

## **DOENÇA DE HUNTINGTON JUVENIL: REVISÃO DE LITERATURA**

*Victor Fellipe Bispo Macedo*

*Mariana Reis Prado*

*Alana Madeiro de Melo Barboza*

*Haiana Madeiro de Melo Barboza*

**Resumo:** Milhões de pessoas no mundo são acometidas por doenças neurodegenerativas, que cursam com disfunção e posterior morte de neurônios no sistema nervoso central e no periférico. Apesar de comumente se expressarem em idades avançadas, algumas têm forma atípica e de início na infância, sendo subdiagnosticadas. Nesse grupo, está a Doença de Huntington Juvenil, uma forma rara, precoce e grave da forma adulta. Esse trabalho objetiva esclarecer pontos acerca da Doença de Huntington Juvenil, expandir o conhecimento sobre essa patologia e aumentar o número de diagnósticos. Para tanto, realizou-se levantamento bibliográfico nas bases de dados pubmed, Elsevier, *The Lancet Neurology* e *Jama Neurology*, utilizando o descritor “*Juvenile Huntington Disease*”. Foi feita a leitura dos resumos, considerando apenas as produções com foco na doença de Huntington, realizando a análise interpretativa dos dados encontrados. Essa é uma doença com prevalência pouco conhecida, estimando-se que corresponda a cerca de 6 -10% de todos os casos de Doença de Huntington no mundo. Os artigos evidenciaram que a doença se caracteriza pelo aumento no número de repetições do códon CAG no gene 4p16.3 no cromossomo 4, resultando na produção de uma proteína mutante que eleva o índice apoptótico neuronal sobretudo no cortex cerebral. Assim, ela não se expressa comumente com o quadro coreiforme clássico, mas com sintomas atípicos, como sintomas extrapiramidais, crises epiléticas e déficit cognitivo. O diagnóstico pode ser realizado através do quadro clínico somado à história familiar positiva para a doença ou pela demonstração genética de pelo menos 40 repetições do códon CAG no gene da Huntingtina. Sem tratamento específico disponível, o manejo visa o controle dos sintomas para uma melhor qualidade de vida. Assim, percebe-se que ainda há um grande campo de pesquisa acerca da doença, sendo necessários novos estudos para frear o processo neurodegenerativo e garantir maior sobrevida para esses indivíduos.

**Palavras-chave:** Doença de Huntington Juvenil. Neurologia. Revisão de literature.

**Abstract:** Millions of people worldwide are acomitted by neurodegenerative diseases, that evolve with disfunction and posterior neuronal death at central nervous system and peripheral. Although they are commonly expressed in advanced ages, some are atypical and early in childhood, being underdiagnosed. In this groud, is the Juvenile Huntington Disease, a rare form, early and severe of the adult one. This research aims to clarify aspects of Juvenile Huntington Disease, expand the knowledge about this pathology and increase the diagnosis. For this, carried out bibliographic survey at pubmed, Elsevir, *The Lancet neurology and Jama neurology* database, using the descriptor “*Juvenile Huntington Disease*”. Secund was read abstracs, considering only the researchs about Huntington disease, peforming the interpretative analysis of the data. This is a disease with little known prevalence, which is estimated to correspond to 6-10% of all Huntington Disease cases worldwide. The articles showed that the disease is characterized by increase of the códon CAG repetitions at the gene 4p16.3 at cromossome 4, which results at the production of a mutante protein that increase the neuron apopitotic index especially athe brain córtex. Thus, it is not commonly expressed by classic choreiform apresentation, but with atypical symptoms, like extrapyramidal symptoms, epileptic seizures and cognitive déficit. The diagnosis can be done by clinical condition added to positive familiar history of the disease or by genetic demonstration of at least 40 repetitions of codon CAG at the Huntigtina gene. Without specific treatment available, manegement aims to control de symptoms for a better quality of life. Thus, it is noticed that still a large field of reaserch about the disease, been necessary new researchs to control the neurodegenerative process and ensure a greater survival of theses patients.

**Keywords:** Juvenile Huntington Disease. Neurology. Literature review.

## 1 INTRODUÇÃO

Milhões de pessoas ao redor do mundo são acometidas pelas chamadas doenças neurodegenerativas, um grupo de patologias que cursam com disfunção e posterior morte de neurônios tanto no sistema nervoso central como no periférico. Inclui-se nesse grupo de patologias a Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Doença de Huntington, Esclerose Lateral Amiotrófica, dentre outras (GLITER; DHILLON; SHORTER, 2017)

Ainda sem tratamento curativo, essas doenças têm caráter progressivo e geram limitações físicas e intelectuais que impactam significativamente na vida das pessoas acometidas e seus familiares.

Apesar de comumente se expressarem em pessoas de idade mais avançada, algumas formas atípicas têm seu início ainda na infância e, por isso, ainda são subdiagnosticadas (GLITER; DHILLON; SHORTER, 2017). Nesse grupo está a Doença de Huntington Juvenil, uma forma rara, precoce e grave da sua forma adulta.

Esse trabalho tem por objetivo esclarecer pontos importantes acerca da Doença de Huntington Juvenil e, assim, expandir o conhecimento sobre essa patologia e permitir um maior índice de diagnósticos.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

A Doença de Huntington Juvenil (DHJ) é um subtipo raro e precoce da Doença de Huntington, uma doença neurodegenerativa, de transmissão autossômica dominante, originalmente descrita em 1872 por George Huntington (MOLÓN; SÁEZ; ALCOCER, 2010; ROSS, 2010).

Ela tem início nas duas primeiras décadas de vida e tende a ser um quadro com progressão mais rápida e intensa que a forma adulta, sendo considerado um quadro mais grave (MOLÓN; SÁEZ; ALCOCER, 2010).

Assim, a DHJ tem um importante impacto físico e cognitivo. Esses indivíduos evoluem com um quadro de dependência cada vez maior de terceiros e evoluem para óbito num período em torno de 14 a 20 anos de doença (MOLÓN; SÁEZ; ALCOCER, 2010; ROSS, 2010; FUSILLI et al, 2018).

## **3 METODOLOGIA**

Com o objetivo de realizar uma revisão da literatura acerca do tema, foi feita inicialmente, uma etapa de exploração por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados pubmed e Elsevier, assim como nos bancos de dados das revistas *The Lancet Neurology* e *Jama Neurology*, utilizando o descritor “*Juvenile Huntington Disease*”.

Em seguida, na etapa de refinamento, um movimento de qualificação da amostra através de critérios que garantem a homogeneidade dos documentos (BARDIN, 2011), foi realizada a leitura dos resumos, sendo consideradas apenas as produções em que o foco

fosse o estudo sobre a Doença de Huntington Juvenil. Buscou-se, então, iniciar a etapa descritiva, analisando interpretativamente os dados encontrados.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A DHJ é uma doença com prevalência ainda pouco conhecida, estimando-se que corresponda a cerca de 6 a 10% de todos os casos de Doença de Huntington no mundo (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; DOUGLAS et al, 2013; ROSS, 2010; QUARRELL et al, 2012). Além disso, estima-se que 70 a 80% dos casos são de transmissão paterna (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; RUOCCO et al, 2006; ROSS, 2010; QUARRELL et al, 2012; DIJK et al, 1986).

Essa herança corresponde a um aumento no número de repetições de códon CAG no gene 4p16.3 no cromossomo 4 (ROSS, 2010; GEEVASINGA et al, 2006), o chamado gene de Huntingtina (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; DOUGLAS et al, 2013; GEEVASINGA et al, 2006). Estudos evidenciam que indivíduos com a forma juvenil apresentam um número de repetições superior a 60 (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; DOUGLAS et al, 2013; GEEVASINGA et al, 2006), podendo chegar a 250 (RUOCCO et al, 2006).

Esse padrão de repetição codifica a proteína mutante Huntingtina. Em associação a outros fatores, essa proteína tende elevar o índice de apoptose neuronal ao se acumular no citoplasma e núcleo de neurônios, sobretudo os de atividade dopaminérgica. Na forma juvenil, essa perda neuronal acomete muito mais o cortex cerebral que o núcleo estriado, porém apresenta um padrão de degeneração mais difusa que a forma adulta (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; ROSS, 2010; GEEVASINGA et al, 2006).

Esse acometimento mais proeminente sobre o córtex cerebral justifica o fato de que os primeiros sinais da DHJ são déficits cognitivos (FUSILLI et al, 2018). Além disso, o acometimento do núcleo estriado ocorre sobretudo sobre os receptores de dopamina, reduzindo sua densidade. Com isso, o núcleo estriado não sofre a ação inibitória da atividade dopaminérgica e passa a agir limitando a atividade do córtex pré-motor, que já

tem seu funcionamento prejudicado pela degeneração cortical (GIL-MOHAPEL; REGO, 2011).

Por isso, esses pacientes não se expressam clinicamente com o quadro coreiforme clássico. Em seu lugar, há a proeminência de sintomas atípicos, como sintomas extrapiramidais, crises epiléticas e déficit cognitivo. Em cerca de 31% dos casos, esses pacientes abrem o quadro com alterações comportamentais e de transtorno de aprendizado, que se expressam como desempenho escolar prejudicado (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; RUOCCO et al, 2006; DOUGLAS et al, 2013; ROSS, 2010; QUARRELL et al, 2012).

A precocidade, agressividade e velocidade da progressão desse quadro parecem ser maiores quanto maior o número de repetições do códon CAG (FUSILLI et al, 2018; STOUT, 2018), por aumentar a instabilidade alélica. Com isso, há uma perspectiva que esse aspecto possa ser utilizado como um preditor de gravidade da doença (FUSILLI et al, 2018).

O diagnóstico pode ser realizado através de um quadro clínico suspeito em paciente com história familiar positiva para Doença de Huntington (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; ROSS, 2010). Em situações que essa relação não pode ser feita, lança-se mão do exame padrão-ouro, a demonstração genética de pelo menos 40 repetições do códon CAG no gene da Huntingtina (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; ROSS, 2018). Esse método genético permite inclusive o diagnóstico no período pré-natal, através de amostras do vilo coriônico (entre 10-12 semanas de gestação) ou por amniocentese (15-17 semanas de gestação) (ROSS, 2010).

Durante muitos anos, foi estudada a possibilidade de utilização de exames imagem para diagnóstico. Porém, os achados são pouco específicos da Doença de Huntington, sendo os principais a atrofia de caudado e putâmen ou, mais comumente na DHJ, atrofia cerebral difusa (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; GEEVASINGA et al, 2006).

Como ainda não há tratamento específico para nenhuma forma da Doença de Huntington (MOLÓN; SÁEZ; ALCO CER, 2010; ROSS, 2010; FUSILLI et al, 2018), o manejo realizado visa o controle dos sintomas e uma melhor qualidade de vida para esses

pacientes. Isso é realizado, sobretudo, com medicamentos dopaminérgicos, terapia ocupacional, fisioterapia, psicoterapia e suporte social (MOLÓN; SÁEZ; ALCOCER, 2010; ROSS, 2010), que serão escolhidos com base na expertise do médico e das limitações de atividades diárias impostas pela doença (ROSS, 2010).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Assim, percebe-se que ainda há um grande campo de pesquisa acerca da DHJ, sendo necessários novos estudos que possibilitem frear o processo neurodegenerativo e garantir uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos.

Afirma-se, então, a importância da revisão de literatura realizada, pois esse tipo de pesquisa possibilita atualização por meio dos estudos teóricos analisados, podendo ter consequências positivas na criação de condições para a intervenção e na prática profissional.

## **REFERÊNCIAS**

BARDIN, L. Análise de Conteúdo. Porto Alegre: Edições 70, 2011.

MOLÓN, L. R.; SÁEZ, R. M. Y.; ALCOCER, M. I. L. I. Juvenile Huntington's disease: a case report and literature review. **Actas Esp Psiquiatr.** v.38, n.5, p. 285-294, 2010. Disponível em < <https://www.actapsiquiatria.es/repositorio/11/67/ENG/11-67-ENG-285-294-946001.pdf>>, acesso em: 20 Out 2018.

RUOCCO, HH et al. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** V. 64, n. 1, p. 5-9, Mar, 2006. Disponível em < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2006000100002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2006000100002)>, acesso em: 20 Out. 2018.

DOUGLAS, I et al. Juvenile Huntington's disease: a population-based study using the General Practice Research Database. **BMJ Open.** V. 3, p. 1-4. Apr, 2013. Disponível em < <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/3/4/e002085.full.pdf>>, acesso em: 20 Out. 2018.

ROSS, RAC. Huntington's disease: a clinical review. **Orphanet Journal of rare Diseases**. V.5, n. 40, p. 1-8, 2010. Disponível em <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022767/pdf/1750-1172-5-40.pdf>>, acesso em: 20 Out. 2018.

QUARRELL, O et al. The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease: A Review of the Literature and Meta-Analysis. **PLoS currents**. V. 4, Jul. 2012. Disponível em <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426104/>>, acesso em: 20 Out. 2018.

DIJK, JGV et al. Juvenile Huntington disease. **Human Genetics**. V. 73, p. 235-239, Jul 1986. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00401235>>, acesso em: 20 Out. 2018.

GEEVASINGA, N et al. Juvenile Huntington disease. **Journal of Paediatrics and Child Health**. V. 42, p. 552-554, 2006. Disponível em <  
[https://www.researchgate.net/profile/Nimeshan\\_Geevasinga/publication/6861827\\_Juvenile\\_Huntington\\_disease/links/5a0b8e890f7e9b0cc0256afd/Juvenile-Huntington-disease.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Nimeshan_Geevasinga/publication/6861827_Juvenile_Huntington_disease/links/5a0b8e890f7e9b0cc0256afd/Juvenile-Huntington-disease.pdf)>, acesso em: 20 Out. 2018.

FUSILLI, C. et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. **The Lancet Neurology**. V. 17, p. 986-993. Disponível em: <  
[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30294-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30294-1/fulltext)>, acesso em: 20 Out. 2018.

STOUT, J. C. Juvenile Huntington's disease: Left behind? **The Lancet Neurology**. V. 17, p. 932-933. Disponível em < [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422\(18\)30334-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laneur/PIIS1474-4422(18)30334-X.pdf)>, acesso em: 20 Out. 2018.

GITLER, A. D.; DHILLON, P.; SHORTER, J. Neurodegenerative Disease: Models, Mechanisms and a new hope. **Dis Model Mech**. V. 10, N. 5. P. 499-502, 2017. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5451177/>>, acesso em: 21 Out. 2018. (GITLER et al, 2017)

GIL-MOHAPEL, JM; REGO, AC. Doença de Huntington: Uma Revisão dos Aspectos Fisiopatológicos. **Rev Neurocienc**. V. 19, N.4, P. 724-734, 2011. Disponível em <  
<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1904/revisao%2019%2004/595%20revisao.pdf>>, acesso em: 20 Out. 2018.