

Doença de Huntington

(Mutação HD)

Autoss mica Dominante

Fundamentos

- Expansão de repeti o de trincas
- Muta o de ganho de fun o
- Antecipa o específica de sexo
- Expressividade variável
- Penetrância reduzida
- Informa o pr -sintomática

Principais Características Fenotípicas

- Idade de início: da infância adiantada até a vida adulta avançada
- Anomalias de movimento
- Anomalias cognitivas
- Anomalias psiquiátricas

História e Achados Físicos

M P, um homem de 45 anos de idade, apresentou-se inicialmente com um declínio de memória e concentra o.   medida que sua fun o intelectual se deteriorou durante o ano seguinte, ele desenvolveu movimentos involuntários nos dedos e artelhos, bem como distor es faciais. Ele estava ciente de sua condi o e ficou deprimido. Ele havia sido saudável antes e não tinha uma história de nenhum parente afetado de modo semelhante. Seus genitores haviam morrido na década dos 40 anos em um acidente de automóvel. M P tinha uma filha saudável. Após uma extensa avalia o, o neurologista diagnosticou a condi o de M P. como doença de Huntington (HD). O diagnóstico de HD foi confirmado por uma análise de DNA que mostrou 43 repeti es CAG em um de seus alelos *HD* (normal, < 26). Os testes pré-sintomáticos na filha de M P. mostraram que ela também tinha herdado o alelo mutante de *HD* (Fig. C.11). Ambos receberam ampla informa o

Bases

Etiologia da Doença

A HD   um distúrbio neurodegenerativo progressivo autoss mico dominante pan-étnico, que   causado por muta es no gene *HD* (ver Cap. 12). A prevalência da HD varia de 3 a 7 por 100.000 entre os europeus ocidentais até 0,1 a 0,38 por 100.000 entre os japoneses. Esta varia o na prevalência reflete a varia o na distribui o de alelos *HD* e haplótipos que estão predispostos   muta o.

Patogenia

O produto do gene *HD*, a huntingtina,   ubiq amente expresso. A fun o da huntingtina permanece desconhecida.

As muta es causadoras de doença em *HD* em geral resultam de uma expansão de uma seq ncia repetida CAG codificante de poliglutamina no exon 1. Os alelos normais de *HD* têm de 10 a 26 repeti es CAG, enquanto os alelos mutantes têm mais de 36 repeti es (ver Cap. 12). Aproximadamente 3% dos pacientes desenvolvem HD como resultado de uma nova expansão da repeti o CAG, enquanto 97% herdam um alelo mutante de *HD* de um genitor não-afetado. Novos mutantes de *HD* surgem da expansão de uma pr -muta o (de 27 a 35 repeti es CAG) para uma muta o total. Até agora, todos os pacientes relatados herdaram a nova muta o total de seu pai.

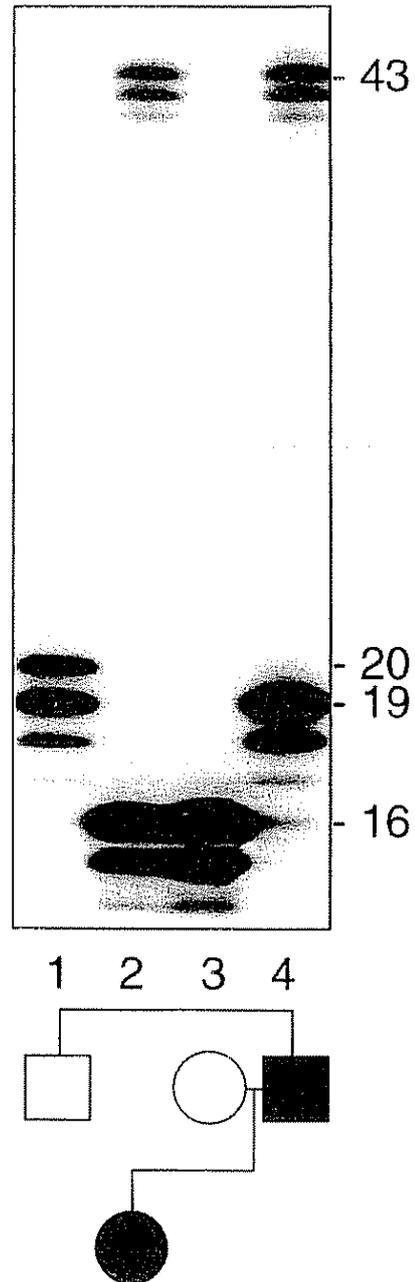


Fig. C.11 Segrega o de uma muta o g nica *HD* em uma família com HD. Foto de uma transferência de Southern dos produtos de uma rea o em cadeia da polimerase obtidos por amplifica o das repeti es CAG no exon 1 do gene *HD*. Observe que o pai afetado e a filha têm ambos um alelo com uma muta o total (43 repeti es CAG) e um alelo normal (19 e 16 repeti es, respectivamente). A mãe da filha não-afetada e seu tio paterno não-afetado têm alelos *HD* com um número normal de repeti es CAG (Cortesia de M. R. Hayden, University of British Columbia, Vancouver, Canada.)

A expansão do trecho de poliglutaminas da HD parece conferir um ganho de função deletério. Além da atrofia grave e difusa do neocórtex, que é o marco da HD, a expressão da huntingtina mutante causa disfunção neuronal, atrofia cerebral generalizada, mudanças nos níveis de neuroreceptores e acúmulo de agregados neuronais e citoplasmáticos. Finalmente, a expressão da huntingtina mutante leva à morte neuronal. Entretanto, os estudos de modelos murinos sugerem que os sintomas clínicos e a disfunção neuronal precedem o desenvolvimento de agregados intracelulares e a morte neuronal. Além disso, os estudos em camundongos sugerem que a expressão do trecho expandido de poliglutaminas é não só necessária como suficiente para a indução de um fenótipo similar à HD. Compatível com esta observação, o desligamento da expressão do trecho expandido de poliglutaminas em camundongos que apresentam um fenótipo similar à HD resulta na resolução de muitas características da HD. O mecanismo pelo qual a expressão desta expansão de poliglutaminas causa HD ainda não está claro.

Fenótipo e História Natural

A idade do paciente no início da doença é inversamente proporcional ao número de repetições CAG de HD. Os pacientes com doença de início na vida adulta têm de 40 a 55 repetições, enquanto aqueles com doença de início juvenil em geral têm mais de 60 repetições. Os pacientes com 36 a 41 repetições CAG de HD apresentam penetrância reduzida. Isto é, eles podem ou não desenvolver HD durante a vida. Além da relação com a idade de início, o número de repetições não está correlacionado a outras características da HD.

A instabilidade no número de repetições CAG dentro dos alelos mutantes de HD em geral resulta na antecipação, isto é, idades de início progressivamente mais jovens com gerações sucessivas. Uma vez que o número de repetições CAG é de 36 ou mais, o tamanho da repetição CAG em geral se expande durante a transmissão paterna. As expansões durante a transmissão materna são menos frequentes e mais curtas que as expansões durante a transmissão paterna. Como o tamanho da repetição CAG é inversamente correlacionado à idade de início, as pessoas que herdam uma mutação por parte do pai têm um risco aumentado de desenvolver a doença de início mais cedo. Aproximadamente 80% dos pacientes juvenis herdam o gene HD mutante do pai.

Cerca de um terço dos pacientes apresenta anomalias psiquiátricas. Dois terços se apresentam com uma combinação de perturbações cognitivas e motoras. A idade média de apresentação nos pacientes é de 35 a 44 anos. Entretanto, cerca de um quarto dos pacientes desenvolve HD após os 50 anos e um décimo, antes dos 20 anos (ver Cap. 12). A sobrevida média após o diagnóstico é de 15 a 18 anos, e a média de idade na morte é de 54 a 55 anos.

A HD é caracterizada por progressivas anomalias motoras, cognitivas e psiquiátricas. As perturbações motoras envolvem tanto os movimentos voluntários quanto os involuntários. Inicialmente, estes movimentos interferem pouco nas atividades diárias, mas em geral tornam-se incapacitantes à medida que a HD progride. A coreia, que está presente em mais de 90% dos pacientes, é o movimento involuntário mais comum e caracteriza-se por contorções não-periódicas e não-repetitivas que não podem ser suprimidas voluntariamente. As anomalias cognitivas começam cedo no curso da doença e afetam todos os aspectos da cognição. A linguagem em geral é afetada mais tarde que as outras funções cognitivas. Os distúrbios comportamentais, que em geral se desenvolvem mais tarde no curso da doença, incluem desinibição social, agressão, explosões temperamentais, apatia, desvio sexual e aumento de apetite. As manifestações psiquiátricas, que podem se desenvolver a qualquer momento do curso da doença, incluem mudanças de personalidade, psicose afetiva e esquizofrenia.

Nos estágios finais da HD, os pacientes em geral desenvolvem graves prejuízos motores, que os tornam totalmente dependentes dos outros. Eles também apresentam perda de peso, distúrbios do sono, incontinência e mutismo. Seus distúrbios comportamentais diminuem à medida que a doença avança.

Tratamento

Atualmente, não está disponível nenhum tratamento curativo para a HD. A terapia enfoca o cuidado de apoio, bem como o tratamento farmacológico dos problemas comportamentais e neurológicos.

Risco de Herança

Cada filho de um paciente com HD tem um risco de 50% de herdar um alelo HD mutante. Exceto para os alelos com penetrância incompleta (de 36 a 41 repetições CAG), todos os filhos que herdam o alelo mutante de HD desenvolverão HD se tiverem um tempo de vida normal.

Os filhos de pais com pré-mutações têm um risco empírico de aproximadamente 3% de herdar um alelo de HD no qual a pré-mutação se expandiu para uma mutação total. Entretanto, nem todos os homens portadores de uma pré-mutação têm a mesma probabilidade de transmitir uma mutação total.

Os testes pré-sintomáticos e pré-natais estão disponíveis por meio da análise do número de repetições CAG dentro do exon 1 do gene HD. Os testes pré-sintomáticos e pré-natais são uma forma preditiva de teste e são mais bem interpretados após a confirmação de uma expansão CAG em um membro familiar afetado.

Questões para Discussão em Pequenos Grupos

1. Os pacientes com mutações heterozigotas e homozigotas de HD têm expressão clínica similar de HD, enquanto as pessoas com deleções de um alelo HD no cromossomo 4p têm um fenótipo normal. Como isto pode ser explicado?
2. Alguns estudos sugerem que um pai com uma pré-mutação e um filho afetado tem um risco mais alto de transmitir uma mutação total que um pai com uma pré-mutação e nenhum filho afetado. Discuta os mecanismos possíveis para esta predisposição em transmitir as mutações HD.
3. A expansão de pré-mutações de HD para mutações totais ocorre pela linhagem germinativa masculina, enquanto a expansão das pré-mutações de FMR1 (síndrome do X frágil) para mutações totais ocorre pela linhagem germinativa feminina. Discuta os possíveis mecanismos para as predileções de sexo na transmissão da doença.
4. Por consenso internacional, as crianças em risco e assintomáticas não são testadas para mutações HD, pois o teste não permite que a criança escolha saber ou não, o teste resulta na exposição da criança a uma estigmatização familiar e social e os resultados do teste podem afetar as decisões educacionais e de carreira. Quando seria apropriado testar as crianças assintomáticas em risco? Que avanços na medicina são necessários para fazer com que os testes de todas as crianças em risco sejam aceitáveis? (Considere o raciocínio subjacente à triagem neonatal.)

Referências

GeneClinics
<http://www.geneclinics.org/>