NEUROLOGIA
Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição V

Capítulo 9

DOENÇA DE HUNTINGTON: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Gustavo Gabriel De Oliveira[1]
Pedro Henrique Tedesco Brum[1]
Felipe Gropelli[1]
Pablo Jhuan Heringer Bernardino[1]
Rafael Dutra Seadi[1]
Lucas Santos Garcez[1]
Lucas Gustavo Araujo Guimarães[1]
Leonardo Enrique Storch[1]
Timóteo Moreira[1]
Pedro Cravo Melo[1]
Antônio Py Laste[1]
Arthur Bertuol Maurer[1]
Henrique Da Rocha Froncheti[1]
Heitor Wermann[1]
Gustavo Vianna Raffo[1]

[1]*Discente - Medicina na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.*

Palavras-Chave: *Neurodegeneração; Huntingtina; CAG's.*

DOI 10.59290/978-65-6029-171-3.9

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em distúrbios de movimentos, a Doença de Huntington (DH) é um dos principais distúrbios neurodegenerativos associados à hereditariedade, sendo causado por uma mutação no gene da Huntingtina (HTT) no cromossomo 4. Assim, a DH possui uma progressão de sinais coreiformes associados à demência e alterações cognitivas e neurofisiológicas a depender do gênero da manifestação da doença que geralmente inicia seus primeiros sinais no intervalo de 30 a 50 anos no portador. Portanto, é necessário compreender os mecanismos patogênicos e clínicos para oferecer um suporte embasado aos pacientes e seus familiares (GIL & REGO, 2008).

O objetivo deste estudo foi buscar evidências científicas que embasam, de forma didática, informações relevantes para o público leigo e profissional sobre a doença neurodegenerativa de Huntington (DH).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de 20 a 25 de agosto de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed, Cochrane Library e Science Direct. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês publicados no período de 1995 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo livros e documentos, ensaio clínico, meta-análise, ensaio clínico randomizado controlado, revisão, revisão sistemática, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando aspectos genéticos, patogênese, comportamento clínico, diagnóstico, tratamento, manejo multidisciplinar e pesquisas futuras.

Aspectos Genéticos

A Doença de Huntington (*Huntington's Disease* ou DH) é um dos noves distúrbios que compõe doenças neurodegenerativas associadas à expansão da citosina-adenina-guanina (CAG) codificantes do trato poliglutamina, especificamente no gene da HTT no cromossomo 4p16.3. Nesse sentido, o teor da mutação e suas características desempenham papel determinante na expressão da doença na vida adulta, ou seja, pela HTT mutante conter a expansão dessa cadeia de nucleotídeos, a expressão do fenótipo em uma determinada faixa etária, o teor somático, vulnerabilidade e espectro de sintomas apresentados têm diferentes desfechos (GIL & REGO, 2008).

Além disso, é importante compreender a DH pelo seu fator mutacional relacionado a sua penetrância, no geral os alelos HTT têm um limiar para desencadeamento da DH. Em indivíduos sem o distúrbio a repetição de CAG está em torno de 9 a 35 alelos intermediários, sendo 36 o limiar necessário para desencadeamento da doença (HA *et al*., 2011). No geral, em algumas populações étnicas, 27 alelos podem ser instáveis mantendo uma tendência expansiva. Nesse sentido, a penetrância completa da Doença ocorre com 40 alelos, ou seja, a partir da penetrância completa, considerando a hereditariedade, o indivíduo possui 50% de chances de ter a doença herdada tendo um dos pais afetado. Considerando esses aspectos, em uma faixa de 36 até 39 alelos, a dominância não é completa e essa quantidade não necessariamente pode induzir a DH, apesar de ser um fator de risco para o comprometimento genético.

Outrossim, a quantidade de alelos não influencia apenas na penetrância, mas através desse quantitativo é possível compreender, em parte, o fenótipo da DH. Fatores como a idade da manifestação estão intrinsecamente ligados a esse fator, em um estudo de (PONOMAREVA, *et al.*, 2023), averiguou-se que o quantitativo de repetições está ligado à determinação da idade de início. Nesse sentido, indivíduos na fase adulta têm, no geral, de 40 a 50 repetições para HD (GIL & REGO, 2008). Enquanto a HD juvenil geralmente é manifestada com um número superior a 60 repetições, podem extrapolar o número de 100 em alguns casos, assim, exames genéticos para avaliar a quantidade de repetições de CAG, podem culminar no entendimento do fator preditivo para algumas circunstâncias na HD (THE U.S.-VENEZUELA COLLABORATIVE *et al.*, 2004). Além disso, o tamanho das repetições é responsável por incidir sobre a antecipação por efeito parental, ou seja, o acúmulo de repetições CAG's ao longo das gerações imbuí na manifestação da doença cada vez mais cedo em gerações futuras, o que também está relacionada com a fisiopatologia e agressividade da progressão do distúrbio ao longo do tempo. Por fim, um importante aspecto neurogenético é a vulnerabilidade seletiva para disfunção da HD, ou seja, subconjuntos de células neuronais são afetados preferencialmente, mesmo que a proteína seja amplamente expressa em outros tecidos corpóreos em outros sítios (TROTTIER *et al.*, 1995).

Patogênese

A patogênese da doença ligada à mutação da HTT, envolve a atrofia no núcleo caudado e putâmen, na qual a sua alteração morfofisiológica está diretamente atrelada ao teor de estágio da doença. Um dos primeiros sintomas mais marcantes da doença é a manifestação da coreia progressiva coerente com a neurodegeneração adjacente da DH. Assim, é esperado que com a progressão haja maior incoordenação dos movimentos na qual a coreia também afete a faringe e laringe que produz disfagia e vocalizações involuntárias (CUBO & HUNTINGTON`S DISEASE, 2019). Essa manifestação característica da DH pode ter no início incoordenação discretas ausentes em face, tronco e membros que podem ser confundidas com inquietações. Nesse sentido, em alguns casos de manifestação mais precoce da DH, a acinesia, hipotonia e a hiperreflexia são recorrentes ao invés de coreia. Assim, com a evolução do quadro, a DH também pode abranger o parkinsonismo e engendrar alterações na marcha, levando em consideração a deterioração neuronal progressiva.

Outra alteração importante ocorre nos movimentos oculares, nos quais os movimentos sacádicos são prejudicados de acordo com a progressão da DH, há também um atraso nas sacadas oculares e dificuldade de fixação, que ocorre no olhar conjugado e pode ocasionar abolição dos movimentos com perseguição suave em certo grau de preservação (LASKER & ZEE, 1997). Além disso, há também a ocorrência de caquexia e perda de peso, o qual o mecanismo de ação não está completamente compreendido, entretanto (AZIZ *et al.*, 2008) demonstrou que o tamanho das repetições pode estar associado à intensidade da perda de peso na doença. Em outra seara, no campo cognitivo comportamental, a DH pode incluir aumento da irritabilidade e depressão antes da coreia (KIRKWOOD, *et al.*, 2001). Adjacente a isto, a depressão, a paranóia e os delírios podem ser sintomas a serem desenvolvidos em qualquer fase da doença, tendo seu quadro agravado sobretudo pelo uso de substâncias. Além disso, outra manifestação importante da DH é a demência que desemboca na perda de autonomia intelectual e na tomada de decisões do paciente

com a evolução do quadro. No geral, a descoberta da demência e alterações cognitivas da doença são incomuns nos estágios iniciais, entretanto, torna-se mais evidente à medida em que a progressão e defasagem manifestam-se expressivamente.

A Doença de Huntington é avaliada por estágios, assim, é possível compreender o grau de comprometimento das funções baseado na evolução do estado fisiopatológico da neurodegeneração. De acordo com Huntington's Disease Society of America (2015), no estágio inicial, os pacientes são funcionais e independente para a maioria das funções, podendo executar funções como dirigir e até trabalhar, nessa etapa, a DH tem manifestações mais discretas da coreia, aumento da irritabilidade, depressão ou desinibição. Adiante, no estágio médio, inicia-se a perda da capacidade de dirigir, trabalhar e administrar assuntos pessoais de forma autônoma. Assim, a partir desse ponto, muitos pacientes necessitam de terceiros para executar tarefas cotidianas, ocorrendo também o princípio do declínio das funções psíquicas adjacentes ao quadro de demência. Conseguintemente, no estágio final, o paciente torna-se acamado, incapaz de realizar quase todas as atividades sozinho, carecendo de acompanhamento integral por causa do aumento substancial da incoordenação dos movimentos, quadro de demência em estágio avançado.

Portanto, é importante reconhecer os critérios dessa doença como uma gama de sintomas que contribuem para a nosologia acerca da DH, sendo uma doença um espectro abrangente no que se refere à variedade de sinais clínicos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Doença de Huntington envolve a presença de sinais clínicos típicos da manifestação referente à idade de aparecimento do sintoma, bem como a história familiar que pode confirmar a doença em um teste genético que avalia a expansão de CAG's. Nesse sentido, o diagnóstico da DH envolve uma série de fatores relativos, sobretudo, à história familiar do paciente. Assim, a investigação de aparente sintomas nos pais e outros parentes é um fator diferencial para exclusão de outras condições como Doença de Wilson, Coreia Benigna Familiar, entre outras doenças neurodegenerativas com manifestações de coreia. Assim, o diagnóstico muitas vezes tem complicações por estar associado à morte prematura de um dos progenitores ou diagnósticos incoerentes relacionados a esses eventos de morbidade parental. Logo, o teste genético é uma abordagem interessante para verificar com maior precisão a possibilidade de DH em casos de dificuldades diagnósticas ou quando a história familiar é inconstante. Além disso, a alta sensibilidade do teste genético (98,8%) pode ter impacto resolutivo para fechamento de diagnóstico, cabendo em muitas vezes teste sobre gerações futuras as quais podem ter a doença, mesmo que ainda não manifestada, caso seja encontrado em progenitor (KREMER, *et al.*, 1994). Dessa forma, ambas as ferramentas são instrumentos para rastreio da DH, bem como podem determinar prognósticos clínicos a partir de uma análise biomolecular, como é o caso do teste genético.

TRATAMENTO

Atualmente, não há cura para a DH, e o tratamento é voltado para o manejo dos sintomas e a melhora da qualidade de vida.

Medicamentos como tetrabenazina e antipsicóticos atípicos podem ajudar a controlar os movimentos involuntários e sintomas psiquiátricos. Antidepressivos e estabilizadores de humor são utilizados para tratar a depressão e a irritabilidade. Nesse sentido, é preciso avaliar o quadro específico, levando em consideração a gama de sintomas e o estágio da doença para

administração do fármaco. No geral, a administração de inibidores do receptor D2 de dopamina tem sido usualmente empregados para o tratamento da doença. Entretanto, efeitos adversos, como agravamento da psicose, têm de ser levados em conta. Outra opção nesses casos é a admissão de haloperidol por via oral diariamente, sobretudo em estágios mais graves da doença.

A terapia ocupacional, a fisioterapia e a fonoaudiologia são essenciais para ajudar os pacientes a manterem suas habilidades motoras, funcionais e de comunicação pelo maior tempo possível. A intervenção precoce e contínua dessas terapias pode retardar a progressão dos sintomas motores e melhorar a qualidade de vida. Desse modo, manejar o enfrentamento da DH é algo complexo, haja vista que o paciente tem de lidar com a progressão e a perda de autonomia a partir do diagnóstico e a manifestação da doença e seus fatores de morbidade. Por isso, a intervenção plural é uma das grandes opções para o tratamento a longo prazo, além da terapia medicamentosa.

Manejo Multidisciplinar

O manejo da DH também envolve suporte psicológico e social, tanto para os pacientes quanto para suas famílias. Grupos de apoio e aconselhamento genético são recursos valiosos para lidar com os aspectos emocionais e práticos da doença. O aconselhamento genético é particularmente importante para os membros da família que podem estar em risco de herdar a mutação.

Avanços e Pesquisas futuras

Pesquisas em andamento buscam terapias que possam retardar ou interromper a progressão da DH. Abordagens promissoras incluem terapias gênicas que visam reduzir a expressão da proteína huntingtina mutante, bem como tratamentos que protejam os neurônios da degeneração. Estudos clínicos estão explorando o uso de RNA de interferência (RNAi) (HARPER, 2009) e oligonucleotídeos antisense (ASOs), embora ensaios relacionados a essa terapia tenham sido interrompidos por causa de pouca efetividade (MCCOLGAN *et al*., 2023). No geral, a ideia de impedir a progressão da doença é barrada pela ausência de biomarcadores capazes de mensurar o desempenho e a eficácia para avaliação da intervenção. Assim, pesquisas nessa seara ainda enfrentam um longo caminho para desvendar terapias factualmente combativas à patologia.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a Doença de Huntington é uma patologia neurodegenerativa complexa que afeta múltiplos aspectos da vida do indivíduo, incluindo o funcionamento motor, cognitivo e emocional. Esses impactos se estendem para o contexto social e familiar, criando desafios significativos para o manejo da doença. Compreender melhor essa condição e os mecanismos subjacentes que a caracterizam é crucial, pois a fisiopatologia da Doença de Huntington ainda não é totalmente elucidada. Esse entendimento é uma das etapas indispensáveis para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Além disso, novas abordagens e perspectivas terapêuticas vêm sendo atualizadas ao longo dos anos, trazendo esperanças e avanços promissores tanto para a comunidade científica quanto para os pacientes e seus familiares.

O progresso contínuo na pesquisa proporciona uma visão mais otimista para o futuro, incentivando a busca por tratamentos que possam oferecer uma melhor qualidade de vida aos portadores dessa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZIZ, N.A. *et al.* Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. Neurology, v. 71, n. 19, p. 1506-1513, 2008. doi: 10.1212/01.wnl.0000334276.09729.0e.

CUBO, E.C. & Huntington's, D. 2019. Disponível em: <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Chorea-Huntingtons-Disease.htm>. Acesso em: 22 ago. 2024.

GIL, J.M. *et al.* Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. European Journal of Neuroscience, v. 27, n. 11, p. 2803-2820, 2008. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06310.x

HA, A.D. *et al.* Exploring the correlates of intermediate CAG repeats in Huntington disease. Postgraduate Medicine, v. 123, n. 5, p. 116-121, 2011. doi: 10.3810/pgm.2011.09.2466

HARPER, S.Q. Progress and challenges in RNA interference therapy for Huntington disease. Archives of Neurology, v. 66, n. 8, 2009. doi: 10.1001/archneurol.2009.180

HUNTINGTON'S DISEASE SOCIETY OF AMERICA. Physician's guide to the management of Huntington's disease (3rd Edition). 2015. Disponível em: https://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/03/PhysiciansGuide_3rd-Edition.pdf. Acesso em: 22 ago. 2024.

KIRKWOOD, S.C. *et al.* Progression of Symptoms in the early and middle stages of Huntington's disease. Archives of Neurology, v. 58, n. 2, p. 273, 2001. doi: 10.1001/archneur.58.2.273

KORDASIEWICZ, H.B. *et al.* Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. Neuron, v. 74, n. 6, p. 1031-1044, 2012. doi: 10.1016/j.neuron.2012.05.009

LASKER, A.G. & ZEE, D.S. Ocular motor abnormalities in Huntington's disease. Vision Research, v. 37, n. 24, p. 3639-3645, 1997. doi: 10.1016/S0042-6989(96)00169-1

MCCOLGAN, P. *et al.* Tominersen in sdults with manifest Huntington's disease. The New England Journal of Medicine, v. 389, n. 23, p. 2203-2205, 2023. doi: 10.1056/NEJMc2300400

PONOMAREVA, N.V. *et al.* Neurophysiological hallmarks of Huntington's disease progression: an EEG and fMRI connectivity study. Frontiers in Aging Neuroscience, v. 15, 2023. doi:10.3389/fnagi.2023.1270226.

THE U.S.-VENEZUELA COLLABORATIVE RESEARCH PROJECT. *et al.* Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 101, n. 10, p. 3498-3503, 2004. doi: 10.1073/pnas.0308679101.

TROTTIER, Y. *et al.* Cellular localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. Nature Genetics, v. 10, n. 1, p. 104-110, 1995. doi: 10.1038/ng0595-104