

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI  
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS – CSHNB**

**TEREZINHA MARIA RODRIGUES**

**RELATO DE CASO DE UMA FAMÍLIA COM SUSPEITA DE DOENÇA DE  
HUNTINGTON**

**Picos  
2017**

TEREZINHA MARIA RODRIGUES

RELATO DE CASO DE UMA FAMÍLIA COM SUSPEITA DE DOENÇA DE  
HUNTINGTON

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito para obtenção do título de graduada em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Dr. Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva.

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí**  
**Biblioteca José Albano de Macêdo**

**R696r** Rodrigues, Terezinha Maria.

Relato de caso de uma família com suspeita de doença de Huntington / Terezinha Maria Rodrigues.– 2017.

CD-ROM : il.; 4 ¾ pol. (26 f.)

Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Piauí, Picos, 2017.

Orientador(A): Prof. Dr. Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva

1. Gene *IT15*. 2. Coreia de Huntigton. 3. Heredograma. I. Título.

**CDD 616.042**

TEREZINHA MARIA RODRIGUES

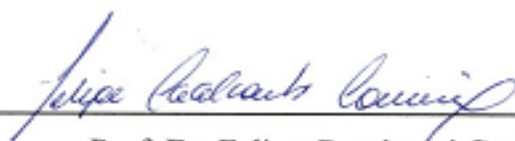
RELATO DE CASO DE UMA FAMÍLIA COM SUSPEITA DE DOENÇA DE HUNTINGTON

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito para obtenção do título de graduada em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Dr. Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva.

Aprovado em 26/02/2017

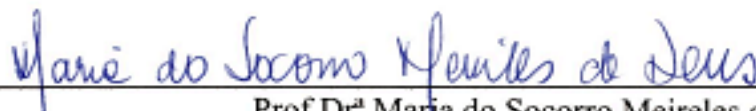
**BANCA EXAMINADORA:**



Prof. Dr. Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva  
Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros



Prof. Dr. Leonardo Henrique Guedes de Moraes Lima  
Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros



Prof. Dr<sup>a</sup> Maria do Socorro Meireles de Deus  
Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros

Dedico este trabalho à minha família, especialmente à minha filha Aléxia e à minha irmã Helena, pelo apoio, incentivo e compreensão em todos os momentos.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela vida e pelas oportunidades!

À minha família, especialmente à minha filha (Aléxia Rodrigues Lavor Norões) e à minha irmã (Maria Helena Rodrigues) pela dedicação, apoio e pelos conselhos durante esses anos de graduação.

Ao meu orientador Dr. Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva pelo incentivo, empenho e paciência na realização deste trabalho.

Ao meu amigo Natanael Silva, que deu início ao projeto, por todo o apoio necessário para dar continuidade a essa pesquisa.

E a todos que auxiliaram de alguma forma na realização deste trabalho.

Muito obrigada!!!

Algo só é impossível até que alguém  
duvide e acabe provando o contrário.

*Albert Einstein*

## RESUMO

A Doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa, progressiva, autossômica dominante do Sistema Nervoso Central causada pela expansão das repetições CAG no gene *IT15*, e caracterizada por movimentos coreáticos, déficit cognitivo e alterações psiquiátricas. Estes sintomas juntamente com um histórico familiar são os critérios utilizados para a realização do diagnóstico clínico. O presente trabalho objetivou caracterizar uma família suspeita para a Doença de Huntington bem como construir o seu heredograma identificando os membros afetados e suspeitos. Informações sobre a família foram coletadas a partir do relato de uma mulher de 46 anos pertencente à família. O heredograma foi construído abrangendo 7 homens e 10 mulheres de quatro gerações. O avô, a mãe, duas tias, um tio e dois primos da paciente afetada morreram como os sintomas da doença. A caracterização da família mostrou uma sintomatologia compatível com a Doença de Huntington e o heredograma mostrou claramente um histórico familiar positivo para a suposta doença. É recomendável à família a realização de exames clínicos e um teste genético confirmatório para que se possa obter um diagnóstico preciso da enfermidade, contribuindo para uma melhoria da qualidade de vida e para um futuro planejamento familiar.

**Palavras-chave:** Gene *IT15*. Sintomas. Coreia de Huntington. Heredograma



## ABSTRACT

Huntington Disease (HD) is a dominant, autosomal, progressive, neurodegenerative disorder of the Central Nervous System caused by the expansion of the CAG repeats in the *IT15* gene, and characterized by choreatic movements, cognitive deficit and psychiatric disturbances. These symptoms together with a family history are the criteria used to perform the clinical diagnosis. The present work aimed to characterize a family suspected for Huntington's Disease as well as to construct its pedigree to identify the affected and suspect members. Family information was collected from the report of a 46-year-old woman of the family. The pedigree was constructed comprising 7 men and 10 women from four generations. The grandfather, the mother, two aunts, an uncle and two cousins of the affected patient died with the symptoms of the disease. The family characterization showed a symptomatology compatible with Huntington's Disease and the pedigree clearly showed a positive family history for the suspected disease. It is recommended clinical exams and a confirmatory genetic testing to obtain an accurate diagnosis of the disease contributing to an improvement in the quality of life and to a future family planning.

**Keywords:** *IT15* gene. Symptoms. Huntington's Chorea. Pedigree

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 A DOENÇA DE HUNTINGTON (DH).....	12
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.3 BASES GENÉTICAS DA DOENÇA DE HUNTINGTON.....	13
2.4 MECANISMO PATOGÊNICO .....	13
2.5 SINTOMAS .....	14
2.6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO .....	15
2.7 DIAGNÓSTICO MOLECULAR .....	15
2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	16
2.9 ACONSELHAMENTO GENÉTICO .....	17
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	19
5 CONCLUSÕES .....	22
REFERÊNCIAS .....	23

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH), também conhecida como Coreia de Huntington, é uma desordem neurodegenerativa autossômica dominante do Sistema Nervoso Central causada a partir de uma expansão da repetição do trinucleotídeo CAG (Citosina, Adenina, Guanina) no gene *IT15* (Interesting Transcript 15), que se localiza no cromossomo 4 e codifica a proteína Huntingtina (Htt). A doença afeta cerca de 1 em 10.000 indivíduos da população em geral, apresentando como sintomas básicos movimentos involuntários (coreia) e distúrbios psiquiátricos e comportamentais (THE HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993).

A mutação na região codificadora do gene em questão leva à formação da proteína Huntingtina mutada (mHtt) que, neste estado, possui função tóxica para alguns grupos celulares do Sistema Nervoso Central. Isto se deve à presença de uma cauda de poliglutaminas resultante da expansão da trinca CAG, que codifica o aminoácido glutamina. Embora as funções da mHtt não estejam ainda bem esclarecidas, já se conhece alguns de seus mecanismos pelos quais ocorre a degeneração neuronal, entre eles, formação de agregados proteicos, anomalia na interação proteína/proteína, alteração da expressão gênica, desregulação dos sistemas celulares lisossomais de autofagia e ubiquitina-proteossômico, disfunção mitocondrial e apoptose (JANUÁRIO, 2011).

De acordo com o ACMG/ASHG Huntington Disease Genetic Testing Working Group (1998) há 4 categorias de alelos do gene *IT15*, conforme a quantidade de repetições CAG presentes nesse mesmo gene. A primeira é o alelo normal ( $\leq 26$  repetições), gerando um fenótipo normal; a segunda é o alelo intermediário (27-35 repetições), apresentando fenótipo normal, porém sujeito a modificações durante a meiose, principalmente na espermatogênese, processo mais suscetível à expansões das repetições CAG; a terceira é o alelo DH com penetrância reduzida, (36-39 repetições), podendo apresentar ou não fenótipo para a DH; e a quarta é o alelo DH com penetrância completa, apresentando fenótipo para DH ( $\geq 40$  repetições).

De acordo com Tabrizi et al. (2009), os sintomas da doença, juntamente com um histórico familiar positivo de DH, são os critérios utilizados para a realização do diagnóstico clínico, sendo a coreia o principal sinal da doença. No entanto, existem diversas outras síndromes relacionadas, como por exemplo, HDL1, HDL2 (Huntington Disease-Like) e SCA (Spinocerebellar Ataxia), que apresentam fenótipo idêntico ao da Doença de Huntington, porém

com mutações em outros genes, dificultando tal diagnóstico (SCHNEIDER; WALKER; BHATIA, 2007).

Atualmente, a possibilidade de pesquisa da alteração genética no gene da proteína huntingtina permite confirmar analiticamente a doença. O estudo genético possibilita também um melhor aconselhamento genético, quer a indivíduos portadores/doentes em fase pré-concepcional quer a indivíduos em risco de serem portadores. Atualmente, é possível prevenir a transmissão da doença para a descendência, quer através do diagnóstico pré-natal quer por diagnóstico genético pré-implantação de embriões, durante a reprodução medicamente assistida (CUNHA; LOPES, 2016).

A sintomatologia clínica constitui um dos primeiros passos do diagnóstico das patologias que cursam com movimentos involuntários anormais como é o caso da Doença de Huntington (CUNHA; LOPES, 2016). Neste sentido, a presente pesquisa fornece informações sobre a sintomas da Doença de Huntington ao analisar uma família suspeita para esta enfermidade podendo auxiliar na realização de futuros testes genéticos e garantindo um diagnóstico mais eficaz a partir do histórico familiar. Dessa forma, com este trabalho objetivamos caracterizar uma família suspeita para a Doença de Huntington bem como construir o seu heredograma identificando os diversos membros afetados e suspeitos.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 A DOENÇA DE HUNTINGTON (DH)**

A doença de Huntington, ou Coreia de Huntington, é assim denominada em homenagem ao médico norte-americano George Huntington, após uma descrição do distúrbio em 1872. O termo “coreia” deriva do grego e significa “dança”, sendo utilizado para caracterizar os movimentos involuntários presentes nos pacientes portadores da síndrome, semelhantes aos passos de uma dança (CHEMALE et al., 2000).

Muito tempo após a descrição da doença por George Huntington, quando as leis de Mendel já haviam sido estabelecidas e já havia ocorrido a elucidação da molécula de DNA por Watson Crick (JANUÁRIO, 2011), houve a localização do gene responsável pela síndrome no braço curto do cromossomo 4p16.3 (GUSELA et al., 1983). Passados dez anos dessa importante descoberta, o Huntington’s Disease Collaborative Research Group (1993) isolou o gene e identificou a mutação causadora da DH.

### **2.2 EPIDEMIOLOGIA**

A doença possui uma prevalência global de 5-10 casos a cada 100 000 pessoas, variando em função da área geográfica, etnias, e padrões de migração. A Europa ocidental, juntamente com a América do Norte e Austrália, possui uma prevalência maior que 5 casos a cada 100 000 indivíduos. Em contrapartida o leste asiático, especialmente Japão e China, possui valores mínimos entre 0,1-0,5:100 000. A incidência nas populações europeias é bastante alta em relação às populações asiáticas (WARBY et al., 2011). No Brasil, não há dados que possibilitem determinar a prevalência da DH (BARSOTTINI, 2007).

Apesar de cada região possuir suas prevalência e incidência da doença, alguns locais específicos dentro dessas regiões apresentam uma prevalência média muito superior à encontrada normalmente. Um caso bem conhecido é o das populações isoladas na região do Lago Maracaibo na Venezuela, com uma incidência de 700 casos por 100 000 indivíduos da população (YOUNG et al., 1986). Estas circunstâncias ocorrem devido à presença da deriva genética por meio do efeito do fundador, que em casos como este consiste na migração de alguns portadores da doença para uma região de isolamento geográfico, de modo que grande

parte dos descendentes desses indivíduos afetados herdarão os alelos mutados (EVANS et al., 2013).

A doença é mais frequente nos indivíduos de raça branca e menos comum em outras populações, como nos japoneses e na África negra, por exemplo. Isto sugere que a mutação gênica responsável pela síndrome teria se espalhado para outras partes do mundo através da migração de colonos europeus (KREMER et al., 1994).

### **2.3 BASES GENÉTICAS DA DOENÇA DE HUNTINGTON**

A Coreia de Huntington é causada por um único gene, apresentando um padrão de herança monogênica. Além disso, é uma afecção que afeta ambos os sexos, masculino e feminino, em igual proporção. Por isto, consiste em um distúrbio autossômico. A DH é transmitida de pais para filhos sem saltar gerações e os indivíduos afetados devem obrigatoriamente possuir um genitor afetado. Indivíduos heterozigotos para a doença produzem metade dos descendentes afetados. Trata-se, portanto de uma doença com herança dominante. Quando as repetições CAG são  $\geq 40$ , o indivíduo desenvolve um fenótipo para DH, sendo a sua penetrância completa (THOMPSON; MCINNES; WILLARD, 2008).

A causa do distúrbio é uma expansão instável da repetição do trinucleotídeo CAG no éxon 1 do gene *IT15*. Este possui aproximadamente 200kb e é composto por 67 éxons, sendo responsável pela codificação da proteína Huntingtina que, por sua vez, consiste de 3136 aminoácidos e possui um peso molecular de 350 kD. O trinucleotídeo CAG corresponde ao aminoácido glutamina. Portanto, a expansão de repetições CAG no gene acarretará em uma cauda poliglutamínica na proteína formada, provocando a degeneração neuronal no Sistema Nervoso Central (POTTER; SPECTOR; PRIOR, 2004).

Considerando a associação genótipo/fenótipo na DH, há uma correlação inversa entre a quantidade de repetições CAG no gene *IT15* e a idade de início dos primeiros sintomas da doença, de modo que quanto maior for o número de repetições CAG (a partir 40 repetições) mais cedo aparecerão os seus primeiros sinais. Dessa forma, embora a idade média para o desenvolvimento da síndrome seja por volta de 40 a 50 anos, a quantidade de trincas CAG no gene é quem determina a idade em que a doença se desenvolverá (ANDRESEN et al., 2007).

### **2.4 MECANISMO PATOGENICO**

A proteína Huntingtina (Htt) se expressa em todos os tecidos corporais, porém em maior concentração no Sistema Nervoso, especialmente na área cerebral (CAVISTON et al., 2007). Embora não afete os demais tecidos corporais, a presença da cadeia poliglutamínica na proteína mutada causa a disfunção e morte neuronal, especialmente na região do córtex cerebral e no estriado. A degeneração dos neurônios nesses locais provavelmente está ligada à perda de algumas propriedades normais da proteína Htt ou a um ganho tóxico de função, ou ambos, embora as suas funções não sejam ainda bem conhecidas (DIGUET et al., 2009).

Para Bloch e Hayden (1990), a função tóxica da mHtt produz várias alterações celulares, ocasionando o surgimento da DH. A clivagem da proteína mutada promove a formação agregados proteicos resultando em corpos de inclusão, que por sua vez interferirão no transporte de vesículas no interior dos neurônios (ARRASATE; FINKBEINER, 2012). Há também alterações da expressão gênica e anomalias na interação proteína/proteína, de modo que a huntingtina mutada interage anormalmente com diversas outras proteínas, causando uma desregulação de outras vias intracelulares (GIL-MOHAPEL; REGO, 2011).

Um exemplo dessa interação anormal proteína-proteína ocorre entre os fragmentos de mHtt e proteínas dos sistemas celulares lisossomais de autofagia e ubiquitina-proteossômico, perturbando-os e gerando uma desregulação de suas estruturas e funções (BOWMAN et al., 2005). A mHtt pode provocar ainda disfunção mitocondrial, ligando-se à sua membrana e interferindo na cadeia respiratória através da alteração das funções das enzimas que atuam nesta via metabólica. Em consequência, há uma produção de radicais livres gerando o estresse oxidativo na célula (JANUÁRIO, 2011). Todas essas disfunções decorrentes de comportamentos anormais da huntingtina mutante são responsáveis pela morte dos neurônios (TAKAHASHI; KATADA; ONODERA, 2010).

## **2.5 SINTOMAS**

A doença é caracterizada clinicamente por movimentos coreáticos progressivos, perda cognitiva e alterações psiquiátricas (MARTELLI, 2014). A coreia atinge diversos grupos musculares e em estágios mais avançados, surgem outros sinais motores como distonia, isartria, ataxia, entre outros (ROOS, 2010).

Por outro lado, entre as alterações cognitivas, destacam-se demência com perda das habilidades de organização e planejamento, dificuldades na linguagem e déficit de atenção (PAULSEN et al., 2008). Essas alterações cognitivas podem surgir inicialmente ou mais tardiamente no curso da doença. Há também distúrbios psiquiátricos, dentre os quais Januário

(2011) destaca a depressão, a apatia, a ansiedade e a irritabilidade como os mais comuns, presentes em todos os estágios da afecção.

Os primeiros sintomas surgem por volta dos 40 a 50 anos e a afecção possui duração média de 10-20 anos levando inexoravelmente à morte. Porém, há pacientes que chegam a desenvolvê-la precocemente e nestes casos esta é denominada Doença de Huntington Juvenil (DHJ), ocorrendo quando o número de repetições CAG é bastante elevado. É importante ressaltar que os maiores números de trincas CAG são decorrentes da transmissão paterna, uma vez que há uma maior instabilidade meiótica na espermatogênese em relação à ovogênese (THE HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993).

## **2.6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

O diagnóstico clínico da DH é baseado nos seus três sintomas básicos – alterações motoras, declínio cognitivo e alterações psiquiátricas – e no histórico familiar detalhado (CHEMALE et al., 2000). No entanto, os exames de neuroimagem, como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) mostram alterações no volume cerebral e atrofia do núcleo caudado e do putâmem, apresentando grande relevância para um diagnóstico mais preciso e um tratamento mais adequado (ETCHEBEHERE et al., 1999).

## **2.7 DIAGNÓSTICO MOLECULAR**

Embora os sintomas supracitados sejam decisivos para determinar a presença da doença nos pacientes, não são tão eficazes, uma vez que estão presentes em outras enfermidades neurológicas. Por isto, há também um teste genético para confirmar o diagnóstico clínico. O teste é realizado através da análise das repetições CAG no gene, a partir da técnica PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para verificar se o paciente suspeito realmente possui o genótipo para a doença (XIMENES; TEIXEIRA, 2009). O teste consiste, portanto, em um diagnóstico molecular da doença, com alto grau de especificidade e precisão.

Além de ser indicado como teste confirmatório da DH, o diagnóstico molecular é utilizado também para testes pré-sintomáticos e pré-natais. O teste pré-sintomático é indicado para indivíduos que possuem riscos de desenvolver a doença. Caso o indivíduo possua o genótipo para DH, ele não é ainda portador da mesma, uma vez que os sinais se desenvolverão



posteriormente. Desta maneira, é possível fazer previsões futuras e um melhor planejamento familiar. É recomendado, portanto, que os indivíduos procurem um programa de aconselhamento genético antes da realização desse tipo de teste, visto que podem surgir consequências indesejadas futuramente (GASSER et al., 2003).

A International Huntington Association (IHA) e a World Federation of Neurology (WFN) elaboraram um “Guideline” com recomendações relativas à utilização do teste preditivo para a detecção de doença de Huntington. É um documento baseado nos princípios éticos do conhecimento e técnicas atuais de Genética molecular”. Entre as várias recomendações estabelecidas, estão as seguintes:

1. Os indivíduos interessados em fazer o teste genético receberão informações importantes e atualizadas para, a partir de então, darem o seu consentimento voluntário.
2. A escolha em fazer o teste deve ser única e exclusivamente do indivíduo interessado, sem influência de terceiros, sejam estes familiares ou não.
3. O paciente deve ser incentivado a procurar alguém para acompanhá-lo em todas as fases do teste: a fase do pré-teste, a realização do teste, a comunicação do resultado e a etapa pós-teste.
4. O teste e o aconselhamento devem ser realizados em unidades especializadas de aconselhamento genético que tenham domínio dos aspectos de Genética Molecular da Doença de Huntington, preferencialmente em Departamentos Universitários. Estes centros devem estabelecer estreita colaboração com organizações leigas do país.

Por outro lado, o diagnóstico pré-natal é realizado no embrião, quando um dos seus genitores possui o genótipo da DH, para verificar antecipadamente se a criança em desenvolvimento é portadora do genótipo para a doença. O procedimento consiste na análise do DNA de células coriônicas do embrião para determinar o número de trinucleotídeos CAG repetidos. Em caso positivo, a gravidez pode ser interrompida, porém a mãe não deve ser forçada a aceitar esta decisão. Neste sentido, a presença do aconselhamento genético é fundamental para a decisão a ser tomada após o resultado do teste (ROOS, 2010).

## **2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O diagnóstico da Doença de Huntington não é uma tarefa fácil, uma vez que há uma série de outras síndromes neurodegenerativas com sintomas idênticos ou muito semelhantes, sendo a “coreia” o sintoma comum a todas elas. Desta forma, um determinado indivíduo pode apresentar um fenótipo para a DH sem, no entanto, possuir a expansão da repetição CAG no

gene *IT15*. Neste sentido, o diagnóstico diferencial visa determinar, entre a vasta gama de doenças coreáticas, aquela presente em cada paciente afetado. Atualmente estão descritas várias fenocópias da DH, porém as mais comuns são as chamadas Huntington's Disease-Like (HDL1, HDL2, HDL3, HDL4) e as Ataxias Espinocerebelares, cada uma delas com uma mutação em um gene específico, sendo, portanto, coreias hereditárias (SCHNEIDER; WALKER; BHATIA, 2007).

Além das coreias hereditárias, há também outras síndromes coreáticas não hereditárias relacionadas à DH. Entre elas estão a coreia de Sydenham, com causa imunológica, e a coreia gravídica, com causas metabólicas ou endócrinas. Há também coreias causadas por efeitos de drogas (cocaína, neurolépticos, fenitoína) e por desordens sistêmicas (AIDS, Lúpus Eritematoso Sistêmico, hiperglicemia, tireotoxicose), entre outras causas (ROOS, 2010; GONÇALVES, 2013).

## **2.9 ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

De acordo com Fraser (1974), o Aconselhamento Genético consiste em um processo de comunicação que trata dos problemas humanos associados à ocorrência, ou o risco de ocorrência, de doenças genéticas em uma família. Esse processo envolve uma equipe de profissionais capacitados que fornecerão informações relevantes ao indivíduo ou sua família, auxiliando-os no entendimento da suposta doença bem como do seu diagnóstico. Além disso, esses indivíduos em risco serão também auxiliados, entre outros pontos, na avaliação de como a hereditariedade colabora para a doença e o risco desta ser transmitida para seus parentes.

No caso da Doença de Huntington, o aconselhamento genético tem papel fundamental no tocante ao diagnóstico molecular, que permite a confirmação ou predição da enfermidade. Um acompanhamento dos indivíduos submetidos a estes testes genéticos é útil para esclarecer o que é o teste e quais suas possíveis consequências (QUAID et al., 2008; LARSSON et al., 2006).

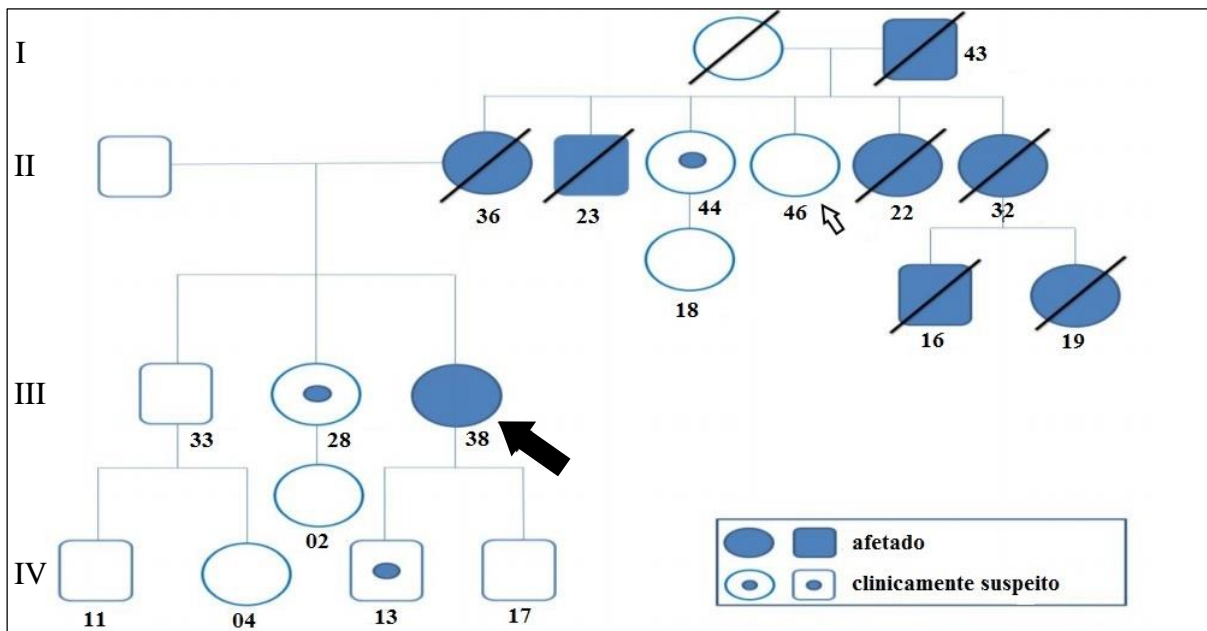
Em função da ausência de cura e das dificuldades no tratamento de muitas doenças genéticas, o aconselhamento genético deve ser realizado de acordo com os princípios da Ética. Desta maneira, alguns compromissos, baseados em tais princípios, foram assumidos na prática do aconselhamento genético, como “a neutralidade moral do aconselhador”, que não deve interferir moralmente na transmissão da informação genética; “a não-diretividade do aconselhamento”, isto é, o aconselhador não deve influenciar nas escolhas do indivíduo dando-lhe autonomia para tomar suas próprias decisões; e “a privacidade e confidencialidade da informação genética” (GUEDES; DINIZ, 2009).

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

A presente pesquisa foi realizada no período de março de 2016 a fevereiro de 2017. Informações sobre uma família residente na cidade de Picos-PI com suspeita de Doença de Huntington foram coletadas a partir do relato oral de uma mulher de 46 anos pertencente à família, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Entre os membros da família um indivíduo, do sexo feminino, apresentava sinais da doença, como movimentos coreáticos, alterações psicológicas, e declínio cognitivo. A partir das informações coletadas foi construído o heredograma da família para identificar os indivíduos afetados bem como os suspeitos para a suposta doença.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A família em questão com suspeita de Coreia de Huntington apresenta um membro com diversos sintomas para a doença conforme mostra o heredograma (Figura 1). Trata-se de uma mulher de 38 anos, casada, mãe de dois filhos, natural de Picos-PI, com movimentos coreáticos, déficit cognitivo com alterações na fala, estresse, agressividade e rigidez corporal. A paciente possui ainda dificuldades na marcha e para ingerir alimentos (probando III-3). Os primeiros sintomas apareceram cerca de 13 anos atrás, quando a paciente apresentava leves movimentos involuntários e incoordenação motora.



**Figura 1.** Heredograma da família suspeita para a doença de Huntington, uma doença autossômica dominante. A seta preta indica a paciente afetada e a seta branca indica a mulher que relatou o caso. Os algarismos arábicos no heredograma representam as idades dos indivíduos. Os algarismos romanos representam as gerações consideradas nesse estudo. Fonte: dados da pesquisa (2017).

Os sintomas apresentados pela paciente em questão corroboram com os descritos na literatura, os quais variam entre os indivíduos afetados sendo geralmente caracterizados por uma tríade de sinais motores cognitivos e psiquiátricos (MARTELLI, 2014; SAUDOU; HUMBERT, 2016). Para Saudou e Humbert (2016), os sintomas motores podem ainda ser divididos em movimentos coreáticos, com distúrbios da marcha que tendem a aparecer no início da doença, e deficiências motoras como bradicinesia e rigidez, que são observados em pacientes em estágio posterior. Os sintomas cognitivos também podem aparecer precocemente, manifestando-se em até uma década antes do diagnóstico e progredindo juntamente com a doença. Este tipo de sinal inclui déficit cognitivo, e diminuição da atenção e flexibilidade

mentais. Os sintomas psiquiátricos, assim como os motores e cognitivos, podem se manifestar precocemente e incluem, entre outros, depressão, apatia e irritabilidade (JANUÁRIO, 2011; MARTELLI, 2014; PAULSEN et al., 2008; ROOS, 2010; SAUDOU; HUMBERT, 2016).

O heredograma foi construído a partir do relato de uma mulher de 46 anos (II-5) pertencente à família, incluindo 7 homens e 10 mulheres de quatro gerações da família suspeita para a doença de Huntington (Figura 1). Conforme o heredograma há um histórico familiar para a suposta doença. O primeiro membro familiar afetado foi o avô da paciente (I-1), que morreu aos 43 anos devido aos sintomas da doença. Não há informações se houve algum membro de gerações anteriores com sintomas para a DH.

A mãe (II-2), duas tias (II-6 e II-7) e um tio (II-3) da paciente afetada também morreram acometidos pelos sintomas da doença. Todos levaram cerca de cinco a dez anos para virem a óbito após o início dos primeiros sintomas. A mãe apresentou os primeiros sinais em torno dos 28 anos vindo a óbito aos 36 anos. Nas duas tias e no tio os primeiros indícios da doença ocorreram aproximadamente aos 17, 25 e 18 anos, respectivamente, vindo a óbito com 22, 32 e 23 anos.

A paciente possui ainda duas tias assintomáticas (II-4 e II-5), das quais, uma (de 46 anos, que relatou o presente caso) optou por não gerar nenhum filho como forma de precaução, e a outra (de 44 anos), é clinicamente suspeita. Posteriormente, os primos (um menino e uma menina) da paciente em questão, filhos de uma da tia que morreu aos 32 anos, vieram a óbito cerca de cinco a dez anos após o início dos sintomas. A enfermidade apresentou-se de forma mais severa nesta geração. Ambos os primos apresentaram os primeiros sintomas por volta de 10 anos de idade. O menino (III-5) veio a óbito aos 16 anos e a menina (III-6) aos 19. Há ainda uma prima de 18 anos sem os sintomas da doença, porém filha de uma mulher clinicamente suspeita, conforme mostra o heredograma (Figura 1).

O desenvolvimento precoce da doença em uma das tias (aos 17 anos), no tio (aos 18 anos), e nos dois primos (por volta dos 10 anos), caracteriza a forma juvenil da enfermidade, denominada Doença de Huntington Juvenil (DHJ), a qual se desenvolve até os 20 anos de idade, de acordo com Quarrell et al. (2013). Segundo estes autores, na maioria dos casos de Doença de Huntington Juvenil a transmissão do gene *IT15* se dá através da herança paterna. Isto ocorre porque na espermatogênese o gene é bastante suscetível à expansão de suas trincas CAG em relação à ovogênese, aumentando o número de trincas, e determinando, portanto, o início da doença mais precocemente (THE HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993; QUARREL et al., 2013). Estes dados corroboram com os casos

do tio e de uma das tias, os quais receberam o gene de seu pai e desenvolveram a suposta doença antes dos vinte anos (Figura 1).

A paciente afetada em questão nesse estudo possui também um irmão de 33 anos – o mesmo com dois filhos (uma menina de 4 anos e um menino de 11 anos) ambos assintomáticos – e uma irmã de 28 anos assintomática, porém clinicamente suspeita, com uma filha de 2 anos sem traços da doença. Todos estes membros da família podem desenvolver a suposta doença, tendo em vista que os primeiros sintomas dessa enfermidade geralmente aparecem entre os 40-50 anos de idade conforme o Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993).

A paciente aqui considerada possui ainda dois filhos, ambos do sexo masculino, com 13 e 17 anos. O filho de 13 anos apresenta alguns sinais já observados em outros membros da família que desenvolveram a doença. O outro filho não apresenta nenhum traço da doença.

Apesar dos sintomas presentes na família em questão apontarem para a Doença de Huntington, é importante destacar a existência de diversas fenocópias da doença, como as Huntington's Disease-Likes (HDLs), as quais possuem sintomas idênticos ou muito similares a DH, sendo a “coreia” um sintoma comum a todas elas (MENCACCI; CARECCHIO, 2016; ROOS, 2010). Dessa forma, os sintomas apresentados pela mulher de 38 anos bem como as suspeitas clínicas em outros membros da família estudada não são exclusivos da DH, mas presentes também em diversas outras desordens neurodegenerativas hereditárias, podendo a família ser vítima de qualquer uma delas. Neste sentido, Ross (2010) aponta a descrição do histórico familiar como o primeiro e mais valioso passo a ser dado para um diagnóstico quando os movimentos coreáticos são sintomas proeminentes. Nesse sentido, a partir da descrição do histórico da família em questão novos exames devem ser realizados para se obter um diagnóstico da verdadeira doença.

## 5 CONCLUSÕES

O presente estudo de caso sobre uma família suspeita para a Doença de Huntington mostrou que: (a) a caracterização da família em questão apresentou uma sintomatologia compatível com a Doença de Huntington, sugerindo que além da paciente afetada outros membros clinicamente suspeitos carreguem a mutação; e (b) a construção do heredograma da família mostrou claramente um histórico familiar da suposta doença.

Neste sentido, é recomendável à família a realização de exames clínicos e um teste genético confirmatório para que se possa obter um diagnóstico preciso da enfermidade presente na família em questão. No presente estudo foi realizada a coleta de sangue de quatro membros da família para realização de futuros estudos genéticos que ofereçam um diagnóstico eficaz da doença presente na família, o que contribuirá para uma melhoria da qualidade de vida e para um futuro planejamento familiar.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS/AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS (ACMG/ASHG) HUNTINGTON'S DISEASE GENETIC TESTING WORKING GROUP. Laboratory Guidelines for Huntington Disease Genetic Testing. **The American Journal of Human Genetics**, v. 62, n. 5, p. 1243-1247, 1998.

ANDRESEN, J. M. et al. Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. **Journal of Medical Genetics**, v. 44, n. 1, p. 44-50, 2007.

ARRASATE, M.; FINKBEINER, S. Protein aggregates in Huntington's disease. **Experimental Neurology**, v. 238, n. 1, p. 1-11, 2012.

BARSOTTINI, O. G. P. Doença de Huntington: o que é preciso saber. **Einstein**, v. 5, n. 3, p. 83-88, 2007.

BLOCH, M.; HAYDEN, M. R. Opinion: predictive testing for Huntington disease in childhood: challenges and implications. **American Journal of Human Genetics**, v. 46, n. 1, p. 1, 1990.

BOWMAN, A. B. et al. Neuronal dysfunction in a polyglutamine disease model occurs in the absence of ubiquitin-proteasome system impairment and inversely correlates with the degree of nuclear inclusion formation. **Human Molecular Genetics**, v. 14, n. 5, p. 679-691, 2005.

CAVISTON, J. P. et al. Huntingtin facilitates dynein/dynactin-mediated vesicle transport. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 24, p. 10045-10050, 2007.

CHEMALE, F. A. et al. Doença de Huntington. **Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Departamento de Ciências Morfológicas**, 2000.

CUNHA, H. T.; LOPES, F. B. Apenas mais um acidente de trabalho?: Relato de um caso clínico de coreia de Huntington. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 32, n. 2, p. 110-116, 2016.

DIGUET, E. et al. Normal aging modulates the neurotoxicity of mutant huntingtin. **Plos One**, v. 4, n. 2, p. 4637-4637, 2009.

ETCHEBEHERE, E. C. S. C. et al. Brain SPECT imaging in Huntington's disease before and after therapy with olanzapine: case report. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 57, n. 3B, p. 863-866, 1999.

EVANS, S. J. et al. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 84, p. 1156-1160, 2013.



FRASER, F. C. Genetic counseling. **American Journal of Human Genetics**, v. 26, n. 5, p. 636, 1974.

GASSER, T. et al. State of the art review: molecular diagnosis of inherited movement disorders. Movement Disorders Society task force on molecular diagnosis. **Movement Disorders**, v. 18, n. 1, p. 3-18, 2003.

GIL-MOHAPPEL, J. M.; REGO, A. C. Doença de Huntington: Uma Revisão dos Aspectos Fisiopatológicos. **Revista de Neurociências**, v.19, n. 4, p. 724-734, 2011.

GONÇALVES, N. F. C. **Doença de Huntington: uma revisão**. 2013. 77 f. Dissertação (Mestrado em Medicina). Universidade Da Beira Interior, Covilhã, 2013.

GUEDES, C.; DINIZ, D. A ética na história do aconselhamento genético: um desafio à educação médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 33, n. 2, p. 247-252, 2009.

GUSELLA, J. F. et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. **Nature**, v. 306, n. 5940, p. 234-238, 1983.

INTERNATIONAL HUNTINGTON ASSOCIATION (IHA) AND THE WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY (WFN) RESEARCH GROUP ON HUNTINGTON'S CHOREA. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. **Journal of Medical Genetics**, v. 31, n. 7, p. 555-559, 1994.

JANUÁRIO, C. **Doença de Huntington: Onde estamos agora?**. 2011. 148 f. Tese (Doutorado em Medicina) Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.

KREMER, B. et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. **New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 20, p. 1401-1406, 1994.

LARSSON, M.; LUSZCZ, M.; BUI, T.; WAHLIN, T. Depression and suicidal ideation after predictive testing for Huntington's disease: a two year follow-up study. **Journal of Genetic Counseling**, v. 15, n. 5, p. 361-374, 2006.

MARTELLI, A. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da Doença de Huntington. **Archives of Health Investigation**, v. 3, n. 4, p. 32-39, 2014.

MENCACCI, N. E.; CARECCHIO, M. Recent advances in genetics of chorea. **Current opinion in neurology**, v. 29, n. 4, p. 486-495, 2016.

PAULSEN, J. S. et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 8, p. 874-880, 2008.

POTTER, N. T.; SPECTOR, E. B.; PRIOR, T. W. Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. **Genetics in Medicine**, v. 6, n. 1, p. 61-65, 2004.

PROMEGA CORPORATION. **ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System. Instructions for use of products A5080, A5081 and A5082.** Disponível em: <<https://www.promega.com>>. Acesso em: 17 de junho de 2015.

QUAID, K. et al. Living at risk: concealing risk and preserving hope in Huntington disease. **Journal of Genetic Counseling**, v. 17, n. 1, p. 117-128, 2008.

QUARRELL, O. W., NANCE, M. A., NOPOULOS, P., PAULSEN, J. S., SMITH, J. A.; SQUITIERI, F. Managing juvenile Huntington's disease. **Neurodegenerative disease management**, v. 3, n. 3, p. 267-276, 2013.

ROOS, R. A. C. Huntington's disease: a clinical review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 5, p. 40, 2010.

SAUDOU, F.; HUMBERT, S. The Biology of Huntingtin. **Neuron**, v. 89, n. 5, p. 910-926, 2016.

SCHNEIDER, S. A.; WALKER, R. H.; BHATIA, K. P. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. **Nature Clinical Practice Neurology**, v. 3, n. 9, p. 517-525, 2007.

TABRIZI S.J. et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 9, p. 791-801, 2009.

TAKAHASHI, T.; KATADA, S.; ONODERA, O. Polyglutamine diseases: where does toxicity come from? what is toxicity? where are we going?. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 2, n. 4, p. 180-191, 2010.

THE HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. **Cell**, v. 72, n. 6, p. 971-983, 1993.

THOMPSON, M. W.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Padrões de herança de genes únicos. In: **Genética Médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 117-154.

WARBY, S. C. et al. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. **European Journal of Human Genetics**, v. 19, n. 5, p. 561-566, 2011.

WARNER, J. P.; BARRON, L. H.; BROCK, D. J. H. A new polymerase chain reaction (PCR) assay for the trinucleotide repeat that is unstable and expanded on Huntington's disease chromosomes. **Molecular and Cellular Probes**, v. 7, n. 3, p. 235-239, 1993.

XIMENES, B. A. A.; TEIXEIRA, E. H.. Doença de Huntington: aspectos diagnósticos e implicações éticas. **Revista de Ciências Médicas**, v. 18, n. 5/6, p. 287-291, 2009.

YOUNG A.B. et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. **Neurology**, v. 36, n. 2, p. 244-244, 1986.



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA  
“JOSÉ ALBANO DE MACEDO”**

**Identificação do Tipo de Documento**

- ( ) Tese  
( ) Dissertação  
(X) Monografia  
( ) Artigo

Eu, TEREZINHA MARIA RODRIGUES,  
autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de  
02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar,  
gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação  
RELATO DE CASO DE UM FAMILIA COM  
SUSPEITA DE DOENÇA DE HUNTINGTON  
de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título  
de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 05 de SETEMBRO de 20 17.

Terezinha Maria Rodrigues  
Assinatura

Terezinha Maria Rodrigues  
Assinatura