

Doença de Huntington: caracterização clínica e molecular de uma série de casos

Raphael Machado de Castilhos ^{1,3}, Alisson Lopes da Silva ^{1,3}, Patrícia dos Santos Bopsin ³, Gabriel Vasata Furtado ^{1,3}, Tailise Conte Geno ^{1,3}, Carlos Roberto de Mello Rieder ², Maria Luiza Saraiva Pereira ^{1,3} e Laura Bannach Jardim ^{1,3}

¹ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ² Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução

A doença de Huntington (DH) é uma enfermidade neurodegenerativa autossômica dominante causada por uma expansão CAG no gene *HTT*. Distúrbios do movimento (especialmente coreia), alterações de personalidade e declínio cognitivo são as manifestações principais da doença.

Objetivos

Descrever uma série de casos com o diagnóstico de doença de Huntington do Brasil e da Argentina.

Metodologia

Recrutaram-se indivíduos com movimentos extrapiramidais e deterioração cognitiva com diagnóstico molecular de DH desde 2001 no RS e desde 2008 através da Rede Neurogenética. Foram analisados os dados clínicos e moleculares dessa amostra.

Resultados

137 indivíduos (71 homens) de 116 famílias foram diagnosticados entre 2001 e 2013: 80 da região Sul, 36 da região Sudeste e 13 da região Nordeste, além de 8 provenientes da Argentina. A distribuição dos alelos CAG normais/expandidos entre as regiões brasileiras e a Argentina são mostrados na Figura 1. A média \pm dp (variação) da idade de início (II) e CAG expandida foram 38 ± 12 (6 a 65) anos e 46.3 ± 6.5 (40 a 81); houve uma forte correlação entre elas ($r^2 = 0.53$, $p < 0.0001$, Pearson). Coreia foi encontrada em 95,4% dos indivíduos, alterações cognitivas e comportamentais em 83,8%, ataxia em 52,3% e sinais piramidais em 56,6%. A II foi menor em indivíduos que apresentavam manifestações parkinsonianas, apesar de não ter sido atingida significância estatística ($p = 0,6$ e $p = 0,052$, ANOVA). Cinco indivíduos com DH apresentaram alelos intermediários em trans no alelo *HTT* não expandido: variação de 27 a 30 repetições (Figura 2). Estratificando a amostra de acordo com os genótipos Normal / Completamente Expandido (N/CE) e Intermediário / Completamente Expandido (I/CE), as médias \pm dp das II foram 38 ± 11 e 30 ± 18 ($p = 0,11$, teste t). Embora essa diferença na II não tenha atingido significância estatística, em três ocasiões os alelos intermediários em trans foram vistos em idades de início mais precoces do que os indivíduos que não possuíam esses alelos.

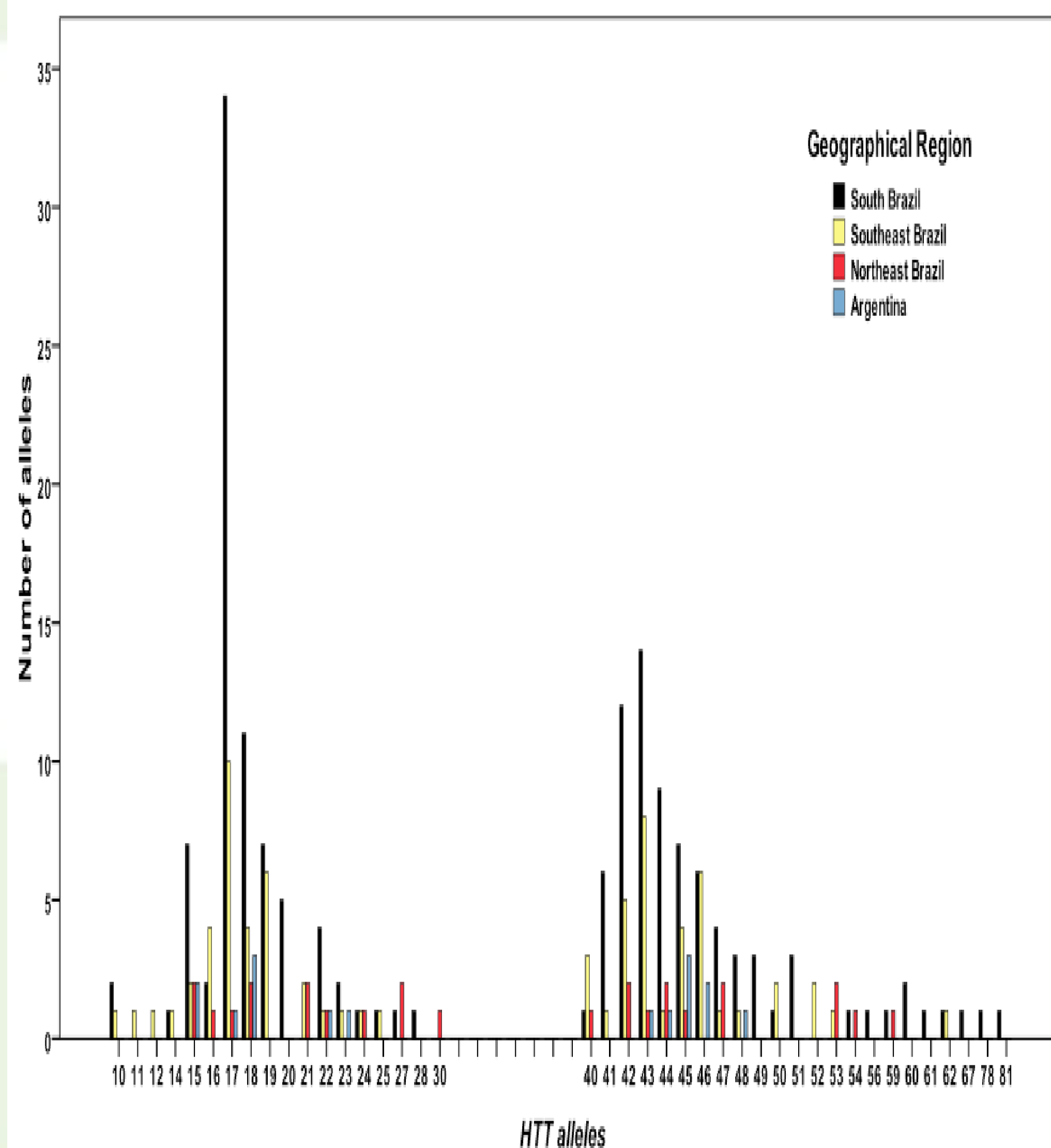


Figura 1. Distribuição dos alelos *HTT* normal e expandido.

Por fim, houve diferença na distribuição dos alelos *HTT* normais dependendo da região de origem dos indivíduos. Na região Sul, Sudeste e Nordeste, as médias \pm dp das CAG normais encontram-se na Tabela 1. ($p < 0,007$, ANOVA). Dos cinco alelos intermediários encontrados na amostra total, três são de pacientes do Nordeste.

	CAG normais	p	
região	média	dp	
Sul	17,9	2,9	
Sudeste	17,6	3,2	
Nordeste	20,8	5	< 0,007

Tabela 1. Diferença na CAG normal entre regiões brasileiras.

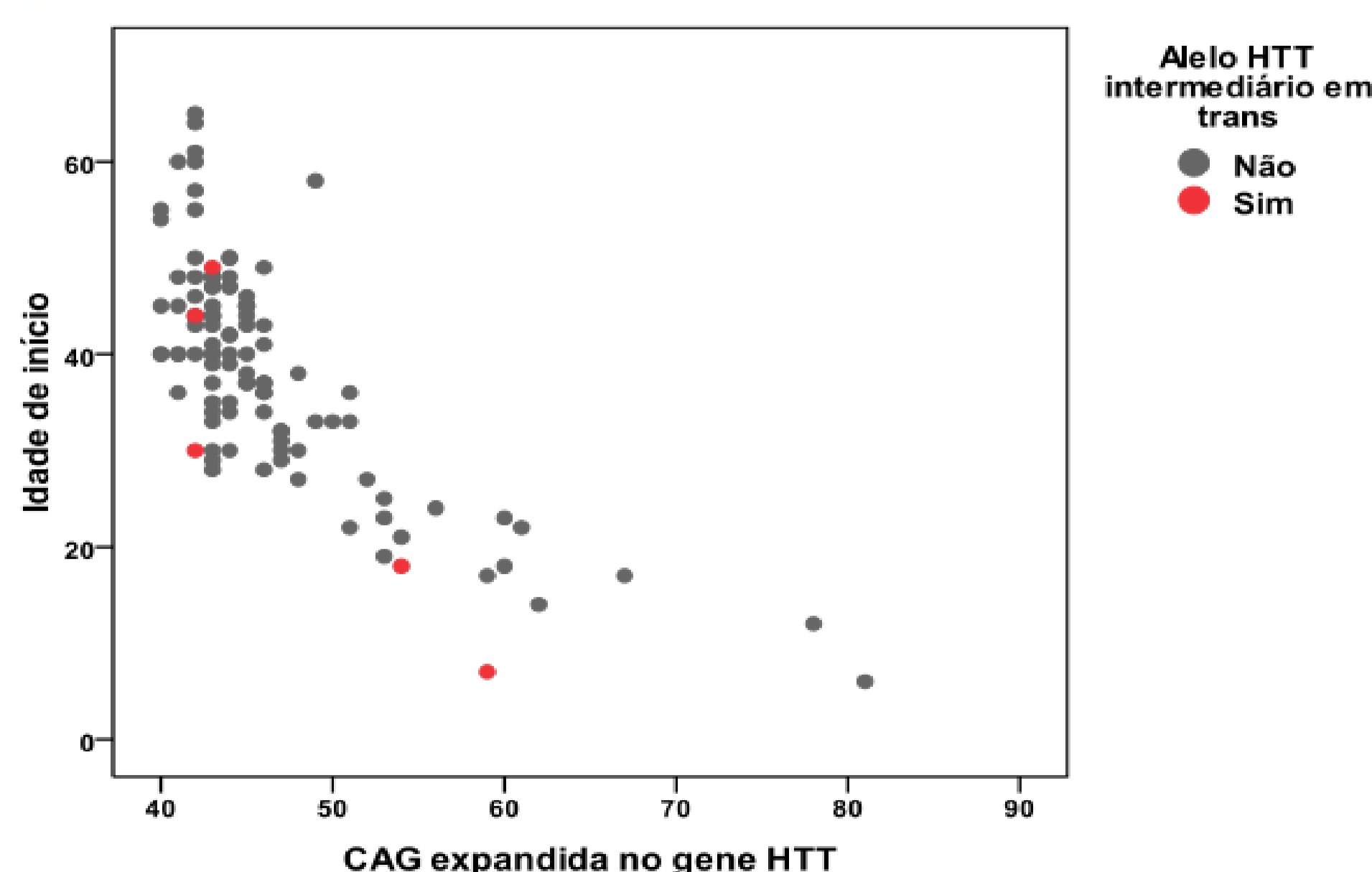


Figura 2. Correlação entre idade de início e tamanho da repetição CAG. Em vermelho, os indivíduos com alelos intermediários no alelo *HTT* não expandido.

Conclusão

Confirmou-se nessa amostra a correlação inversa entre idade de início e tamanho da expansão CAG amplamente conhecida na literatura. Apesar de não significativa, idades de início mais precoces foram vistas nos casos com genótipo alelo intermediário/alelo expandido. O efeito do alelo intermediário tem sido bastante debatido na literatura, em geral com resultados negativos. Médias mais elevadas das CAGs normais nos indivíduos provenientes do Nordeste podem significar perfis diversos dos alelos *HTT* nessa população. Se isso é verdadeiro e se pode estar associado a uma prevalência da DH diferente das demais, será explorado em futuras análises.