**DOENÇA DE HUNTINGTON**

**HUNTINGTON DISEASE**

Arley Lourenço Silva

arleypotter@yahoo.com.br

Hugo Melo

hugo.some@gmail.com

**RESUMO**

A Doença de Huntington é uma alteração hereditária do cérebro que afeta pessoas de todas as populações em todo mundo. O objetivo do presente trabalho foi apresentar uma revisão integrativa, centrada em estudos epidemiológicos, aspectos clínicos e fisiopatológicos e genéticos da Sindrome de Huntington. Trata-se de uma doença degenerativa do sistema nervoso central, causada pela perda de células numa parte do cérebro (gânglios da base). Esta perda afeta a capacidade cognitiva, o equilíbrio emocional e a motricidade. Os sintomas surgem muito gradualmente, geralmente entre os 30 e os 50 anos. No entanto, a doença pode por vezes atingir crianças ou até idosos. Na maior parte dos casos, as pessoas doentes conseguem ser independentes durante vários anos após o aparecimento dos primeiros sintomas desde que bem acompanhados por médicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, nutricionistas e outros profissionais. Esta doença pode passar de geração em geração através da transmissão do gene alterado.

**Palavras-chave:** Proteína Huntingtina; Coreia; Doenças Genéticas Inatas.

**ABSTRACT**

Huntington's disease is a hereditary brain disorder that affects people of all populations around the world. The objective of the present work is the realization of an integrative review, focusing on epidemiological studies, clinical and pathophysiological and genetic aspects. It is a degenerative disease of the central nervous system, caused by the loss of cells in a part of the brain (basal ganglia). This loss affects cognitive ability, emotional balance, and motor skills. Symptoms appear very gradually, usually between the ages of 30 and 50. However, the disease can sometimes target children or even the elderly. In most cases, sick people can be independent for several years after the onset of the first symptoms since well accompanied by physicians, physiotherapists, occupational therapists, speech therapists, nutritionists and other professionals. This disease can pass from generation to generation through the transmission of the altered gene.

**Keywords:** Huntingtin Protein. Chorea. Genetic Diseases.

**1 INTRODUÇÂO**

A doença de Huntington (DH) é uma doença hereditária que provoca a degeneração progressiva de células do sistema nervoso. Descrito pelo médico norte-americano George Huntington em 1872, o distúrbio tem sido amplamente estudado nos últimos anos. Foi inclusive em 1993, que os cientistas descobriram o gene causador da anormalidade patológica – localizado no cromossomo 4. Em seu artigo, George Huntington descreveu uma série de alterações, caracterizando um quadro patológico em que a característica mais marcante e típica é um espasmo crônico afetando os músculos voluntários sem ocorrer perda da sensibilidade ou consciência (Gonçalves, 2013).

A doença comumente se inicia por leves abalos dos músculos da face, que aumentam gradativamente em violência e variedade. As pálpebras são mantidas piscando, a testa franzida depois elevada, o nariz torcido para um lado e depois para o outro e a boca se volta em direções variadas, dando ao paciente a aparência mais ridícula que se possa imaginar. Parece haver alguma força oculta, algo que está de certa forma brincando com a vontade e de algum modo dificultando e pervertendo seus desígnios; e depois que a vontade para de exercer sua força numa direção qualquer, assume o controle e mantém a pobre vítima numa agitação contínua enquanto ela permanece acordada (Gonçalves, 2013, p. 34).

Presente em todo o mundo, porém, em algumas regiões ela tem uma incidência elevada, tais como certas regiões da Tasmânia e as margens do lago Maracaíbo na Venezuela a prevalência é particularmente maior que em outras regiões, sugerindo a influência do efeito do fundador. Em países como Japão, China, Finlândia e no continente africano a prevalência é menor que a média descrita nos outros locais do mundo. Estima-se que, nos Estados Unidos, entre cinco e dez a cada 100 mil habitantes nasçam com a doença. Não existem dados estatísticos no Brasil para esse distúrbio neurológico (Fagundes, 2010).

Causada por uma deficiência genética de um único gene do cromossomo 4. Esse defeito faz com que uma parte do DNA, chamada de sequência CAG, ocorra várias vezes mais do que deveria ocorrer. Normalmente, essa sequência se repete de 10 a 28 vezes. Em pessoas diagnosticadas com a doença, no entanto, ela se repete de 36 a 120 vezes. Além disso, é uma desordem dominante autossômica, o que significa que uma pessoa precisa apenas de uma cópia do gene defeituoso para desenvolver a doença (Mestre et al., 2009).

Com a exceção dos cromossomos sexuais, uma pessoa herda duas cópias de cada gene, sendo uma de cada progenitor. Alguém que tenha o pai com um gene defeituoso para a doença, por exemplo, pode receber dele tanto a cópia defeituosa do gene quanto a cópia normal. Assim, cada pessoa que tenha hereditariedade para a doença tem 50% de chance de herdar o gene causador e, logo, desenvolver também. Manifestam-se, primeiro, os sintomas psiquiátricos como delírios, alucinações, depressão e agitação, seguidas de sintomas motores como controle na caminhada e movimentos involuntários, e perda da capacidade intelectual (Mestre et al., 2009).

Este trabalho buscou apresentar uma revisão integrativa, centrada em estudos epidemiológicos, aspectos clínicos e fisiopatológicos e genéticos da Síndrome de Huntington.

**2 METODOLOGIA**

Foi feita uma revisão descritiva, focando em todos aspectos da Síndrome de Huntington. O enfoque da pesquisa foi de natureza qualitativa. A coleta das informações teóricas foi feita a partir de pesquisa bibliográfica, feita em banco de dados como Scielo, BVS, Google Acadêmico, etc., utilizando livros, revistas, jornais, boletins, artigos, monografias, teses, nos últimos 10 anos, focando nas palavras chave “Doença de huntington” e “coréia de Huntington”.

**3 Comportamento Fisiopatológico**

Na parte clínica, a DH caracteriza-se por coreia progressiva, declínio cognitivo e perturbações psiquiátricas. Os primeiros sinais da patologia são subtis. Numa fase precoce podem ser observadas alterações moderadas na execução dos movimentos, dificuldades na resolução de problemas, irritabilidade e depressão. As alterações motoras, associadas à perda de coordenação dos movimentos voluntários, progridem de forma lenta. Os movimentos involuntários dos músculos tornam-se mais graves e os pacientes perdem gradualmente a capacidade para se moverem e, eventualmente, de comunicarem. Os estágios mais avançados da doença são também caracterizados por bradicinesia. A morte dos pacientes ocorre geralmente devido a complicações respiratórias infecciosas ou cardiovasculares. Nos pacientes com formas juvenis, o conjunto de sintomas é consideravelmente diferente, sendo caracterizada por bradicinesia, tremores, rigidez e distonia, e a coreia pode mesmo estar ausente. As crianças afetadas pela doença podem também sofrer ataques epilépticos (Mestre et al., 2009).

Nesse sentido a maioria dos pacientes sofre também de caquexia, com enfraquecimento a nível muscular e perda de peso, que surgem de forma inexplicável apesar de um consumo calórico elevado. Alterações endócrinas têm sido também descritas em pacientes da doença, incluindo um aumento dos níveis de corticosteroides e uma diminuição dos níveis de testosterona. Além disso, 10-25% dos pacientes exibem diabetes mellitus. As capacidades cognitivas são grandemente afetadas, o declínio da capacidade intelectual é um dos primeiros sinais de déficit cognitivo dos pacientes. Em alguns casos, o déficit das funções cognitivas pode ser detectado décadas antes do aparecimento dos sintomas motores. As alterações cognitivas tendem a piorar ao longo do tempo, e tal como referido anteriormente, os doentes em fase tardia podem apresentar demência severa. Por outro lado, um comportamento maníaco-depressivo e alterações, de personalidade, tais como irritabilidade, apatia e distúrbios sexuais, fazem parte da síndrome psiquiátrica que caracteriza a patologia. Atualmente, os indivíduos que apresentam estes sintomas são submetidos ao teste genético, de forma a avaliar a presença da mutação associada à doença e confirmar o diagnóstico (Zuccato, VALENZA e CATTANEO, 2010).

Enquanto na parte neural, a diagnóstico caracteriza-se por uma atrofia gradual do estriado (núcleo caudado e putamen). O grau de atrofia estriatal também se correlaciona com a degeneração de estruturas cerebrais não-estriatais. O achado patológico característico é a perda de neurônios espinhais pequenos e médios, começando na cabeça dorsal medial do núcleo caudado, com progressão subsequente para o striatum ventrolateral (Rosa, 2014).

Os neurônios estriatais são GABAérgicos e, portanto, utilizam o neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA). A perda do efeito inibitório causada pela morte desses neurônios tem sido diretamente associada aos movimentos involuntários característicos da doença. Com a progressão da doença, os neurônios espinhosos médios que se projetam para o globo pálido interno (via direta) e neurônios piramidais corticais também são afetados. A degeneração tardia dos neurônios da via direta é responsável pelo desenvolvimento de bradicinesia e rigidez em estágios terminais da doença. A perda significativa de neurônios é também relatada no córtex cerebral de pacientes, incluindo as regiões frontal, parietal e temporal, apesar dessas alterações serem menos marcantes do que as observadas no estriado. O hipotálamo também pode ser afetado em pacientes de DH. Devido a uma atrofia cerebral generalizada observada nos casos mais severos da DH, o peso cerebral pode diminuir até 40%. A tabela 1 demonstra a prevalência de sintomas neuropsiquiátricos associados à DH:

Tabela 1-Prevalência de sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Huntington.

|  |  |
| --- | --- |
| **Sintomas** | **Prevalência** |
| Irritabilidade | 38-73% |
| Apatia | 34-76% |
| Ansiedade | 34-61% |
| Humor Depressivo | 33-69% |
| Obsessivo Compulsivo  | 10-52% |
| Psicótico | 3-11% |

Fonte: LIMA e COSTA, 2008

Para muitos doentes e suas famílias, estes sintomas são dos mais perturbadores, afetando o dia a dia, e por vezes constituindo-se como razões para a internação. Pensamentos suicidas e tentativas de suicídio são mais comuns que na população em geral. Dificuldade em reconhecer as expressões negativas de outras pessoas também foi observada.

Vonsattel e colaboradores (2010) criaram uma graduação patológica para os diferentes comprometimentos celulares neuronais. Foram descritas 5 diferentes graduações (de 0 a 4) que foram dispostas em ordem crescente de severidade, quais sejam:

* Grau 0: sem alterações macro e/ou microscópicas no núcleo;
* Grau 1: sem alterações macroscópicas associada a alteração leve a moderada à análise microscópica dos núcleos;
* Grau 2: atrofia macroscópica leve e alteração microscópica moderada;
* Grau 3: atrofia macroscópica de moderada a severa associada à severa alteração microscópica;
* Grau 4: atrofia macroscópica muito severa associada à alteração microscópica severa dos núcleos caudado e putâmen.

Neste sentido as alterações relacionadas à atrofia foram julgadas com base no exame macroscópico do tecido, já as alterações microscópicas referem-se à depleção neuronal e a astrocitose fibrilar vistas ao exame microscópico. A importância desta classificação reside no fato de que ela utiliza como critérios básicos de diferenciação patológica os mais proeminentes comemorativos, que são a atrofia cerebral difusa e a depleção neuronal.

**4 Diagnóstico**

O diagnóstico pode ser realizado baseado na presença das manifestações clínicas de disfunção motora progressiva, envolvendo movimentos voluntários e involuntários, acompanhados de distúrbios mentais como déficit cognitivo, distúrbios afetivos e alterações de personalidade em pacientes que apresentam uma história familiar positiva da doença (ROSA, 2014).

**4.1 Diagnósticos Clínicos**

Por vezes, o exame físico, combinado com uma avaliação psicológica, pode determinar se a manifestação da doença já se iniciou. Movimentos involuntários excessivos de qualquer parte do corpo são, frequentemente, a razão para a procura de ajuda médica. Se forem de início repentino, e com aparecimento e distribuição aleatórias, sugerem a presença da enfermidade. Sintomas cognitivos e psiquiátricos raramente são aqueles que aparecem em primeiro lugar. Normalmente, apenas são detectados posteriormente ou quando são mais evidentes (ROSA, 2014).

A progressão da doença pode ser avaliada pela utilização da escala Unified Huntington’s Disease Rating Scale - UHDRS, que fornece uma apreciação global, baseada em avaliações motora, comportamental, cognitiva e funcional.

**4.2 Diagnósticos por Imagem**

Com o uso de métodos modernos de neuroimagem como a tomografia (TC) e a ressonância (RNM), tornou-se possível o estudo das alterações neuroanatômicas que ocorrem nos pacientes com coreia, bem como documentar tais alterações e correlacioná-las com a evolução clínica da doença, além de fornecer um excelente parâmetro para avaliar algum tratamento proposto.

A alteração básica demonstrada na TC e RNM é a atrofia dos núcleos caudados e putâmem, sem alterar o globo pálido. Essas alterações ocorrem mais rapidamente nos pacientes que desenvolvem a doença jovem quando comparados aos que apresentam a doença em idade mais avançada (ROSA, 2014).

**4.3 Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico nem sempre é fácil, principalmente quando os pacientes se encontram em um dos três seguintes grupos, nos quais os erros diagnósticos são frequentes:

* Pacientes com quadro clínico de coreia sem uma história familiar positiva para esta síndrome;
* Pacientes com risco de desenvolver a coreia de Huntington e que apresentam se sem movimentos coreicos, mas com sintomas psiquiátricos não devidos a mesma;
* Pacientes com coreia provocada por outra doença.

Uma variedade de outras doenças podem provocar sintomas de coreia ou distonia, estando algumas delas associadas com demência (ROSA, 2014).

**4.4 Diagnósticos Genéticos**

Logo após a descoberta do gene em 1993, foi desenvolvido um teste que permite às pessoas descobrirem se elas são portadoras ou não do gene. Os primeiros testes eram baseados num processo de “análise de ligação” que requeria amostras de sangue de diversos membros da família. O novo teste direto de gene é muito mais preciso e requer sangue somente do indivíduo que está fazendo o teste (GONÇALVES, 2013).

Descobriu-se que o gene da doença tem uma seção específica que é expandida em pessoas com a enfermidade. Em todas as pessoas, esta extensão de material genético, ou DNA, contém um padrão da assim chamada “repetição trinucleotídica” (nucleotídeos são os blocos construtores do DNA e são representados pelas letras C, A, G e T). Na maior parte das pessoas o padrão repetido CAG ocorre 30 ou menos vezes. Na síndrome ele ocorre mais de 36 vezes. Pela análise do DNA de uma pessoa, e contando o número de repetições do CAG, é possível dizer se a pessoa é portadora ou não do gene da doença. O teste não pode predizer a idade da manifestação clínica (GONÇALVES, 2013).

A decisão de fazer o teste genético é profundamente pessoal e uma pessoa não pode tomá-la levianamente. Todas as pessoas têm suas próprias circunstâncias para levar em consideração e não existem respostas “certas” ou “erradas”. Nunca se deverá forçar um indivíduo em risco a fazer o teste. As crianças em geral não têm capacidade para considerar todas as implicações do teste, e podem ser vulneráveis à pressão dos outros. Desta forma, a idade mínima requerida costuma ser 21 anos.

A Associação Brasil Huntington recomenda que pessoas em risco, que queiram fazer o teste pré-sintomático, o façam num centro de testes de DH. Os centros de testes no Brasil estão em fase de formação em alguns Hospitais-Escola, e deverão envolver equipes de profissionais das várias áreas de saúde implicadas com os quadros com pacientes com a doença, de acordo com protocolos internacionais que regulamentam a aplicação de tais testes (FAGUNDES, 2010).

O procedimento de teste envolve sessões com vários profissionais. Tipicamente inclui uma sessão dedicada a cada um dos seguintes tópicos: aconselhamento genético, exame neurológico, entrevista psicológica, discussão dos resultados e acompanhamento posterior. O teste genético propriamente dito é um exame de sangue.

O propósito das sessões preliminares é de se assegurar que a pessoa entenda as implicações do seu estado genético e se está preparada para receber os resultados. O exame neurológico determinará se há a presença de quaisquer sintomas iniciais da enfermidade. A opção de descontinuar o procedimento de teste será sempre oferecida (FAGUNDES, 2010).

No entanto, é importante notar que o teste pré-sintomático não pode determinar quando a doença irá se manifestar ou seu desenvolvimento ou gravidade. As pessoas com resultado positivo para o gene podem permanecer saudáveis por muitos anos. A manifestação clínica só pode ser diagnosticada por um exame neurológico (GONÇALVES, 2013).

Tecnicamente é possível testar um feto intra-útero, para saber se ele é portador do gene causador. Nesses casos deve-se levar em conta aspectos éticos e legais.

**5 TRATAMENTOS**

 É uma enfermidade incurável, cuja progressão não pode ser interrompida, sendo que o tratamento é estritamente sintomático, no entanto, existem vários tratamentos capazes de reduzir a gravidade dos sintomas, que devem ser experimentados. Tal abordagem inclui a devida atenção a questões cognitivas, psiquiátricas e de apoio social (LIMA e SILVA 2009).

**5.1 Tratamentos Farmacológicos**

No entanto, caso seja necessária, inclui a tetrabenazina, a amantadina e neurolépticos. O acompanhamento por especialistas em psiquiatria poderá ser necessário à medida que a doença progride e quando existe a necessidade de uma terapia medicamentosa combinada de longa duração (LIMA e SILVA, 2009).

A coreia é o sintoma motor mais evidente na Doença de Huntington e o seu tratamento tem sido alvo de inúmeros estudos comparativos. A Tetrabenazina, aprovada em 2008 para comercialização pela FDA (Food and Drugs Administration), é um inibidor do transporte das monoaminas no cérebro, nomeadamente a dopamina, serotonina e noradrenalina, embora com mais efeito sobre a dopamina. A aprovação foi baseada num único ensaio clínico com o uso de placebo, no qual a tetrabenazina demonstrou uma redução significativa dos sintomas coreicos, embora também tenha sido associada com alterações do sono e aumento. De uma forma geral, no caso da tetrabenazina, o médico deverá ter sempre em consideração os potenciais ganhos e perdas associados à redução dos sintomas coreico (Lima e Silva, 2009).

Para além da tetrabenazina, outros fármacos podem ser usados para o tratamento da coreia, particularmente neurolépticos como a sulpiride, tiapride e clozapina. Outros fármacos ainda têm sido testados, como amantadina, riluzole ou canabinoides, no entanto sem demonstração efetiva de benefício.

Estabilizadores de humor, como a carbamazepina, lamotrigina e ácido valproico podem ser indicados para o controlo de impulsos. Terapia cognitivo-comportamental também pode ser utilizada em fases precoces do comportamento obsessivo-compulsivo.5 ISRS, como a clomipramina como monoterapia, devem ser usados como primeira opção (LIMA e SILVA,2009).

No que diz respeito à apatia, não existe tratamento com benefícios comprovados, no entanto podem ser usados os mesmos fármacos que são usados noutras doenças neurodegenerativas, como por exemplo, os inibidores da colinesterase, bupropion, amantadina, levodopa, bromocriptina, metilfenidato ou antipsicóticos atípicos.

Fármacos como o Donezepil, atomoxetina e modafinil, têm sido investigados para o uso em doentes com deterioração cognitiva, no entanto, nenhum tem demonstrado benefício comprovado.

Atualmente, não existe nenhum fármaco capaz de atrasar a progressão da doença, seja pelo atraso da instalação dos sintomas ou pelo atraso da sua progressão (LIMA e SILVA,2009).

Dessa forma encontram-se ainda a decorrer inúmeros ensaios clínicos no sentido de comprovar a eficácia de múltiplos fármacos no tratamento dos sintomas da doença, e apesar de muitos outros estudos já terem sido efetuados, nenhum fármaco se revelou como curativo, o que realça ainda mais a importância do tratamento sintomático destes doentes (LIMA e SILVA,2009).

**5.2 Tratamentos Não Farmacológicos**

Com a progressão da doença, a capacidade de autocuidado declina gradualmente, sendo necessário o recurso a equipes multidisciplinares. As manifestações clínicas evoluem com o tempo, podendo progredir de hipercinésias, irritabilidade e déficit de atenção, numa fase inicial, para outras manifestações mais tardias, como hipocinésia e apatia (MESTRE et al.,2009).

Desta forma os cuidados necessários também variam com a evolução da doença, podendo iniciar-se no controle farmacológico e comportamental, e progredir para a necessidade de terapêuticas mais intensivas, acompanhamento em lares ou instituições de cuidados paliativos.

Pacientes podem beneficiar dos cuidados de fisioterapeutas, com medidas não invasivas e formas não-farmacológicas de abordar os sintomas. Podem programar medidas de avaliação e prevenção do risco de queda, assim como de reforço muscular, alongamentos e exercício cardiovascular. Exercícios respiratórios e de limpeza das vias aéreas, também estão indicados em pacientes que desenvolvem problemas respiratórios. O objetivo das intervenções de reabilitação precoces é a prevenção da perda de função. A participação em programas de reabilitação, numa fase precoce e intermédia da doença, pode ser benéfica, uma vez que se traduz numa manutenção mais prolongada do desempenho motor e funcional. A reabilitação em fases tardias pretende compensar as perdas motoras e funcionais (Serra, 2013).

Tendo em conta que é uma doença sem cura, fatal, progressiva e com instalação na meia-idade, Klager et al. Identificaram as áreas prioritárias em que se deve basear o tratamento nos estados avançados da doença, nomeadamente a autonomia, conforto, segurança, espiritualidade, prazer, entretenimento e bem-estar, nutrição e competências funcionais.

**6 PERSPECTIVAS DE VIDA**

A investigação do mecanismo tem-se centrado na compreensão da função da Htt, na forma como a mHtt se distingue e interfere com a proteína normal, e nos efeitos patológicos produzidos no cérebro. A investigação tem sido conduzida “in vitro”, em modelos animais e em humanos voluntários. Os modelos animais são cruciais para a compreensão dos mecanismos fundamentais que causam a doença, assim como para o desenvolvimento de fármacos, em particular nas fases mais precoces dos estudos.

Atualmente, existem três grandes áreas de investigação, no sentido de atrasar a progressão. Estas se centram na redução da produção da huntingtina, no aumento da sobrevida celular e na substituição neuronal (SERRA, 2013).

**6.1 Reduções da Produção da Huntingtina**

A DH é causada por um único gene dominante que codifica a proteína tóxica. Assim, a terapia de “gene silencing” tem como objetivo reduzir a produção da proteína mutante. Em experiências com modelos de ratos, a redução da expressão do gene revelou uma melhoria dos sintomas. Esta terapia tem-se demonstrado segura em primatas (SERRA, 2013).

**6.2 Aumentos da Sobrevida Celular**

Entre as terapias com o objetivo de melhorar a sobrevida das células na presença de mHtt, estão: a regulação transcricional, através do uso de histona deacetilase; modulação da agregação da Htt, melhoramento do metabolismo e da função mitocondrial; e restauração da disfunção sináptica. O uso de antioxidantes apresenta-se como uma área de intensa investigação, e fármacos como o tocoferol, creatina, coenzima Q10 (CoQ10), idebenona e L-carnitina foram já estudados em humanos, assim como muitos outros em modelos animais (SERRA, 2013).

**6.3 Substituição Neuronal**

 A terapia com células estaminais consiste na substituição dos neurónios danificados, através do transplante de células estaminais para a região cerebral afetada. Estudos conduzidos com recurso a esta técnica, em modelos animais e ensaios clínicos preliminares em humanos, têm conduzido a resultados controversos, no entanto com moderadas melhorias funcionais.

Num estudo desenvolvido por Gallina et al. foi reportada a geração de novas estruturas anatômicas no corpo estriado, após substituição dos neurónios danificados por tecidos do corpo estriado de fetos. Outros trabalhos realizados por Sadan et al. relataram benefício no transplante de células estaminais induzidas para secretar fatores neurotróficos.

**7 QUESTÕES ÉTICAS**

O desenvolvimento de um teste de diagnóstico preciso e fiável para portadores da enfermidade gera preocupações sociais, legais e éticas acerca do acesso e do uso dos resultados do teste. Muitas diretrizes e procedimentos diagnósticos estabelecem regras estritas para a revelação e confidencialidade dos resultados, no sentido de proporcionar ao indivíduo a possibilidade de decidir quando e como receber essa informação, assim como a quem a fornecer.

**8 HISTÓRICO HEREDITÁRIO DA DH**

As coreias podem ter causas genéticas ou não-genéticas. Coreias vasculares, autoimunes, metabólicas, tóxicas e induzidas por medicamentos, são exemplos de coreias não genéticos. As coreias genéticas em regra são diagnosticadas com base em testes genéticos e podem ter origem autossômica, dominante ou recessiva, ou em cromossomas sexuais. Cerca de 99 % dos diagnósticos, baseados nos sintomas típicos e história familiar de doença, são confirmados por teste genético, e revelam uma sequência de trinucleotideos expandida. Os restantes são denominados “Huntington disease-like” (HDL). A causa para a maioria destas doenças é desconhecida, mas aqueles com causas conhecidas são devidas a mutações no gene prion protein, no gene juntofilina 3 (HDL2), num gene HTT de herança recessiva (HDL3- apenas numa família e pouco compreendido), e no gene que codifica a proteína de ligação TATA box (HDL4/SCA17). Outras doenças autossômicas dominantes que podem confundir-se com DH, são a atrofia dentatorubro-palúdica e a neuroferritinopatia (Jancovik, 2009)

Pode se dizer que tem uma causa única em todos os pacientes, o que tem permitido aos investigadores centrarem-se unicamente no mecanismo fundamental da doença.

**8.1 Genética**

Todos os indivíduos têm duas cópias do gene da Huntingtina (HTT), que codifica a proteína Huntingtina (Htt). O gene é também chamado “gene HD” e IT15. Parte deste gene consiste em repetições de trinucleotideos, que, em extensão, variam entre indivíduos e podem variar entre gerações. Quando a extensão desta secção de repetições atinge um determinado comprimento, é produzida uma proteína de forma alterada, chamada de proteína da Huntingtina mutante (mHtt). Esta diferente forma proteica apresenta funções diferentes da proteína não mutada, sendo assim responsável pela patogenia. A mutação produzida é geneticamente dominante e com penetrância quase completa, o que significa que a herança do gene mutado de qualquer progenitor causa a doença.

**8.2 Mutações Genética**

A DH é uma das doenças associadas à repetição de trinucleotídeos, causada por um excessivo comprimento da secção repetida. O gene da HTT está localizado no braço curto do cromossoma 4, e contém uma sequência de 3 bases de ADN – citosina-adeninaguanina (CAG), repetidas múltiplas vezes (CAGCAGCAGCAG…). A sequência CAG codifica o aminoácido “glutamina”, logo, a repetição CAG resulta na produção de uma cadeia de glutamina conhecida como “poliglutamin tract” (ou poliQ tract), e a parte do gene repetida como “região poliQ” (Jancovik, 2009).

Normalmente, cada indivíduo tem menos que 36 repetições de glutamina na região poliQ que resulta na produção da proteína citoplasmática Huntingtina. No entanto, sequências de 36 ou mais glutaminas resultam na produção de uma proteína com características ligeiramente diferentes. Repetições entre 36 e 39 resultam numa forma de penetrância incompleta, com início de sintomas mais tardios e progressão mais lenta. Em alguns casos, o início pode ser tão tardio que os doentes nunca chegam a ter sintomas (Jancovik, 2009).

Quando existe um grande número de repetições CAG, mais de 40, a doença de Huntington apresenta penetrância completa e pode ocorrer antes dos 20 anos de idade, sendo chamada de DH juvenil, “acinética-rígida” ou variante de Westphal. É responsável por cerca de 7% dos casos de doença.

**8.3 Transmissão**

A Doença de Huntington tem herança autossómica dominante, o que significa que um indivíduo afetado herda uma cópia do gene mutado (mHTT) de um progenitor afetado (SALES,A.A,2010).

Uma vez que a penetrância do gene é muito alta, os indivíduos que possuem o gene mutado terão a doença. Neste tipo de padrão de transmissão, cada filho tem 50% de probabilidade de herdar o gene mutado, e, portanto, de ter a doença. É independente do sexo, e o fenótipo não salta gerações (SALES,A.A,2010).

Em casos raros, pode ser causada por uma nova mutação, em que nenhum dos progenitores tem mais que 36 repetições da sequência CAG.

Também são raros os casos em que ambos os progenitores têm um gene HTT expandido, e nesses casos o risco para a descendência sobe para 75%, enquanto que se qualquer um dos progenitores possuir duas cópias expandidas, esse mesmo risco é de 100%, ou seja, todos os descendentes serão afetados. Ainda mais raros, são os indivíduos em que ambos os genes estão afetados, conforme figura 1.

Durante algum tempo, pensou-se que seria a única doença na qual um segundo gene afetado não influenciava os sintomas ou a progressão da doença31, no entanto, verificou-se que tanto o fenótipo como a taxa de progressão da doença é influenciado negativamente pela existência de homozigotia para o gene HTT (SALES,A.A,2010).

Figura 1- Exemplo de árvore genealógica de uma família com Doença de Huntington.



Fonte: SAMAGAIO, 2013

**8.4 Alterações Celulares**

 A função tóxica da mHtt pode manifestar-se e produzir a doença através de múltiplas alterações celulares. Durante o processo de modificação pós-transcricional da mHtt, a divisão da proteína pode originar pequenos fragmentos constituídos por expansões poli glutamina. A natureza polar da glutamina causa interações com outras proteínas, particularmente quando existe em excesso (SALES, A.A, 2010).

Outra teoria para explicar as alterações celulares, propôs que os danos na mitocôndria das células estriadas e as interações da mHtt com numerosas proteínas neuronais, conduzem a um aumento da vulnerabilidade da glutamina, que em grandes quantidades se provou ser uma excitotoxina. As excitotoxinas podem causar danos em várias estruturas celulares. Embora a glutamina não seja encontrada em quantidades excessivas, foi postulado que devido à maior vulnerabilidade, mesmo pequenas quantidades de glutamina podem originar a expressão de excitotoxinas. Também o excesso de glutamato extracelular parece estar associado à morte celular, devido à entrada excessiva de cálcio nas células nervosas (FABIANI, G, 2017).

**8.5 Alterações Cerebrais**

 A doença de Huntington afeta todo cérebro, mas existem áreas mais vulneráveis que outras. Os primeiros efeitos são mais evidentes nos gânglios da base, em particular o striatum. Outras áreas afetadas incluem a substância negra, as camadas 3,5 e 6 do córtex cerebral, o hipocampo, as células de purkinje no cerebelo, núcleo lateral tuberal do hipotálamo e partes do tálamo (FABIANI, G, 2017).

Estas áreas são afetadas de acordo com a sua estrutura e o tipo de neurónios que contém, diminuindo o seu tamanho à medida que vão perdendo células. Os neurónios espiculados do striatum são os mais vulneráveis, em especial aqueles com projeções para o globo pálido externo, enquanto que os interneurónios e células espiculadas com projeções para o globo pálido interno são menos afetados. A doença também causa o aumento anormal de astrócitos e a ativação das células imunitárias cerebrais, a micróglia (JORD, L.B. 2000)

Qualquer dano nos gânglios da base pode causar distúrbios nestes mecanismos, resultando num início de movimentos desajeitados ou intencionais, ou alterações do movimento antes e depois da execução. A acumulação de lesões nesta área causa o movimento errático característico, associado à doença.

**8.7 Genético Pré-Sintomático**

Um resultado positivo não é considerado diagnóstico da doença, uma vez que pode ser obtidos anos antes do início dos sintomas. Pelo contrário, um teste negativo, significa que o indivíduo não é portador da cópia expandida do gene e como tal não desenvolverá a enfermidade, não sendo, no entanto, de excluir a etiologia genética. É importante realçar que este teste de diagnóstico molecular poderá ter pesadas consequências no indivíduo e sua família, e deve ser feito apenas depois de cuidada consideração, e recurso a aconselhamento genético.

O teste pré-sintomático é um evento com elevado peso na vida do indivíduo e uma decisão muito pessoal. Mais de 95 % dos indivíduos em risco opta por não realizar o teste, principalmente devido à inexistência de tratamento (CHEMALE, 2000).

A principal razão para a escolha de fazer o teste é ajudar em decisões relacionadas com a carreira e a família. Um ponto essencial é a ansiedade causada pelo fato de não saber se é portador, comparada com o impacto da positividade do teste. A descoberta de que não é afetado, poderá gerar o chamado efeito “survivor guilt”, caracterizado por um sentimento de culpa em relação aos familiares afetados.

**8.7 Genético Pré-Implantação**

Os embriões produzidos com a técnica da fertilização in vitro podem ser geneticamente testados através do diagnóstico genético pré-implantação. Esta técnica consiste na remoção de uma ou duas células, de um embrião típico com 4 ou 8 células, para posterior análise. Assim, pode-se garantir que embriões com alterações no gene da HTT não são implantados, e, portanto, nenhuma da descendência será afetada (ANDERSON, F, 2000).

Além disso, permitem que pessoas em risco possam ter descendência livre da doença, sem que eles próprios, por opção, possam não ver revelado o seu próprio genótipo parental, não sendo desta forma informada, se desenvolverão, ou não, a doença no futuro.

Apenas os embriões livres de doença são implantados, e o genótipo do progenitor e risco associado não é revelado.

**9 CONCLUSÃO**

Durante os últimos anos, a DH tem recebido bastante atenção por parte da comunidade científica, particularmente após a identificação do gene e da mutação responsáveis pela doença e da subsequente produção de vários modelos genéticos da doença. Apesar dos mecanismos responsáveis pela neurodegeneração observada, não se encontrarem completamente esclarecidos, estudos recentes sugerem que a disfunção mitocondrial e metabólica, o estresse oxidativo, a morte celular e a alteração do processo autofágico desempenham um papel crucial na disfunção e morte neuronais. Esta disfunção neuronal tem como resultado a disfunção dos circuitos cortico-estriatais e nigro-estriatais, levando assim à neurodegeneração progressiva do estriado e ao desenvolvimento dos déficits motores característicos desta doença neurodegenerativa. Desta forma, a disfunção neuronal precoce induzida pela huntingtina mutante em regiões não-estriatais, poderá desempenhar um papel crucial durante as fases iniciais da doença.

No entanto, ainda não existe um tratamento satisfatório para esta doença devastadora. Acreditamos que a complexidade dos múltiplos mecanismos que levam à neurodegeneração observada, contribui para esta falta de sucesso na busca de um tratamento eficaz, uma vez que a grande maioria das estratégias terapêuticas que têm vindo a ser testadas tem um mecanismo de ação restrito.

Deste modo, um conhecimento mais profundo dos mecanismos de neurodegeneração envolvidos na patofisiológia da DH permitirá desenvolver uma combinação de estratégias terapêuticas eficaz no tratamento desta doença genética neurodegenerativa.

**REFERÊNCIAS**

|  |
| --- |
| Anderson, F. et al. **Doença de Huntington**. Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2000. |
| Barsottini, O. G. P. Doença de Huntington. O que é preciso saber? **Einstein: Educ Contin Saúde**; São Paulo, v. 5, n. 3, p.83-88, 2007. |
| Chemale, F. A. et al. **Doença de Huntingon**. 2000. 37f. Monografia (Curso Genética e Evolução) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2000. |
| Colins, R. C. Doença de Huntington e ataxias hereditárias. In \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_. **Neurologia**. 1. ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2009. |
| Fabiani, G. et al. Aspectos clínicos e terapêuticos em 135 pacientes com distonia. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 57, n. 3-A, p.610-614, 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v57n3A/1222.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2017. |
| Gonçalves, N. F. C. **Doença de Huntington: uma revisão**. 2013. 77 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal; 2013. Disponível em: <http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis2/anexo.php?id=6890be58b44779b0>. Acesso em: 12 mai. 2017. |
| Jankovic, J. Os distúrbios extrapiramidais. In: Bennet, J. C.; Plum, F. **Cecil Tratado de medicina interna**. 23. ed. vol. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. |
| Jord, L. B. **Genética médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. |
| Lima e Silva, T. C. et al. Molecular Diagnosis of Huntington disease in Brazilian Patients. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 58, n. 1, p.11-17, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v58n1/1251.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2017. |
| MESTRE, T. et al. Therapeutic Interventions for disease progression in Huntington’s disease. [**Cochrane Database Syst Rev.**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588392), n. 3, CD006455, 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006455.pub2/full>. Acesso em: 12 mai. 2017. |
| Sales, A. A. Aspectos éticos dos testes preditivos em doenças de manifestação tardia. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**., Recife, v. 10, n. 2, p. 271-277, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v10s2/03.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2017. |
| SAMAGAIO, J. **Hereditariedade Autossômica**. Disponível em: <http://gracieteoliveira.pbworks.com/w/page/62564839/Hereditariedade%20autoss%C3%B3mica>. Acesso em: 12 mai. 2017. |
| ZUCCATO, C.; VALEZA, M.; CATTANEO, E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. **Rev., Betheseda**, v. 90, n. 3, p. 905-981, 2010. Disponível em: <http://physrev.physiology.org/content/90/3/905.long>. Acesso em: 12 mai. 2017. |