorzaken	
Antiparkinson preparaten	levodopa, dopamine agonisten, anticholinergica, amantadine
Anti-emetica	metoclopramide
Antipsychotica	fenothiazines, butyrofenonen, benzamiden
Antibiotica	Isoniazide, levofloxacin
CZS stimulantia	amfetaminen, cocaïne (crack dance), methylfenidaat, cafeïne, lijmsnuiwen
Anti-epileptica	fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, gabapentine, lamotrigine
Anti-depressiva	SSRI, TCA, lithium
Anti-hypertensiva	Methyldopa, verapamil
Hormoon preparaten	Steroïden, orale anticonceptiva
H1/H2 receptor antagonisten	antihistaminica, cimetidine, ranitidine
Overige	Opiaten, benzodiazepinen, baclofen, digoxine, cyclosporine, flunarizine, theophylline, sympaticomimetica

2. Het Huntington-fenotype is een langzaam progressieve bilaterale chorea. Vaak zijn er ook gedragsveranderingen, stemmingstoornissen of cognitieve stoornissen. Een negatieve familie-anamnese sluit de ziekte van Huntington niet uit: tot 25% van de Huntington patiënten hebben een negatieve of onduidelijke familie anamnese.
3. Bij bekende mutatie in de familie, vraag eventueel gericht aanvullend genetisch onderzoek aan.
4. DNA- onderzoek ziekte van Huntington: HTT-gen in Leiden.
5. Chorea gravidarum: meestal in eerste trimester en self-limiting. Soms is er nog een andere onderliggende oorzaak, zoals een medicamenteuze oorzaak of chorea van Sydenham. Het treedt vaker op bij vrouwen die eerder een auto-immuun chorea hebben gehad. Indien behandeling nodig is moet worden gewacht tot de organen zijn aangelegd (eerste trimester) en is er voorkeur voor haloperidol.
6. Laboratoriumonderzoek: bloedbeeld, BSE, CRP, hematocriet, leverfunctie, nierfunctie, glucose, elektrolyten (Na, K, Ca, Mg, fosfaat), schildklierfunctie, CK, vitamine B1, B3 en B12. Overweeg zwangerschapstest.
 - Bij jonge mensen < 50 jaar: bloeditrijkje op acantocyten (EMC: echinocyten), alfa-foetoproteïne, ceruloplasmine, koper, eventueel koperexcretie in 24-uurs urine
 - Bij aanwijzingen voor een auto-immuun aandoening: antigliadine antilichamen, lupus anticoagulans, antifosfolipiden antilichamen, anti-SSA, anti-SSB, ANA, sIL-2R, ACE
 - Bij aanwijzingen voor infectie (kortdurende klachten en nevenverschijnselen of verhoogd risico), overweeg: HIV, toxoplasmose, mantoux, neurotrope virussen (inclusief HHV-6, parvovirus, eventueel HBV, HCV, japanse encefalitis, west-nile, mazelen, bof, difterie, roodvonk), Luesserologie, Borreliaserologie.
 - Bij aanwijzingen voor maligniteit of paraneoplastisch/auto-immuunencefalitis syndroom (zie ook richtlijn autoimmunencefalitis): panel klassieke paraneoplastische antistoffen (m.n. anti-Hu, anti CRMP5/CV2, anti-Yo, anti-Ri), overweeg anti-NMDA, anti-CASPR2, anti-VGCC, anti-GAD65 +
 - Indien klachten < 6 maanden: overweeg lumbaalpunctie (neurotrope virussen, 14-3-3 eiwit)
 - Bij aanwijzingen voor blootstelling aan zware metalen: overweeg bepaling cyanide, kwik, thallium, mangaan, lood of toluenDeze lijst is niet helemaal volledig. Voor gerichte bepalingen bij specifieke ziektebeelden: zie de beschrijvende tekst verderop in de richtlijn bij het specifieke ziektebeeld.
7. Mogelijke afwijkingen op MRI-cerebrum (vergeet niet T2 STIR en gradient echo opnames):

Tabel 2. Richtinggevende MRI afwijkingen	
Vasculaire afwijkingen	Bloedig en onbloedig CVA, vaatmalformatie

Ruimte-innemende afwijking	Lymfoom, metastasen, toxoplasmose
Metabole afwijkingen	Veelal in de basale kernen
Atrofie n. caudatus	M. Huntington, chorea-acanthocytose, Mc-Leod
IJzerstapeling (T2 gradient echo) en 'pencil lining'	NBIA
Eye of the tiger-sign	Panthothenaat-kinase geassocieerde neurodegeneratie (PKAN), soms bij ziekte van Wilson
Pandasign	Ziekte van Wilson
T1 hyperintensiteit basale ganglia	Hepaticocerebrale degeneratie: mangaanstapeling
Atrofie van het cerebellum	SCA1, 2, 3, 17, DRPLA, Friedreichse ataxie
Kalk basale kernen en diepe cerebellaire kernen	Idiopathische basale gangliacalcificatie (ziekte van Fahr)

8. Extra aanwijzingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek?

- (a) Hierbij kan het gaan om een bekende aandoening in de voorgeschiedenis of een verdenking op een systeemziekte waarbij chorea is beschreven, hier kan zonedig specifiek aanvullend onderzoek naar worden gedaan (zie tabel 4 richtlijn).
- (b) Er kunnen aanwijzingen voor een specifieke aandoening op basis van afkomst:
- Afrikaans: Huntington disease like type 2 (HDL2)
 - Japans: dentatorubrale pallidolysiane atrofie (DRPLA)
 - Filipijnen (specifiek provincie Capiz): X-linked dystonia / parkinsonism
 - Saoedi-Arabië: specifieke vorm van NBIA (Woodhouse-Sakati)
- (c) Er kan sprake zijn van een episodische of paroxismale chorea:
- Paroxismale exercise-induced dyskinesieën (PED) bij GLUT1 deficiëntie
 - Paroxismale kinesioogene dyskinesieën (PKD)
 - Paroxismale non-kinesioogene dyskinesieën (PKND)
 - Episodische ataxie (type 1)
- (d) Daarnaast kan er sprake zijn van een genetische aandoening die naast chorea ook met andere verschijnselen gepaard gaat, zie onderstaande tabel 3. Voor gerichte diagnostiek naar deze aandoeningen zie de beschrijving verderop in de richtlijn.

Tabel 3. Overzicht van bijkomende symptomen van genetische ziekten die gepaard gaan met chorea

	SCA	DRPLA ^a	C9ORF72	NBIA ^b	Acanthocytose ^c	FA ^d	Wilson	AT ^e	ACYP5	Fahr
Bewegingsstoornis ^f										
Ataxie										
Polyneuropathie										
Epilepsie										
Myopathie										
Cardiomyopathie										
Cognitie										
Psychiatrie										
Diabetes										
Leverafwijkingen										
Retina-afwijking										
Teleangiectasieën										
Axiale hypotonie										
Faciale myokymie										
Faciale dystonie										

^a dentrorubrale pallidolysiane atrofie

^b neurodegeneratie en brain iron accumulation: diabetes komt voor bij aceruloplasminemie

^c neuro-acanthocytose: twee belangrijke vormen zijn chorea-acanthocytose en McLeod syndroom, zie de beschrijving verderop in de richtlijn voor onderscheidende factoren

^d Friedreichse ataxie

^e ataxia teleangiectasia

^f andere bewegingsstoornis dan chorea: tremor, dystonie, rigiditeit, myoclonus

9. WES panel bewegingsstoornissen (Rotterdam, Nijmegen, Maastricht, Leiden, AMC)
Whole exome sequencing is een techniek waarbij alle genen in het genoom worden onderzocht op mutaties. Er kan een panel WES bewegingsstoornissen worden aangevraagd, overleg dit met een staflid bewegingsstoornissen. Over het algemeen is dit zinvol bij een jonge patiënt met Huntington fenotype, maar negatieve Huntington-diagnostiek of indien er geen aanknopingspunten zijn voor een specifieke onderliggende ziekte en dus geen gericht genetisch onderzoek kan worden aangevraagd. Bij andere patiënten is het aanbevolen gerichte gendiagnostiek te doen. Een WES-panel is kosteneffectief wanneer er meer dan twee genen onderzocht moeten worden. Er moet tevoren met de patiënt besproken worden dat er afwijkende genen gevonden kunnen worden met een onduidelijke betekenis en dat genetisch onderzoek consequenties kan hebben voor verwanten. Het WES panel wordt frequent aangepast, voor de meest recente versie zie:
https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/verwijzer/info/dnadiagnostiek/NGS/
10. Indien er bij aanvullend onderzoek geen oorzaak wordt gevonden en genetisch onderzoek negatief is, is het nodig het klinisch beeld te vervolgen. Het verdere beloop kan nieuwe aanknopingspunten geven. Overweeg ook verwijzing consult klinisch genetica, soms kan er nog extra genetisch onderzoek worden ingezet.

Richtlijn diagnostiek en behandeling chorea bij volwassenen

Versie 2: juni 2018 | afdeling neurologie: Jakoba Leemhuis, Agnita Boon. Afdeling Klinische Genetica: Anneke Kievit
Versie 1: juni 2014 | afdeling neurologie: Meriam Braaksma, Agnita Boon. Afdeling Klinische Genetica: Anneke Kievit
Ongewijzigd verlengd t/m juni 2020

Definitie en fenomenologie

Chorea is een hyperkinetische bewegingsstoornis die gekarakteriseerd wordt door ongewilde, kortdurende, niet ritmische, onvoorspelbare, vloeiende bewegingen (dansachtig) die over het hele lichaam verspreid kunnen voorkomen. Afleiding kan chorea doen verergeren, evenals emoties en het verdwijnt in de slaap.

Bijkomende fenomenen zijn *motor impersistence* (onvermogen een houding vol te houden), zoals een *darting tongue* (onvermogen om 10 seconden tong uit te steken) of *milkmaid's grip* (onvermogen zonder hapering in de vingers te knijpen).

Ballisme wordt beschouwd als chorea en kenmerkt zich door ernstige grove chorea, die meer proximaal gelokaliseerd is.

Onderscheid met andere bewegingsstoornissen

- Dystonie: is repetitief in vast patroon van bepaalde spiergroepen, voorspelbaar, draaiend en wringend
- Myoclonus: schokkerig en niet-ritmisch met korte spiercontracties zonder overlopende bewegingen
- Tics: goed benoembare, zich herhalende stereotiepe bewegingen die worden voorafgegaan door drang om te bewegen en waarbij tijdelijke onderdrukking mogelijk is
- Stereotypie: tijdelijk onderdrukbaar, verbetert bij afleiding, repeterende bewegingen in vast patroon
- Akathisie: drang om te bewegen, waarbij uitstellen een onaangenaam gevoel geeft

Anamnese

Besteed aandacht aan (1) ontstaanswijze, (2) medische en psychiatrische voorgeschiedenis, (3) medicatiegebruik en (4) familie-anamnese.

1. Ontstaanswijze

Acuut: met name bij hemichorea: waarschijnlijk een vasculaire oorzaak

Subacuut (dagen tot weken): waarschijnlijk een metabole oorzaak (zoals diabetische nonketonische hyperglykemie of hyperthyreoidie), maar deze kunnen zich ook acuut presenteren. Bij iets langzamere progressie (weken - maanden) moet je denken aan een ruimte-innemend proces of bij symmetrische chorea aan bijvoorbeeld de ziekte van Creutzfeldt-Jakob of een paraneoplastische oorzaak (meest voorkomend bij renaalcelcarcinoom, kleincellig longcarcinoom, mammacarcinoom, lymfoom, teratoom, CML), auto-immuun encefalitis of een medicamenteuze oorzaak.

Langzaam progressief: meestal een neurodegeneratieve ziekte, waarbij er vaak ook cognitieve of psychiatrische symptomen zijn. Bij relatief jongere mensen moet er ook een niet-degeneratieve aandoening worden gedacht, zoals neuro-acanthocytose, aceruloplasminemie en ziekte van Wilson.

Niet progressieve chorea: denk aan een medicamenteuze oorzaak of aan benigne hereditaire chorea

Episodische chorea: denk aan een metabole oorzaak (bijvoorbeeld hypercalciemie bij hyperparathyreoidie) of aan autosomaal dominante aandoeningen (zie autosomaal dominante oorzaken van chorea), met seconden tot uren durende chorea of dystonie:

- Paroxismale exercise induced dystonia
- Paroxismale kinesio gene dyskinesieën
- Paroxismale non-kinesio gene dyskinesieën
- Episodische ataxie type 1

2. Voorgeschiedenis

Vraag bij patiënten met chorea altijd naar de medische voorgeschiedenis en het bestaan van systemische symptomen. Veel ziektebeelden gaan gepaard met psychiatrische stoornissen, dus vraag ook de psychiatrische voorgeschiedenis uit. Onderstaande tabel geeft een opsomming van verschillende oorzaken van chorea met daarbij aanwijzingen voor aanvullend laboratoriumonderzoek.

Tabel 4. Overzicht van systemische aandoeningen die gepaard kunnen gaan met chorea		
Myeloproliferatief	Polycythemia vera	Hematocriet
Metabool	Diabetes	Glucose

	Elektrolytstoornissen Hepatocerebrale degeneratie Ziekte van Wilson Vitamine B1, B3, B12 deficiëntie Aceruloplasminemie	Natrium, magnesium, calcium ASAT, ALAT, gGT Ceruloplasmine, koper, koper 24uurs urine Vitamine B1, B3 en B12 Ceruloplasmine (sterk verlaagd of afwezig)
Endocrien	Hypo/hyperthyreodie Hypo/hyperparathyreoidie Chorea gravidarum ^a	TSH, FT4 Calcium, PTH Zwangerschapstest
Infectieus	HIV Virale infectie (HSV, HHV6, parvovirus, Japanse encefalitis, West-Nile, mazelen, bof, difterie, roodvonk) Lues Toxoplasmose PML Parasitaire of schimmelinfectie	Gerichte serologische testen en kweken " " " " " " "
Auto-immuun^b	Coeliakie SLE Antifosfolipidensyndroom Ziekte van Sjögren Polyarthritis nodosa PACNS Behcet Sarcoidose Multipele Sclerose / ADEM Auto-immuunencefalitis	Anti-gliadine antilichamen Lupus anticoagulans Antifosfolipiden antilichamen Anti-SSA en anti-SSB HBV en HCV serologie, verwijzing internist MRI hersenen, liquor, angiografie, biopt Oogafwijkingen, huidafwijkingen, pathergytest ACE, sIL-2R, calcium, verwijzing longarts MRI hersenen en eventueel liquor Antistoffen anti-GABAaR, anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-IgLON5, Neurexin a3, anti-GAD65, anti- CASPR2 ^d
Paraneoplastisch	Kleincellig longcarcinoom Mammacarcinoom Lymfoom Thymoom Teratoom Niercelcarcinoom ^e CML ^e	Panel paraneoplastische antistoffen: met name anti-Hu, anti-CRMP5/CV2, anti-Yo, anti-Ri, anti- NMDAR, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GAD65 + zonodig tumor screening " " "
Stofwisselingsziekte^c	Glutaaracidurie type I Non-ketotische hyperglycinemie Propionacidurie Ziekte van Niemann-Pick type C Leigh-(like) syndroom	Screening d.m.v. aminozuren, lactaat en pyruvaat in serum en organische zuren in urine " " "
Overig	Creutzfeldt-Jakob PRESS Postpumpsyndroom	MRI, liquor (14-3-3), EEG MRI
Toxisch	Koolmonoxide, methanol, alcohol, cyanide, kwik, thallium, mangaan, lood, toluen	

^a Chorea gravidarum: meestal in eerste trimester en self-limiting. Soms is er nog een andere onderliggende oorzaak. Het treedt vaker op bij vrouwen die eerder een auto-immuun chorea hebben gehad. Indien behandeling nodig is, kan dit het beste in de periode nadat de foetale organen zijn aangelegd.

^b Bij auto-immuun oorzaken is er vaak sprake van een asymmetrische chorea.

^c Bij een geïsoleerde chorea is een stofwisselingsziekte zeer onwaarschijnlijk. Vaak op kinderleeftijd of jong/volwassen leeftijd.

^d Zie richtlijn auto-immuun encefalitis voor diagnostiek.

^e Zeer zeldzaam

3. Medicamenteuze oorzaak

Tabel 5. Medicamenten die chorea kunnen veroorzaken	
Antiparkinson preparaten	levodopa, dopamine agonisten, anticholinergica, amantadine
Anti-emetica	metoclopramide
Antipsychotica	fentiazines, butyrofenonen, benzamiden
Antibiotica (+ TBC)	Isoniazide, levofloxacin
CZS stimulantia	amfetaminen, cocaïne (crack dance), methylfenidaat, cafeïne, lijn snuiven
Anti-epileptica	fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, gabapentine, lamotrigine
Anti-depressiva	SSRI, TCA, lithium
Anti-hypertensiva	Methyldopa, verapamil
Hormoon preparaten	Steroïden, orale anticonceptiva
H1/H2 receptor antagonisten	antihistaminica, cimetidine, ranitidine
Overige	Opiaten, benzodiazepinen, baclofen, digoxine, cyclosporine, flunarizine, theophylline, sympaticomimetica

4. Familie-anamnese

Naast de verworven chorea bestaan er ook veel genetische oorzaken van chorea. Er zijn zowel autosomaal dominante, autosomaal recessieve als X-chromosomale oorzaken. De meest voorkomende is de ziekte van Huntington. Belangrijk is het je te realiseren dat er ook een genetische oorzaak kan zijn als de familie-anamnese negatief is. Hieronder volgt een overzicht van verschillende ziektebeelden, gerangschikt op overervingspatroon met een korte beschrijving van het ziektebeeld met aanwijzingen voor verdere diagnostiek. Labformulieren voor DNA-diagnostiek kun je vinden op de website: www.dnadiagnostiek.nl.

Genetisch onderzoek bij erfelijke chorea

Diagnostisch onderzoek kan via neurologen worden verricht. Voorspellend onderzoek bij gezonde familieleden en familieonderzoek en counseling verloopt via de klinische geneticus. Bij bekende genetische mutatie in de familie kan hierna gericht aanvullend onderzoek worden gedaan. Voordat diagnostiek wordt ingezet is goede voorlichting van de patiënt bij (mogelijk) erfelijke vormen van chorea van belang. Het is belangrijk te bespreken welke onderzoeken worden ingezet en dat de uitslag kan leiden tot bevestiging van een diagnose, maar soms ook leidt tot uitslagen die niet goed te interpreteren zijn. Genetisch onderzoek heeft ook gevolgen voor de familie van de patiënt. De hoogte van het risico op een genetische aandoening en welke verwanten at risk zijn is afhankelijk van het overervingspatroon van de aandoening. De patiënt zou zijn familie over het onderzoek kunnen inlichten, zodat familieleden kunnen anticiperen op een positieve uitslag en kunnen aangeven of zij daarover geïnformeerd willen worden. Er kan altijd laagdrempelig overlegd worden met de klinische geneticus. Voor counseling van familieleden wordt geadviseerd altijd te verwijzen naar de klinische geneticus.

Erfelijke oorzaken: autosomaal dominant

Ziekte van Huntington (HD)

- Epidemiologie: prevalentie 4-10 : 100.00 in West-Europa
- Motorische verschijnselen: chorea, hyperreflexie, square wave jerks (=kortdurende saccade die fixatie onderbreekt gevolgd door een zelfde saccade terug naar het focuspunt) en darting tongue (=onvermogen om tong gedurende 10 seconden uit te steken). In later stadium ontstaan balansstoornissen en extrapiramidale stoornissen (parkinsonisme, bradykinesie en dystonie), soms dysartrie en dysfagie.
- Cognitieve verschijnselen: executieve functiestoornissen met planningsproblemen, impulsiviteit, disorganisatie en problemen met multitasken. Vaak is er initiatiefverlies, apathie en verminderde zelfzorg.
- Psychiatrische verschijnselen: depressie en angststoornissen en tevens obsessief en compulsief gedrag en agressiviteit. Kans op zelfmoord is 4x zo hoog als in de normale populatie.
- Aanvullend onderzoek: MRI hersenen kan atrofie van de nucleus caudatus tonen. Er is een verlengde CAG-repeat in chromosoom 4p16.3 (HTT-gen). Normaliter is de repeatlengte tussen 6-26 en >36 is pathologisch. Bij de lengte van 27-35 wordt dit een onstabiele repeat genoemd, waarbij bij paternale overerving de repeat kan verlengen. Hoe langer de repeatlengte, hoe vroeger de ziekte zich uit en des te ernstiger hij verloopt.
- Genetisch diagnostiek: HTT-gen (Leiden)

Huntington's disease like type 1 (HDL1)

- Zeer zeldzame erfelijke prionziekte die lijkt op de ziekte van Huntington
- Psychiatrische verschijnselen staan meer op de voorgrond
- Genetische diagnostiek: PRNP-gen (AMC)

Huntington's disease like type 2 (HDL2)

- Zeer zeldzame ziekte die lijkt op de ziekte van Huntington
- Komt voor bij Afrikaanse families, zelden bij Europese / Midden-Oosten families
- Dystonie en parkinsonisme staan meer op de voorgrond, ontstaat in 4^e decade
- Genetisch diagnostiek: JPH3-gen (Leiden)

Spinocerebellaire ataxie (SCA 1, 2, 3 en 17)

- Op de voorgrond staande cerebellaire verschijnselen, maar ook parkinsonisme, dystonie en chorea kunnen optreden. Bij SCA 1, 2 en 3 komt vaak polyneuropathie voor. Bij SCA 17 kunnen ook cognitieve stoornissen, piramidebaanstoornissen, epilepsie en gedragsstoornissen optreden (dit wordt ook wel Huntington-like-disease type 4 genoemd).
- Er is geen relatie tussen de repeatlengte en de klinische verschijnselen.
- Genetische diagnostiek
 - SCA 17: TBP-gen (Utrecht)
 - SCA 1: ATXN1-gen (Rotterdam)
 - SCA 2: ATXN2-gen (Rotterdam)
 - SCA 3: MJD1/ATXN3-gen (Rotterdam)

Dentatorubrale pallidolysiane atrofie (DRPLA)

- Klinisch beeld bestaat uit chorea en myoclonieën in combinatie met ataxie en dementie. Bij de juveniele vorm kan er ook myoclonus epilepsie bij voorkomen.
- Komt vooral voor in Japanse families, zeldzaam ook in Westerse families beschreven.
- Genetische diagnostiek: ATN1-gen (Rotterdam)

Neuroferritinopathie = (onderdeel van) neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)

- Klinisch beeld bestaat uit bewegingsstoornis (chorea, dystonie en parkinsonisme) en soms ook cognitieve stoornissen. Typisch is een actiespecifieke faciale dystonie. Beginleeftijd is 40-55 jaar.
- MRI hersenen toont ijzerstapeling in de basale ganglia (zichtbaar op T2 gradient echo) en corticale 'pencil lining'
- Genetische diagnostiek: er kan een NBIA-pakket van 10 genen worden aangevraagd in Nijmegen, in Rotterdam kan een WES-bewegingsstoornissen worden aangevraagd.
- Zie bij autosomaal recessieve aandoeningen informatie over de overige ijzerstapelingsziekten.

Associatie met genmutatie bij ALS en FTD

- Mutaties in het C9ORF72-gen staan bekend als de meest voorkomende oorzaak van genetische vormen van ALS en FTD. Er is een wisselende penetrantie. Een mutatie in dit gen is één van de meeste bekende fenokopieën van de ziekte van Huntington, bij wie het HTT-gen negatief is.
 - Psychiatrische verschijnselen en gedragsstoornissen zijn op de voorgrond. Andere klinische kenmerken zijn chorea, dystonie, tremor, rigiditeit en bradykinesie.
 - Genetische diagnostiek: C9ORF72-gen (Rotterdam, VUMC, Utrecht). NB: C9ORF72 zit niet in WES panel bewegingsstoornissen, maar wel in WES neurodegeneratieve ziekten!
- Chorea kan voorkomen bij patiënten met een TDP-43 mutatie, die geassocieerd wordt met familiale ALS. Ook patiënten met de gedragsvariant FTD kunnen chorea ontwikkelen.
 - Genetische diagnostiek: TARDBP-gen en SOD1-gen (FTD-ALS gen pakket Utrecht)

Idiopathische basale gangliacalcificatie (ziekte van Fahr)

- Symptomen ontstaan tussen 30 en 50 jaar en bestaan uit breed spectrum van neuropsychiatrische symptomen, inclusief parkinsonisme, dystonie, tremor, ataxie, dementie, psychose.
- MRI toont symmetrische verkalking in de basale ganglia en diepe cerebellaire kernen, als ook op andere plaatsen in het brein. Laboratoriumonderzoek toont normaal calcium, fosfaat, alkalisch fosfatase en PTH hormoon.
- Genetische diagnostiek: SLC20A2-gen (Nijmegen)

Benigne hereditaire chorea

- De chorea ontstaat op de kinderleeftijd (meestal <5 jaar), soms een bijkomende ataxie, myoclonieën of een axiale dystonie. Er is geen of slechts lichte progressie. Er treedt soms verbetering bij behandeling met levodopa. Multisysteemaandoening: hypothyreoïdie, hypotonie en longproblemen.
- Genetisch onderzoek: TITF1-gen (AMC)

ADCY5-related dyskinesia (familiaire dyskinesie met faciale myokymieën)

- De symptomen ontstaan op de kinderleeftijd, maar komt soms ook op jong-volwassen leeftijd tot uiting. De prominente symptomen zijn faciale myokymieën, die later gepaard gaan met dystonie, chorea en myoclonus. Er is vaak een opvallende axiale hypotonie en soms een cardiomyopathie. De aandoening is progressief, in ieder geval tot aan volwassenheid. De symptomen treden ook op in de slaap en bij ontwaken.
- Genetische diagnostiek: ADCY5-gen (Nijmegen)

Erfelijke oorzaken: Autosomaal recessief

Ziekte van Wilson (koperstapelingsziekte)

- Klinische kenmerken zijn dysartrie, dystonie, tremor en ataxie. 15% van de patiënten heeft chorea. Bijkomende verschijnselen zijn tics, myoclonus, dysfonie, epilepsie, gedragsstoornissen en cognitieve stoornissen. Let bij het lichamelijk onderzoek op de Kayser-Fleisher ring, zonodig consult oogarts.
- MRI hersenen kan een hyperintense T2-afwijkingen tonen in de basale kernen of het panda-sign (afwijkend aspect van mesencephalon, waarbij nucleus ruber en substantia nigra worden omgeven door een hoog T2-sigitaal). Laboratoriumonderzoek toont een verhoogd koper en verlaagd ceruloplasmine met verhoogde leverwaarden.
- Genetische onderzoek: ATP7B-gen (Utrecht)

Friedreichse ataxie

- Progressieve cerebellaire ataxie vanaf de kinderleeftijd, polyneuropathie, cardiale problemen en diabetes mellitus. Chorea is zeldzaam.
- Genetische diagnostiek: FXN-gen (Rotterdam, Nijmegen)

Ataxia-teleangiectasia

- Ontstaat op de kinderleeftijd, vaak debuteert met ataxie. Het gaat vaak gepaard met dystonie of chorea en teleangiectasieën in de conjunctiva en gezicht. Soms kan er ook alleen chorea zijn, waarbij ataxie en/ of teleangiectasieën ontbreken.
- Vrijwel alle patiënten hebben een verhoogd alfafoetoproteïne en vaak ook een verlaagde concentratie immunoglobulines (vooral IgA en IgE).
- Genetische diagnostiek: ATM-gen (AvL Amsterdam)

Ataxie met oculomotore apraxie type 1, 2 en 3

- Lijkt veel op ataxia teleangiectasia
 - Type 1: normaal alfafoetoproteïne, verlaagd albumine en verhoogd cholesterol
 - Type 2: verhoogd alfafoetoproteïne
- Genetische diagnostiek type 1: APTX-gen (Rotterdam, Nijmegen) of WES Rotterdam
- Genetische diagnostiek type 2: SETX-gen (Nijmegen, Utrecht, AMC) of WES Rotterdam
- Genetische diagnostiek type 3: PIK3R5 (WES Rotterdam)
- Genetische diagnostiek type 4: PKNP (Utrecht) of WES Rotterdam

Chorea-acanthocystose

- Begint op gemiddelde leeftijd van 30 jaar (spreiding 10-80 jaar) met chorea, dystonie, tics en psychiatrische en cognitieve stoornissen. Typische kenmerken zijn daarnaast epilepsie (40%), perifere neuropathie en myopathie, hepatosplenomegalie en soms cardiomyopathie. Karakteristiek is een orofaciale dystonie met bijten op tong en lippen, leidend tot dysartrie en dysfagie.
- Er is vrijwel altijd een verhoogd CK, soms leverproefstoornissen. In een vers bloeduitstrijkje kunnen acanthocyten (EMC: echinocyten) worden gevonden, erythrocyten met stervormige uitsteeksels. Indien

deze geen afwijkingen toont is het zinvol deze tot 2x te herhalen. Op de MRI kan atrofie van de n. caudatus worden gevonden.

- Genetische diagnostiek: VPS13A (WES panel Rotterdam of Nijmegen)

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)

Panthonaats-kinase geassocieerde neurodegeneratie (PKAN = NBIA1)

- Symptomen ontstaan vaak in de eerste decade en betreffen vooral dystonie en parkinsonisme. Er kunnen ook rigiditeit en spasticiteit ontstaan met soms ook psychiatrische symptomen. Vaak is er retinadegeneratie.
- MRI hersenen kan 'eye of the tiger' tonen, waarbij er een centraal hoog T2-sigitaal in de globus pallidus is omgeven door een zone van laag signaal eromheen.
- Genetische diagnostiek: PANK2-gen (Groningen of Maastricht)

Aceruloplasminemie

- Symptomen ontstaan rond het 40^e levensjaar en zijn ataxie, orofaciale dyskinesieën, parkinsonisme en chorea. Bijkomende verschijnselen zijn retinadegeneratie, diabetes en anemie. Diabetes en anemie ontstaan vaak voor de bewegingsstoornissen.
- Laboratoriumonderzoek toont een verlaagd ceruloplasmine en verhoogd ferritine. Vaak is er ook sprake van een anemie. MRI hersenen laat een verlaagd signaal zien in de basale kernen op T1 en T2, als gevolg van ijzerdeposities.
- Genetische diagnostiek: CP-gen (Nijmegen)

Overige zeldzamere autosomaal recessieve vormen van NBIA: PLAN, MPAN, FAHN, Kufor-Rakeb, Woudhouse-Sakati, Copan. Daarnaast is er nog een X-chromosale vorm: BPAN

Erfelijke oorzaken: X-chromosomaal

McLeod syndroom

- Lijkt erg op chorea-acanthocytose. In vergelijking met chorea-acanthocytose presenteert het zich op iets latere leeftijd (middelbare leeftijd), ontstaan de psychiatrische verschijnselen vaak eerder dan de neurologische verschijnselen en is er vaker een myopathie en/of cardiomyopathie.
- Er is vrijwel altijd een verhoogd CK, soms leverproefstoornissen. In een vers bloeduitstrijkje kunnen acanthocyten (EMC: echinocyten) worden gevonden, erythrocyten met stervormige uitsteeksel. Indien deze geen afwijkingen toont is het zinvol deze tot 2x te herhalen. MRI hersenen toont atrofie van de n. caudatus. De diagnose wordt gesteld door onderzoek van erythrocyten op het McLeod-fenotype, waarbij er een verminderde expressie is van Kell- en Kx-antigenen is.
- Genetische diagnostiek: XK-gen (Nijmegen)

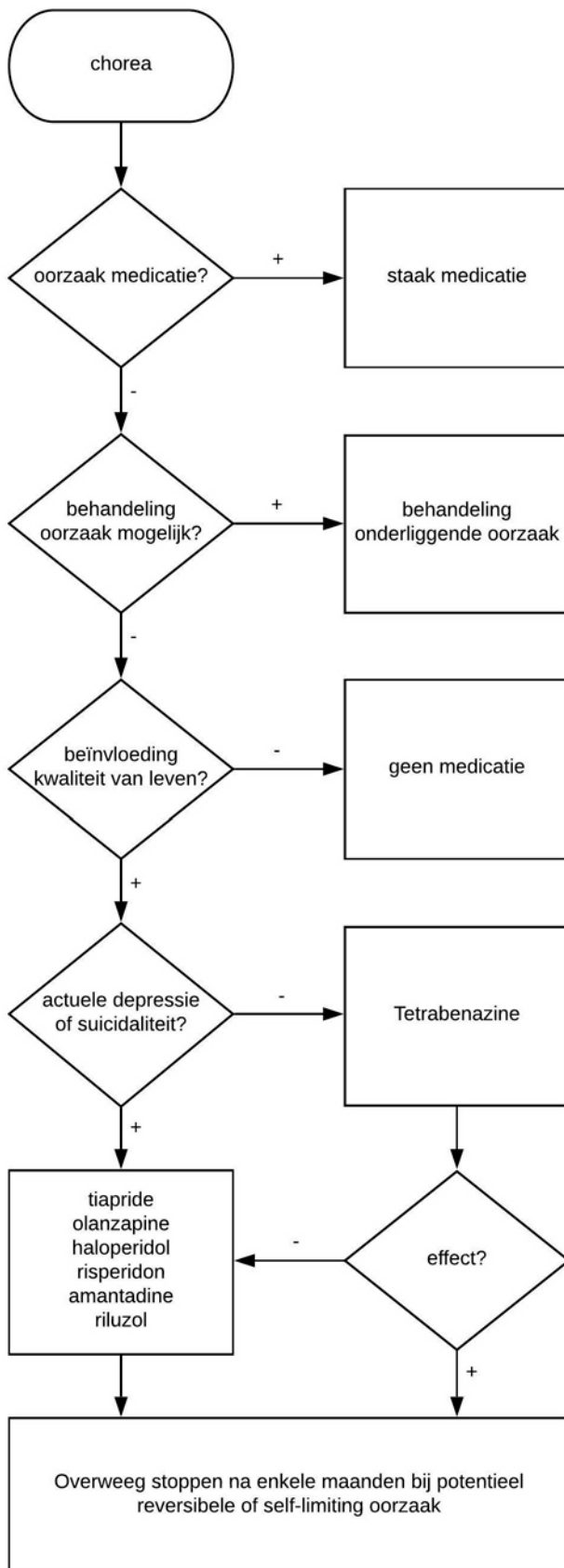
Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)

- Zeldzame vorm: BPAN = beta-proppeller protein-associated neurodegeneration
- Meerderheid is vrouw, door waarschijnlijk de novo mutaties of lethale mutaties bij mannen
- Globale ontwikkelingsachterstand vanaf de kinderleeftijd met vanaf volwassen leeftijd parkinsonisme, dystonie en dementie.
- Genetische diagnostiek: WDR45-gen (Rotterdam)

Erfelijke oorzaken: Mitochondrieel

Mitochondriële ziekten veroorzaken soms ook chorea. Er zijn vele verschillende vormen, waarbij er vaak ook sprake is van andere neurologische verschijnselen. Meestal treden deze ziektebeelden op de kinderleeftijd op. Daarom wordt dit niet verder in deze richtlijn besproken.

Flowchart (symptomatische) behandeling van chorea



Behandeling van chorea

Uitlokkende medicatie moet gestopt worden en eventueel onderliggende oorzaken kunnen worden behandeld. De symptomatische behandeling is alleen nodig als de patiënt hinder ondervindt of er beperkingen zijn. Gezien de variëteit aan begeleidende symptomen, waarbij de psychiatrische symptomen soms nog hinderlijker zijn dan de bewegingsstoornis, kan het zinvol zijn om patiënten multidisciplinair te behandelen en begeleiden.

Wanneer je besluit tot symptomatische behandeling van chorea is het belangrijk het volgende je te realiseren:

- Er zijn weinig gerandomiseerde studies naar de behandeling van chorea. Voor de ziekte van Huntington is alleen tetrabenazine geregistreerd als de behandeling van chorea.
- Overige medicatie kan off-label worden voorgeschreven, maar belangrijk is je te realiseren dat aanbeveling vaak gebaseerd is op kleine studies of expert opinion.
- Voor behandeling van chorea bij de ziekte van Parkinson: zie richtlijn Parkinson.
- Bij de ziekte van Huntington kan er in het beloop een hypokinetische bewegingsstoornis ontstaan, waardoor aanpassing van de medicatie nodig is. Dopaminerge medicatie is hierbij niet zinvol.
- Veel verworven vormen van chorea zijn self-limiting, waardoor het mogelijk is de behandeling na enkele maanden te staken.
- Ondersteunende behandeling van fysiotherapie, logopedie, ergotherapie en maatschappelijk werk kan zinvol zijn.

In de onderstaande tabel staan gegevens betreffende de mogelijkheden voor symptomatische behandeling van chorea. Zie ook de flowchart 'symptomatische behandeling van chorea'.

Middel	Groep	Effect	Belangrijkste bijwerkingen
Tetrabenazine^a	VMAT2 inhibitor	Significante vermindering chorea	Sedatie, depressie, agitatie, misselijkheid, angst, extrapiramidale stoornis
Deutetrabenazine^b	VMAT2 inhibitor	Significante vermindering chorea	Sedatie, gewichtstoename
Haloperidol	Klassiek antipsychoticum	Mogelijk vermindering chorea	Extrapiramidale stoornis en tardieve dyskinesie (hoog risico)
Tiapride	Klassiek antipsychoticum	Vermindering tardieve dyskinesie Mogelijk vermindering chorea ^c	Sedatie, extrapiramidale stoornissen
Olanzapine	Atypisch antipsychoticum	Verbetering psychiatrische symptomen Mogelijk vermindering chorea ^c	Sedatie, extrapiramidale stoornissen (gering risico)
Risperidon	Atypisch antipsychoticum	Verbetering psychiatrische symptomen Mogelijk vermindering chorea ^d	Sedatie en extrapiramidale stoornissen (hoog risico)
Amantadine	NMDA receptor antagonist	Mogelijk vermindering chorea ^e	Insomnie, hallucinaties, agitatie, angst, droge mond, gastro-intestinaal
Riluzole	Glutamaat release inhibitor	Mogelijk vermindering van chorea ^e Geen bewijs neuroprotectief effect	Leverenzymstoornis, duizeligheid, spierzwakte, misselijkheid, somnolentie

- a. Gecontra-indiceerd bij actieve suicidegedachten en onvoldoende behandelde depressie
- b. Recent geregistreerd voor de behandeling van chorea bij HD in Amerika, nog niet in Nederland. Door een verlenging van de halfwaardetijd van actieve metabolieten is er een reductie van de piekdosis effecten van tetrabenazine, waardoor er minder bijwerkingen optreden terwijl de effectiviteit gelijk is (first-HD-study). Het langetermijneffect is onderzocht in de ARC-HD-studie, waar dit werd bevestigd.
- c. Geen significant effect, wel klinische praktijk en aangeraden door experts
- d. Geen klinische studies naar het effect op chorea, wel aanbeveling op grond van case-reports en expert opinion.
- e. Geen significant effect, weinig aangeraden door experts (wel in de Amerikaanse richtlijn 'Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease').

De rol van DBS bij de behandeling van chorea

Er zijn slechts case-reports en kleine studies over DBS bij de ziekte van Huntington en andere vormen van chorea. De globus pallidus interna wordt als doelorgaan gebruikt. Er werd over het algemeen een verbetering van de chorea gevonden, maar frequent een toename van dystonie en bradykinesie en soms ook toename van cognitieve stoornissen. Er is tot op heden nog onvoldoende bewijs voor het inzetten van DBS bij deze patiëntengroep. Er loopt een multicenter trial naar het effect en veiligheid van DBS bij de ziekte van Huntington.

Literatuur

1. Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neuro* 2007;7:360-373
2. Walker RH. Differential diagnosis of chorea. *Curr Neurol Neurosci* 2011;11:385-395
3. Walker RH. Chorea. *Continuum Review Article*. Oct 2013. AAN
4. Armstrong M, Miyasaki. Evidence based guideline: Pharmacological treatment of chorea in Huntington disease. *Neurology* 2012;79:597-603
5. Shannon Oral presentation Chorea; Movement disorders
6. van Vugt, Hoff, Vandenberghe. Sporadische chorea: een praktische aanpak. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2011;112:152-60
7. Cardoso F, Seppi K, MAir KH. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006;5:589-602
8. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009:844-56
9. Hensmans Moss, Poulter. C9ORF72gen expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology* 2014;82:292-299
10. Miyasaki, Aldakheel. Movement disorders in pregnancy. *Continuum* 2014;20(1):148-161
11. Mencacci NE, Erro R, Wiethoff S, et al. ADCY5 mutations are another cause of benign hereditary chorea. *Neurology* 2015;85:80-88
12. Munts AG, Roos RAC. Chorea: een handvat voor de neuroloog en de kinderneuroloog. *Nervus* 2016;2:6-13
13. Coppen EM, Roos RAC. Current Pharmacological Approaches to Reduce Chorea in Huntington's Disease. *Drugs* 2017;77:29-46
14. Honorat JA, McKeon A. Autoimmune Movement Disorders: a Clinical and Laboratory Approach. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:4
15. Cardoso F. Auto-immune choreas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:412-417
16. Vigliani MC, Honnorat J, Antoine JC, et al. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J Neurol* 2011;258:2058-2068
17. Balint B, Vincent A, Meinck HM, et al. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain* 2018; 141:13-36
18. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database for systematic reviews*. 2009.
19. Sharma M, Deogoankar M. Deep brain stimulation in Huntington's disease: assessment of potential targets. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015;812-817
20. Zittel S, Tadic V, Moll CKE, et al. Prospective evaluation of Globus pallidus internus deep brain stimulation in Huntington's disease 2018. *Parkinsonism and related disorders*:1-5
21. Frank S, Stamler D, Kayson E, et al. Safety of Converting From Tetrabenazine to Deutetrabenazine for the Treatment of Chorea. *JAMA Neurology* 2017;74:977-982
22. Frank S, Testa CM, Stamler D, et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patient with Huntington disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(1):40-50
23. Frank S, Vaughan C, Stamler D, et al. The long-term safety of deutetrabenazine for chorea in Huntington disease: a preliminary analysis. *Mov Disord*. 2017;32(suppl2)
24. <https://www.nbiadisorders.org/about-nbia/overview-of-nbia-disorders>
25. www.lareb.nl
26. www.DNAdiagnostiek.nl
27. www.OMIM.org
28. www.farmacotherapeutischkompas.nl
29. https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/verwijzer/info/dnadiagnostiek/NGS/