

Doença de Huntington

Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos

Doença de Huntington

- Doença neuro-degenerativa de causa genética
- Herança autossômica dominante
- Mutação genética no cromossomo 4 - região 4p16 - gene HTT (que codifica a proteína huntingtina)
- Repetições múltiplas de trinucleotídeos CAG, levando a cauda de poliglutamina na proteína mutada

Epidemiologia

- Causa mais frequente de coréia de origem genética
- Prevalência: 4-10:100.000
- Populações com origem na Europa ocidental.
- Frequente na Venezuela, região Lago Maracaibo.
- Estimativa, a partir deste dado, possivelmente, de cerca de 8 a 20 mil pessoas com DH no Brasil.

Histórico

- 1872 - George Huntington
 - East Hampton, Long Island, New York
- 1983 - identificada alteração no cromossoma 4
- 1993 - colaboração internacional identificou o gene causador da doença (IT-15), a partir dos dados genéticos das famílias venezuelanas.

Quadro clínico

- Tríade clássica
 - Distúrbio de movimento
 - Desordem de comportamento/psiquiátrica
 - Declínio cognitivo

Distúrbio do movimento

- Coréia é o movimento prototípico (90%);
- Parkinsonismo, distonia, ataxia, tiques e mioclonia, disfagia, disartria e espasticidade.
- As formas rígido-acinéticas geralmente têm início precoce (forma Westphal) e são relacionadas a mais repetições CAG.
- Marcha de base alargada e quedas frequentes.

Desordem do comportamento

- É universal na DH.
- Depressão maior em 40%
- Tentativas de suicídio (responsável por 8% das mortes na doença)
- ansiedade, ataques de pânico, sintomas obsessivo-compulsivos ou maníacos, psicose, irritabilidade, agressividade, hipersexualidade e apatia.
- Pode preceder em anos (até uma década) os sintomas motores.

Desordem cognitiva

- 98% dos casos.
- declínio cognitivo com:
- raciocínio lentificado, prejuízo de organização, planejamento e resolução de problemas e de controle inibitório (de impulsos)
- Nome médico: disfunção executiva.

Complicações clínicas

- Nas fases avançadas,
- imobilidade (trombose venosa, infecções)
- quedas (hematoma subdural, fraturas)
- disfagia (pneumonia aspirativa)

Diagnóstico

- Feito quando presente o quadro clínico clássico associado à presença da mutação.
- <27 repetições CAG: gene normal
- 27-35 repetições: alelo intermediário, não terá a doença mas pode transmitir;
- 36-39 mutações: gene alterado, porém com penetrância incompleta para a doença;
- > 39 mutações: doença de Huntington (penetrância completa)
- Relação inversa entre número de repetições e idade de início da doença (particularmente se > 60 repetições)

Diagnóstico

- A presença de história familiar positiva (de 1º grau) associada à síndrome clínica clássica pode ser suficiente para o diagnóstico.

Diagnóstico pré-clínico

- Preditor da doença em pacientes assintomáticos: controverso, dada a inexistência de terapia neuroprotetora comprovada até o momento;
- Preditor de doença em embriões fecundados não implantados (em caso de fertilização in vitro) - principal interesse do teste atualmente

Tratamento

- Tratamento neuroprotetor ainda em fase experimental, pré-clínica;
- Atualmente, é especificamente sintomático.
- Coréia
 - Uso de antagonistas de dopamina (haloperidol, risperidona, olanzapina p.ex.)
 - Depletors de dopamina (tetrabenazina, não disponível no Brasil)
 - Antagonistas de receptores NMDA (amantadina)

Tratamento

- Depressão (antidepressivos clássicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, inibidores duais)
- Ansiedade/irritabilidade (benzodiazepínicos)
- Agressividade (neurolépticos e benzodiazepínicos)
- Demência (parca evidência científica para uso de memantina)

Suporte

- Fisioterapia
- Fonoaudiologia
- Terapia ocupacional
- Orientação nutricional
- Psicoterapia familiar