

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**DOENÇA DE HUNTINGTON:**

Uma Revisão dos aspectos etiofisiopatológicos, diagnóstico e tratamento

HUNTINGTON'S DISEASE:

A Review of etiopathophysiological aspects, diagnosis, and treatment

Fernanda Mundim Gomes¹

Bruno Silva Milagres²

RESUMO

A Doença de Huntington é uma condição neurodegenerativa de herança autossômica dominante com início tipicamente na fase adulta, que engloba uma variedade de manifestações motoras, cognitivas e comportamentais. A doença é caracterizada pela expansão repetitiva do trinucleotídeo CAG, presente no gene IT-15 que codifica a proteína huntingtina. Em portadores, a huntingtina é produzida com sequências de poliglutamina anormalmente longas, que conferem ganhos tóxicos de função e predispõem a proteína à fragmentação, resultando em disfunção e morte neuronal. O objetivo deste estudo foi exibir a Doença de Huntington e descrever seus aspectos etiológicos, o diagnóstico genético e clínico, bem como a avaliação clínica e o manejo multidisciplinar dos sintomas, considerando a ausência de terapias modificadoras eficazes. Foi realizada uma revisão narrativa com intervalo de tempo de 10 anos, em que a descoberta da mutação gênica e o avanço no diagnóstico molecular da Doença de Huntington aumentaram significativamente o entendimento da doença e possibilitaram perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos eficazes.

Palavras-chave: Doença de Huntington; huntingtina; expansão CAG; mutação.

ABSTRACT

Huntington's disease is a neurodegenerative condition with autosomal dominant inheritance that typically manifests in adulthood, encompassing a variety of motor, cognitive, and psychiatric manifestations. The disease is characterized by the abnormal repetitive expansion of the CAG trinucleotide in the IT-15 gene, which encodes the huntingtin protein. In carriers, huntingtin is produced with longer polyglutamine sequences, leading to toxic functions and predisposing the protein to fragmentation, resulting in neuronal dysfunction. The aim of this study was to exhibit Huntington's disease and describe its etiological aspects, genetic and clinical diagnosis, as well as clinical evaluation and multidisciplinary management, considering the absence of effective modifying therapies. A narrative review of the past 10 years was conducted, highlighting that the discovery of the genetic mutation and advancements in molecular diagnosis of Huntington's disease have significantly increased understanding of the disease and opened new avenues for the development of effective treatments.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professor do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

Key words: Huntington's Disease; huntingtin; CAG expansion; mutation.

1 INTRODUÇÃO

Doenças raras são caracterizadas por afetarem até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos. Enquanto há uma diversidade de sintomas de cada condição entre os pacientes, também existem manifestações e sintomas comuns em doenças mais prevalentes, o que complica o reconhecimento e diagnóstico dessas condições raras. No Brasil, estas doenças são classificadas como: de origem genética e origem não genética (LUZ *et al.*, 2015).

Entre estas doenças raras de origem genética, existe uma variedade de condições hereditárias ocasionadas pela expansão de uma repetição de trinucleotídeos, devido a mal pareamento e defeito na replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA). Este fenômeno, observado em várias doenças neurodegenerativas e está associado ao tamanho inadequado da expansão e ao início precoce da doença, como a Doença de Huntington, a síndrome do X frágil e Ataxia de Friedreich, classificando-as como doenças de antecipação (MARQUES, 2013).

Sob esta perspectiva, a Doença de Huntington (DH) se encaixa nesta categoria devido à expansão inadequada do trinucleotídeo Citosina, Adenina, Guanina (CAG), localizado no gene IT-15, também conhecido como HTT, do cromossomo 4. Como resultado, a huntingtina, a proteína produzida pelo gene mutado, contém uma sequência anormalmente longa de glutaminas, conhecida como poliglutamina. Este mecanismo genético é fundamental para compreender a Doença de Huntington como neurodegenerativa, devido à sua natureza progressiva (ALKANLI *et al.*, 2022). A partir da expressão da huntingtina mutante (mHTT) em todo o corpo, ela interage de forma tóxica com outras proteínas, potencialmente desencadeando a desregulação de vias de sinalização intercelulares, especialmente as vias neuronais. Essa interação desencadeia os sintomas associados à Doença de Huntington, que são principalmente de origem neurodegenerativa, resultando em impactos cognitivos, psiquiátricos e motores (CARIMAN; NEGREIRO; SESTI, 2022).

Dois subtipos clínicos, a forma clássica e a forma juvenil, podem ser diferenciados pela idade de início. A forma mais comum da doença tende a se manifestar entre as idades de 35 e 50 anos, em indivíduos que normalmente apresentam mais de 39 repetições CAG no gene IT-15 ou HTT. A forma juvenil da doença é definida com apresentação de sintomas antes dos 20 anos de idade e geralmente é devido à presença de mais de 60 repetições dos trinucleotídeos no gene mutante (HTT) (LATIMER *et al.*, 2017).

Na forma mais tradicional da condição, o primeiro sinal clínico observado na vida adulta é a Coreia, definida pelos movimentos involuntários proporcionados pela deterioração do Sistema Nervoso Central (SNC). Devido ao quadro inicial por este sintoma ter sido o primeiro a ser descoberto, a Doença de Huntington é também conhecida como Coreia de Huntington (JIANG *et al.*, 2023).

A sintomatologia da Doença de Huntington é ampla e similar a condições mais prevalentes; como Parkinson, devido às complicações motoras e Alzheimer, pelas alterações cognitivas (INTRIERI *et al.*, 2015). Esta semelhança é agravada pela escassez de registros epidemiológicos de famílias portadoras no Brasil. Consequentemente, a

falta de familiaridade dos profissionais de saúde com a doença resulta na ausência de laboratórios no país que ofereçam exames específicos acessíveis (CARIMAN, SESTI, 2022).

No Brasil, a Doença de Huntington não possui dados epidemiológicos suficientes sobre sua prevalência. Porém, há várias entidades que oferecem assistência a pacientes e familiares como a Associação Brasil Huntington (ABH) e a União de Parentes e Amigos dos Doentes de Huntington (UPADH). A falta de pesquisa e investimento na área também contribui para o cenário desafiador enfrentado pelos pacientes e suas famílias (RAMOS *et al.*, 2018).

Ao longo de 150 anos de pesquisa e progresso no entendimento da Doença de Huntington, diversos marcos foram alcançados, com destaque para a identificação do gene mutado HTT em 1993, que proporcionou o diagnóstico precoce e confirmatório da condição (Agostinho *et al.*, 2016). Entretanto, no contexto brasileiro, a ausência de um sistema de registro de doenças específico para a Doença de Huntington foi uma realidade até a implementação das Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2014 (BRASIL, 2014).

Uma vez que existe o risco desta doença estar presente na linhagem familiar, é indicado buscar o diagnóstico precoce e aconselhamento genético. Essas medidas permitem que os indivíduos portadores possam iniciar tratamentos paliativos e receber suporte psicológico desde o início do desenvolvimento da doença. Além disso, o aconselhamento genético ajuda a compreender os riscos de transmitir o gene mutante para sua linhagem, ao considerar que a Doença de Huntington segue um padrão de herança autossômica dominante, o que significa que há uma chance de 50% de que os filhos desenvolvam a condição, independentemente do sexo (SANTOS; SCHNALDELBACH; MOREIRA, 2015).

Os principais métodos para diagnóstico da Doença de Huntington consistem no histórico familiar e evolução clínica das disfunções motoras, cognitivas e psiquiátricas. Para laudo confirmatório, é necessário o teste genético para presença do gene mutante mHTT e número de expansões CAG para prognóstico da doença (BATES *et al.*, 2015). A certeza da herança do gene proporcionada pelo teste molecular permite o diagnóstico antes mesmo do início de sintomas e em idades precoces, possibilitando a estes portadores a decisão de iniciar intervenção terapêutica preventiva e refletir sobre suas opções reprodutivas, a fim de evitar a transmissão do gene mutado para sua linhagem (SANTOS; SCHNADELBACH; MOREIRA, 2015).

Apesar da Doença de Huntington possuir longos anos de estudo, persiste um desconhecimento e despreparo da sociedade e profissionais da saúde acerca de seu manejo e diagnóstico precoce (GODOY *et al.*, 2020). Portanto, o presente estudo tem como objetivo descrever os aspectos etiológicos da doença e seu diagnóstico, levando em consideração a importância do diagnóstico precoce através do teste genético molecular.

2 METODOLOGIA

Este trabalho se constituiu como uma revisão narrativa de literatura. A coleta de dados foi realizada por meio de fontes eletrônicas de base de dados científicos. Foram utilizadas plataformas de pesquisa de artigos como Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de

Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o National Library of Medicine (NIH) - PubMed.

O método para seleção dos artigos consistiu na busca pelas palavras-chave a seguir: Doença de Huntington, doenças neurodegenerativas, repetição de trinucleotídeos, doenças genéticas e diagnóstico precoce. Foram escolhidos artigos científicos publicados em português e inglês, no período de 2014 a 2023.

Foram utilizados artigos fora do período escolhido para melhor contextualização do tema. Para organização do desenvolvimento e melhor compreensão da leitura deste trabalho, os estudos e o tópico de Desenvolvimento foram divididos em: Histórico e Epidemiologia da Doença de Huntington; Etiopatogenia: aspectos gerais, Fisiopatologia e biomarcadores; diagnóstico; e tratamentos.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Histórico e Epidemiologia

A Doença de Huntington teve sua primeira menção no século 19. Em 1872, os estudos de George Huntington descreveram a existência de uma condição hereditária manifestada na vida adulta, reconhecida por movimentos involuntários únicos, sendo conhecida também como Coreia de Huntington. No entanto, somente a partir de pesquisas clínicas realizadas em 1980 é que houveram avanços significativos no entendimento da sintomatologia da doença e da mutação genética responsável pela sua patogênese (JIANG *et al.*, 2023).

Em 1908, o padrão de herança autossômica dominante foi estabelecido para a Doença de Huntington (DH), facilitando a descoberta do gene HTT relacionado à condição em 1983. Entretanto, foi somente em 1993 que o grupo *Huntington Disease Collaborative Research Group* conseguiu isolar esse gene e identificar, através de exames de biologia molecular, não somente a mutação patogênica, mas também os padrões de repetições CAG nos indivíduos afetados. Com esse maior conhecimento acerca da evolução da doença e sua herança, foi desenvolvida a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Huntington (UHDRS). A UHDRS foi criada para monitorar a progressão da doença em pacientes individuais e é utilizada até os dias de hoje em pesquisas e na prática clínica para prognóstico e epidemiologia da condição hereditária (STOKER *et al.*, 2021).

Com os avanços contínuos no entendimento da doença, em 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de tetrabenazina para o tratamento da coreia, os movimentos involuntários característicos associados a Doença de Huntington. Este avanço se reflete em ensaios clínicos em andamento e concluídos, que investigam tratamentos sintomáticos e futuras terapias capazes de controlar a patogênese (BATES, 2015). Dessa maneira, o atual tratamento para a condição está restrito a terapias sintomáticas para maior qualidade de vida aos indivíduos afetados, não existindo ainda um método comprovado para tratar a DH antes dela se manifestar. Existem ensaios clínicos atuais com objetivos de silenciar a mutação patogênica, principalmente através da técnica de edição CRISPR-Cas9 *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Espaçadas), podendo ser uma futura opção para famílias portadoras (JIANG *et al.*, 2023).

A Doença de Huntington apresenta variações significativas na sua incidência em diferentes regiões do mundo, destacando-se uma prevalência mais elevada de 10,6 a

13,7 afetados por 100.000 indivíduos de ascendência europeia. Em contraste, a incidência da condição hereditária em ascendência africana e latino-americana é significativamente menor, chegando a ser inferior a 1 caso por 100.000 indivíduos. Essa diferença acorda com a intensidade e idade inicial da manifestação da doença em diferentes etnias, por estarem diretamente ligadas à quantidade de repetições CAG prevalentes em cada população (JIANG *et al.*, 2023).

A epidemiologia no Brasil apresenta significativos desafios, principalmente devido à dificuldade do acesso ao diagnóstico e conhecimento da condição. Uma vez que sua prevalência não é exatamente estabelecida na população brasileira, estudos indicam que a partir da distribuição geográfica e características populacionais, é possível chegar a estimativa de que o acometimento da doença no Brasil é de 5 a 10 indivíduos a cada 100.000 (CARVALHO, 2018). Apesar da falta de estatísticas oficiais sobre os casos de DH, a Associação Brasil Huntington (ABH) tem desempenhado um papel essencial na coleta de dados. Até setembro de 2022, a instituição registrou um total de 3.770 famílias brasileiras afetadas pela doença (ABH, 2023).

A partir da pesquisa conduzida por Santos, Schneldelbah e Moreira (2015), laboratórios brasileiros, em sua maioria privados (89,9%) ou vinculados a instituições públicas de ensino superior (10,1%), realizavam o teste genético confirmatório para a Doença de Huntington. Nesse sentido, em relação à distribuição geográfica dos laboratórios consultados, estão localizados 45% na região Sul, no Sudeste 41%, no Nordeste 9% e 5% no Centro-Oeste. O estudo permitiu a constatação de que a escassez de laboratórios habilitados a fazerem o teste genético, em conjunto com acompanhamento multidisciplinar, pode refletir na dificuldade de acesso ao diagnóstico precoce da doença e para monitoramento epidemiológico. Também se observa que a maioria dos laboratórios está concentrada em regiões socioeconomicamente desenvolvidas, não refletindo o possível caráter real da prevalência da Doença de Huntington.

Desse modo, é possível observar que no país há maior incidência da Doença de Huntington nos estados com maior hereditariedade caucasiana europeia, sendo diretamente proporcional ao índice de mortalidade pela condição. Existem evidências de que em populações onde a repetição CAG é mais expressiva, o desenvolvimento da Doença de Huntington tende a ser mais precoce e grave. Esse fenômeno é característico das doenças de antecipação, na qual a transmissão de um número cada vez maior de cópias do trinucleotídeo afeta as gerações futuras, resultando em uma redução na idade de manifestação dos sintomas (CARVALHO, 2018).

Com a evolução dos laboratórios em apresentar exames genéticos mais precisos da doença, proporcionado pela descoberta do gene mutante, o diagnóstico da Doença de Huntington é essencial para direcionar tratamentos e prognósticos, sendo confirmado através do teste genético para o gene IT-15 mutado (mIT-15 ou mHTT), com a quantificação das repetições CAG. A confirmação do teste, apesar de servir como direcionador para possíveis tratamentos e prognóstico da doença, ainda possui uma certa resistência a ser aderido, principalmente pela possível carga emocional ao descobrirem o diagnóstico, com medo da quebra de confidencialidade, preocupação com suas futuras gerações e falta de apoio (ABH, 2023). Estes fatores afetam sobre a avaliação da incidência e a prevalência da doença em diferentes populações, sendo necessária a compreensão destas interferências e fornecimento de apoio às famílias para também para entender e abordar efetivamente o impacto da DH na saúde pública

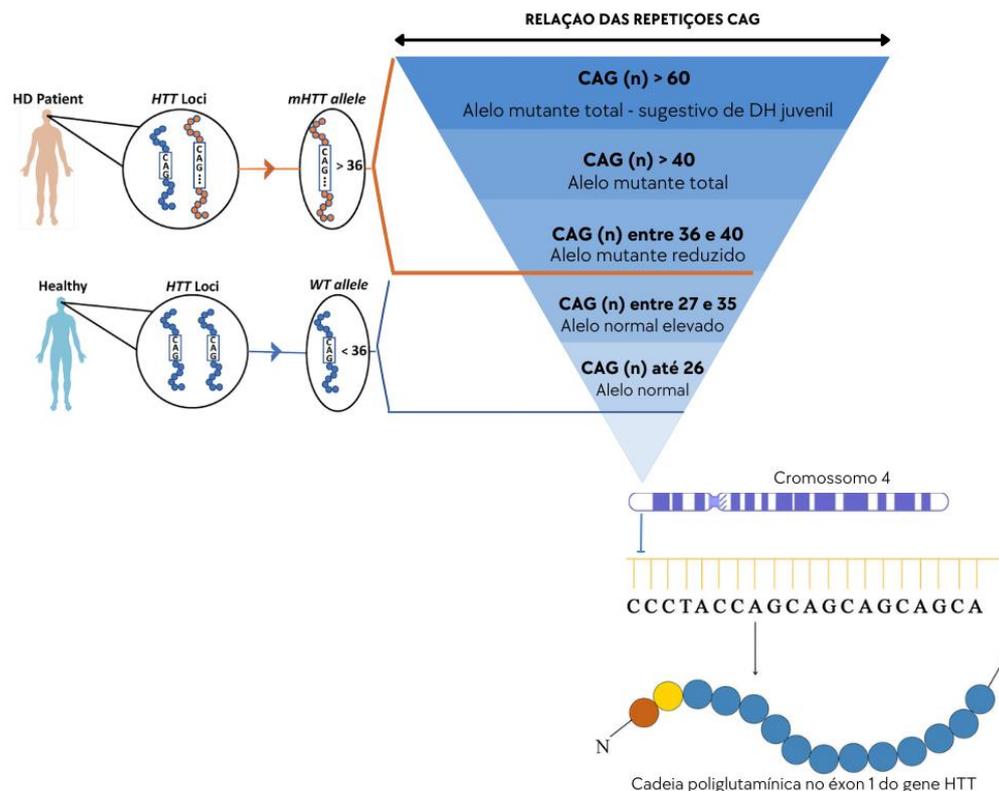
(AGOSTINHO *et al.*, 2016).

3.2 Etiopatogenia

O gene IT-15, afetado na Doença de Huntington, está localizado no braço curto, banda 16, sub-banda 3 do cromossomo 4 (4p16.3). Este gene é responsável por codificar a sequência para a proteína Huntingtina, e a mutação nesse gene leva à expansão instável de repetições do trinucleotídeo Citosina, Adenina, Guanina (CAG) na extremidade 5', cujo códon corresponde ao aminoácido glutamina, localizado no éxon 1 do gene. A expansão inadequada de repetições CAG leva à formação de cadeias poliglutamínicas (PoliQ). A condição é causada por um polimorfismo no número de repetições acima do normal variável do trinucleotídeo (CAG) n , que resulta na configuração falha da proteína Huntingtina, levando a uma disfunção da proteína e às desordens neurológicas e psiquiátricas características da doença (FIELDS *et al.*, 2021).

A condição estável para a proteína no alelo selvagem contém de 6 a 39 repetições CAG. A mutabilidade da repetição de CAG é observada durante a transmissão meiótica. A faixa intermediária de 27-35 repetições pode aumentar a instabilidade nas células germinativas, levando a um maior risco de transmissão aos filhos, embora os indivíduos com essa faixa não desenvolvam a doença, sendo esse fenômeno denominado "genética de antecipação". Essa variabilidade tem sido observada de forma frequente na espermatogênese, o que pode explicar a predominância da herança paterna na Doença de Huntington, apesar de sua natureza autossômica dominante. Repetições de 36 a 39 unidades de CAG têm penetrância reduzida, com alguns indivíduos apresentando a doença de Huntington e outros mantendo uma vida normal sem diagnóstico clínico. Em indivíduos com sequências CAG maiores que 40 (Figura 1), a penetração é completa e o tempo de início de desenvolvimento da doença será inversamente proporcional ao número de repetições evidenciadas no genótipo individual, com um número maior que 60 repetições associado ao desenvolvimento em fase juvenil do paciente. (BATES *et al.*, 2015).

Figura 1 - Representação esquemática dos padrões de repetição CAG e expressão da Doença de Huntington.

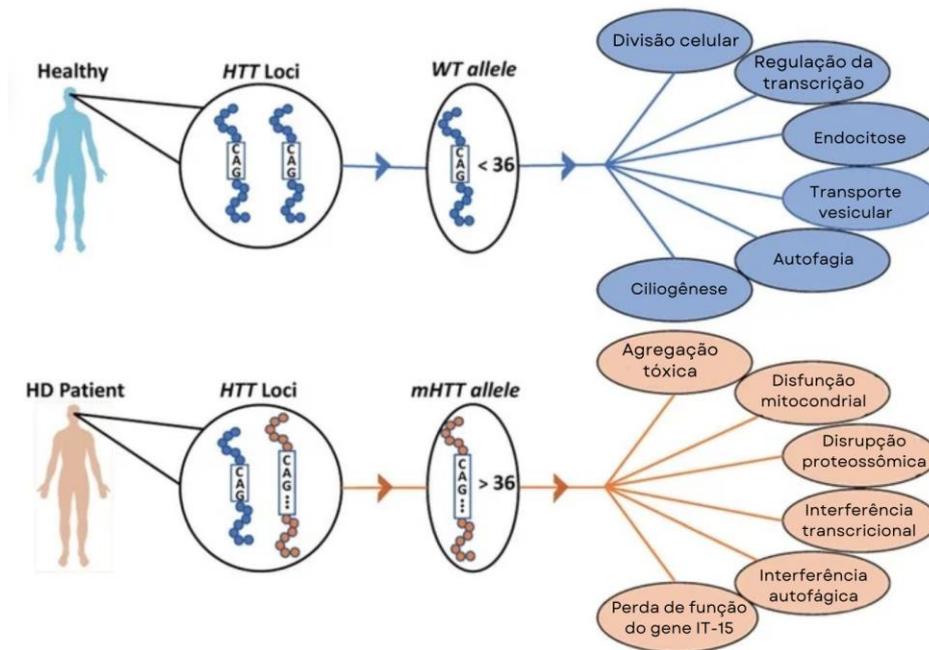


Fonte: Adaptado de FIELDS *et al.*, 2021.

O comprimento da repetição CAG no HTT determina se um indivíduo irá desenvolver a Doença de Huntington e auxilia na interpretação do laudo genético para previsão do início da patogênese que leva aos sinais motores característicos que fundamentam o diagnóstico clínico. Para diagnóstico confirmatório, considera-se o alelo mutado com a repetição CAG mais longa de maneira completamente dominante; o segundo alelo do HTT, independentemente de seu comprimento (normal ou não), não impacta na severidade e início das manifestações clínicas. Além disso, a presença de repetições CCG na extremidade 3' do gene é levada em consideração, pois estudos mostram polimorfismos nesta sequência, o que pode levar a imprecisões diagnósticas tanto no dimensionamento dos alelos normais quanto dos alelos da DH (BEAN, BAYRAK-TOYDEMIR, 2014).

O comprimento das repetições CAG impacta diretamente na funcionalidade da proteína resultante, sendo que a huntingtina do tipo selvagem desempenha papéis essenciais; como o tráfego de vesículas, divisão celular, a regulação do movimento e da transcrição celular, modelagem do citoesqueleto e a mediação da autofagia. Essa proteína é expressa de forma ubíqua nos seres humanos, mas possui os níveis de expressão mais intensos no sistema nervoso, em particular nos neurônios piramidais das camadas corticais III e V, os quais se projetam para os neurônios estriados. A huntingtina mutante, por sua vez, terá estas funções ineficientes, como exibido na figura 2, e outros ganhos tóxicos à célula, como agregação tóxica (FIELDS *et al.*, 2021).

Figura 2 - Comparação de funções entre huntingtina selvagem e mutante



Fonte: Adaptado de FIELDS *et al.*,2021

A huntingtina está relacionada a diferentes funções celulares, incluindo divisão celular, transporte vesicular, endocitose, ciliogênese, autofagia e regulação da transcrição. O alelo mutante com uma expansão de CAG de mais de 36 repetições tem sido associado a uma variedade de efeitos de ganho de função da huntingtina, incluindo agregação tóxica, disfunção mitocondrial, interferência na transcrição, disrupção do proteossoma, interferência na autofagia e potencial perda da função saudável do gene IT-15.

Os primeiros 17 aminoácidos em N-terminal da huntingtina selvagem correspondem a um domínio transmembrana, que permitem à proteína sua ancoragem em diferentes organelas, como mitocôndria, complexo de Golgi e retículo endoplasmático, além de sua localização no núcleo. Essa região também é alvo de diferentes alterações pós-traducionais, como acetilação, palmitoilação, dentre outros, que também influenciam em sua localização celular e agregação. A região seguinte, que começa no resíduo 18 contém a região PoliQ, modificada na Doença de Huntington, a qual possui de 11 a 34 resíduos deste aminoácido. Essa região se dobra em forma de um zíper hidrofílico, o qual interage com regiões PoliQ de outras proteínas, principalmente fatores de transcrição (BATES *et al.*,2015).

O produto da mutação leva à disfunção celular ao interromper vários processos, e tem sido associada a uma variedade de ganhos de funções, incluindo agregação tóxica, disfunção mitocondrial, interferência na transcrição, interferência na autofagia e potencial perda da função saudável do HTT. Além disso, há acumulação de proteossomas e ubiquitina em agregados PoliQ, que sugere que o dobramento anormal e degradação insuficiente da proteína estão implicados na patogênese da Doença de Huntington. Como consequência da presença dessa proteína expandida, os neurônios espinhosos médios do estriado sofrem degeneração seletiva, acompanhada por coreia progressiva e deficiência cognitiva (TABRIZI; GHOSH; LEAVITT, 2019).

A huntingtina passa por diversas etapas de processamento transcricional, como splicing alternativo, e traducional, como o envolvimento de diversas proteases para sua maturação. Quando a região PoliQ possui tamanho anormal, estes processos são

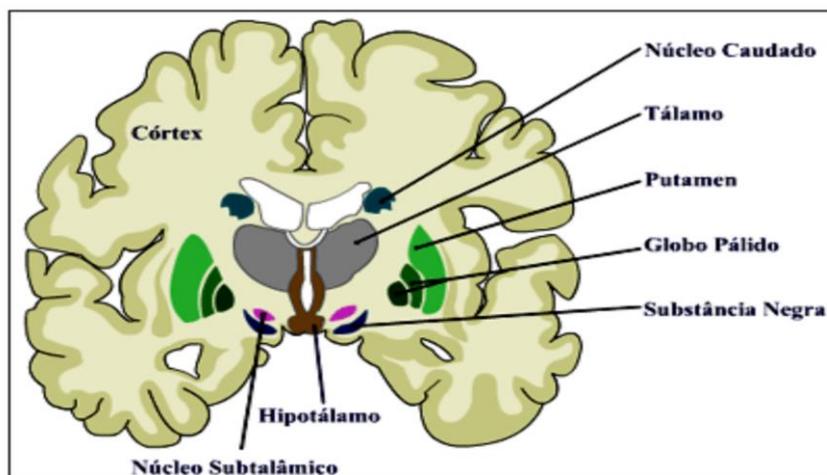
afetados, de forma que fragmentos em N-terminal de comprimento variado são gerados. Estes podem entrar no núcleo celular, e formarem inclusões através de agregação, que levam à desregulação transcricional. Esses fragmentos também se agregam no citoplasma, e a agregação é exacerbada pelo comprometimento da rede de proteostase, causando disfunções celulares como disfunção sináptica, toxicidade mitocondrial e redução do transporte axonal (BATES *et al.*, 2015).

3.3 Fisiopatologia da Doença de Huntington

Segundo Saudou e Humbert (2016), a fisiopatologia da Doença de Huntington promove a morte celular a partir dos efeitos tóxicos da huntingtina, em que a concentração relativa dos fragmentos da proteína entre os tipos de célula depende da expressão do gene mHTT. Esta concentração é maior nas células neuronais, levando a um quadro neurodegenerativo gradual, com as modificações cognitivas, motoras e comportamentais.

As áreas cerebrais mais afetadas pela doença são o córtex e os núcleos da base, um conjunto de estruturas encontradas profundamente nos hemisférios cerebrais, segmentados em: corpo estriado (núcleo caudado e putâmen), globo pálido e substância negra (Figura 3). Esses estão conectados ao córtex cerebral, tálamo e tronco encefálico, e são envolvidos em funções como movimentos, aprendizado, cognição e emoções, enquanto o corpo estriado está envolvido principalmente na recepção de neurotransmissores gabaérgicos, dopaminérgicos e neuropeptídeos (CARIMAN, NEGREIRO, SESTI, 2022).

Figura 3 - Estruturas não estriatais afetadas na doença de Huntington



Fonte: MARTELLI, 2014

Os neurônios espinhosos médios GABAérgicos localizados no corpo estriado são os principais alvos da degeneração na Doença de Huntington. O neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) apresenta uma expressão elevada do receptor do glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), e ativação crônica destes receptores levam à deposição de cálcio intracelular, com aumento da função mitocondrial e consequente estresse oxidativo que provocam a citotoxicidade e consequente neurodegeneração gradual. Assim, por serem os mais abundantes no local,

acabam por serem eliminados em grande quantidade devido à possível instabilidade sobre os outros neurônios, com a maior susceptibilidade à toxicidade proporcionada pela huntingtina mutada, bem como à disfunção mitocondrial e atividade alterada do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no estriado (BATES et al., 2015).

Neste sentido, a perda destes neurônios espinhosos médios provoca os sintomas motores iniciais com evolução gradual da Doença de Huntington. Apesar do corpo estriado ser a parte mais afetada na doença, outras partes do cérebro são degeneradas ao longo da evolução do quadro clínico, principalmente sobre os neurônios piramidais corticais, responsáveis pelo processamento de emoções e sintomas psiquiátricos na condição hereditária descrita (JIANG *et al.*, 2023). A disfunção sináptica ocasionada pelo transporte axonal defeituoso e erros na transcrição gênica resultam em uma comunicação neuronal ineficiente, contribuindo para os sintomas cognitivos e motores da DH (INTRIERI *et al.*, 2015).

A Doença de Huntington é subdividida em estágios baseados em critérios de classificação que avaliam o nível de degeneração neuronal e a atrofia do corpo estriado do paciente. Nos graus 1 e 2, as estruturas não-estriatais permanecem preservadas ou com ligeira atrofia; enquanto nos graus 3 e 4, além da atrofia estriatal, o córtex cerebral, o globo pálido, tálamo, núcleo subtalâmico, substância negra, substância branca e cerebelo também podem ser afetados (MARTELLI, 2014).

3.4 Diagnóstico

A Doença de Huntington se encaixa como uma doença congênita de manifestação tardia (Intrieri *et al.*, 2015). Assim, está incluída entre as condições mencionadas pela Portaria Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que descreve anomalias congênitas que se manifestam mais tarde na vida, apesar de a alteração genética estar presente desde o nascimento. Dessa maneira, através das Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS, foi proposta a padronização do diagnóstico precoce e preciso para doenças genéticas raras, como a Doença de Huntington, com o objetivo de reduzir a angústia dos pacientes e a sobrecarga emocional sobre os afetados e seus familiares. Além disso, as diretrizes visam oferecer assistência especializada e integral, prestada por equipe multidisciplinar de profissionais da saúde, responsáveis por ações preventivas, diagnósticas e terapêuticas aos indivíduos com doenças raras, e aconselhamento genético às famílias portadoras e afetadas (BRASIL, 2014).

A investigação para a Doença de Huntington é construída inicialmente através do contexto clínico, em que o histórico familiar, a tríade de sintomas e a interpretação de exames neurológicos e psicológicos é essencial. A criação da escala UHDRS é utilizada como ferramenta para o diagnóstico clínico e monitoramento da doença, composta por seis seções principais (motor, cognitivo, comportamental, avaliação funcional, escala de independência e capacidade funcional total), separadas em 15 itens e pontuadas em até 124 pontos. Cada critério possui uma série de questões que são contabilizadas, em que uma pontuação elevada indica maior comprometimento do paciente (SHIN *et al.*, 2014).

Para confirmação de diagnóstico, é necessário o teste genético para presença da huntingtina mutante (mHTT), realizada através da técnica padrão ouro de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (BASTEPE; XIN; 2015).

3.4.1 Diagnóstico clínico

A tríade de disfunções motoras, cognitivas e neuropsiquiátricas é o primeiro conjunto de indicadores que direciona a investigação diagnóstica para a Doença de Huntington (BATES *et al.*, 2015). A partir da faixa etária comum de aparecimento dos sintomas, entre 35 e 50 anos, passa a ser observada disfunções motoras descritas como coreia, distonia, disfagia e dificuldades em realizar movimentos voluntários. Os distúrbios cognitivos estão associados à perda de memória e os psiquiátricos são descritos pelos quadros de frequente irritabilidade, ansiedade, apatia e episódios de psicose (JIANG *et al.*, 2023).

A intensidade e idade do aparecimento de sintomas está diretamente relacionada à quantidade de repetições CAG nos indivíduos afetados pelo gene mutante. Embora existam variações individuais, a progressão da doença segue um padrão característico, inicialmente evidenciado por alterações psiquiátricas leves observadas por familiares do paciente, como episódios frequentes de irritabilidade e instabilidade de humor. Apesar de tais sintomas serem reconhecidos, é incomum que o indivíduo busque assistência médica neste estágio, permitindo que a doença progrida para a manifestação característica de movimentos involuntários, conhecidos como coreia (STOKER *et al.*, 2021). Porém, apesar da etiologia ser a mesma tanto na forma juvenil e na forma clássica da Doença de Huntington, a apresentação de sintomas costuma ser diferente, em que jovens desenvolvem rigidez muscular sem coreia, convulsões e declínio cognitivo. Além disso, em crianças, os sintomas cerebelares podem ser notados, com distúrbios de marcha e ataxia, evoluindo de forma mais rápida e agressiva que a forma convencional da doença (LATIMER *et al.*, 2017).

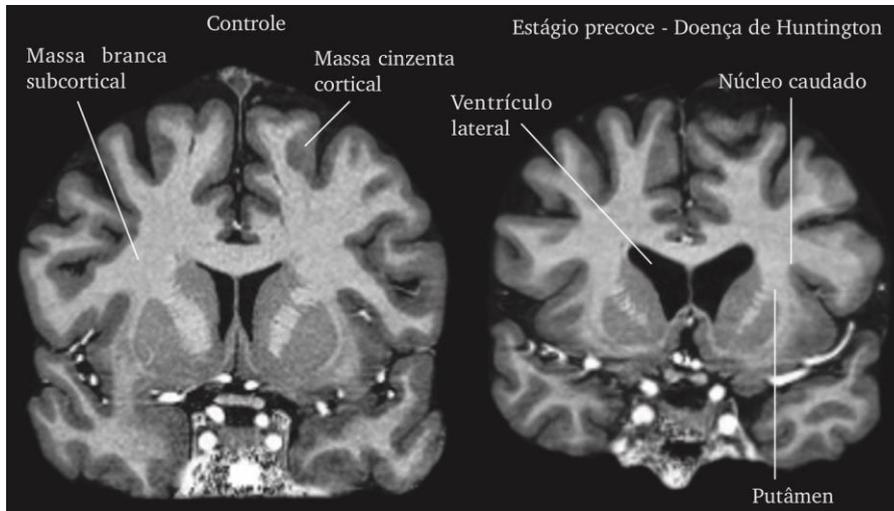
As alterações clínicas decorrentes da Doença de Huntington se manifestam pela progressiva atrofia do núcleo estriado nos neurônios do núcleo da base e do córtex cerebral. Ao afetar o Sistema Nervoso Central (SNC), a proteína mutante huntingtina, caracterizada por demonstrar maior resistência à degradação proteica, resulta em um ganho tóxico de função. Esse fenômeno desencadeia a neurodegeneração e a rápida evolução dos sintomas (JIANG *et al.*, 2023). Nesse contexto, os exames de imagem, como a Ressonância Magnética (RM) e a Tomografia Computadorizada (TC), desempenham um papel crucial no diagnóstico da DH. Tais exames evidenciam a atrofia do núcleo caudado no córtex de indivíduos afetados, muitas vezes antes mesmo do início dos sintomas. Embora os achados não sejam exclusivos da Doença de Huntington, são ótimos direcionadores para possível diagnóstico confirmatório e prognóstico do paciente (MARTELLI, 2014).

O exame de Ressonância Magnética, através de ponderações e técnicas especializadas, pode evidenciar maior atrofia nas partes do núcleo caudado, putâmen e globo pálido, em que tanto pacientes em estágios iniciais quanto assintomáticos podem apresentar este padrão através de ponderações, como evidenciado na Figura 4 (BATES *et al.*, 2015). Técnicas como a tomografia por emissão de pósitrons (PET-SCAN) permitem a visualização de áreas de alta atividade metabólica, a fim de detectar mudanças nos biomarcadores cerebrais em um estágio precoce em doenças neurodegenerativas como a DH, evidenciado na Figura 5 (RUSSEL, 2014).

Por serem inespecíficos para a Doença de Huntington, uma vez que existem outras condições neurodegenerativas de origem genética, exames de imagem podem ser apenas ótimos direcionadores de possíveis condições e para prognóstico do

paciente, sendo assim indispensável o encaminhamento do indivíduo suspeito para teste genético confirmatório (INTRIERI *et al.*,2015).

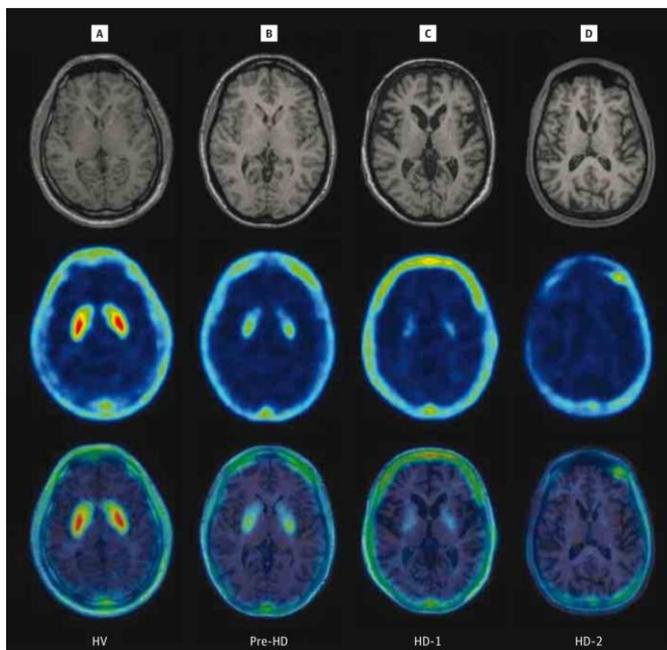
Figura 4 - Ressonância Magnética do córtex no estágio inicial da Doença de Huntington.



Fonte: Adaptado de BATES,2015.

No paciente com a Doença de Huntington é possível observar uma atrofia bilateral do caudado e do putâmen, e um aumento concomitante no tamanho do ventrículo lateral, em comparação com o paciente saudável.

Figura 5 – Imagem de Tomografia por Emissão de Pósitrons - PET – SCAN em 4 pacientes.



Fonte: RUSSEL, 2014

(A) voluntário saudável para comparação. (B) DH pré-sintomática. (C) DH em estágio 1. (D) DH em estágio 2. As imagens mostram a perda progressiva da função cerebral em diferentes estágios da DH. Os tons e variedades de cores indicam a gravidade da perda de função.

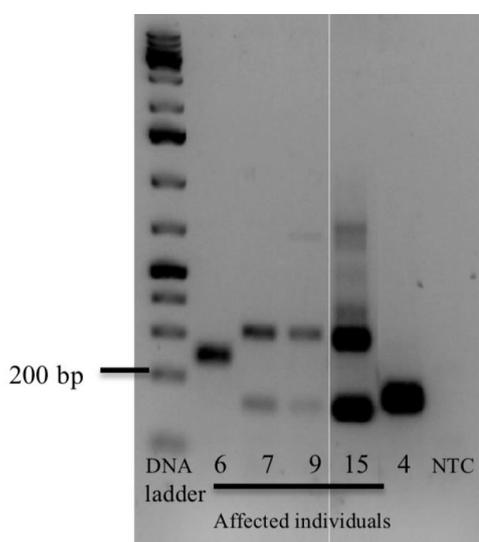
3.4.2 Diagnóstico molecular

O teste genético molecular é utilizado para a confirmação da presença do gene mutante, uma vez que a mutação pode ser observada tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos. A vantagem do exame molecular sobre a avaliação clínica e exames de imagem é a detecção da doença antes mesmo dela se manifestar. Dessa maneira, o indivíduo portador poderá compreender os aspectos envolvidos, como o provável curso da doença e o manejo disponível. Além de proporcionar o diagnóstico precoce, permite maior conhecimento acerca do prognóstico da doença, e proporciona o aconselhamento genético, em que a hereditariedade da Doença de Huntington deve ser considerada para que opções reprodutivas sejam asseguradas aos portadores assintomáticos (BRASIL, 2014).

O padrão ouro de teste molecular para confirmação da Doença de Huntington é através da coleta de amostra biológica para a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (CARIMAN; NEGREIRO; SESTI, 2022). Essa técnica consiste na amplificação de um fragmento específico do DNA para amplificar as repetições CAG no éxon 1 do gene HTT. Para o diagnóstico laboratorial, foi considerado o padrão de repetições do trinucleotídeo, onde resultados normais são aqueles em que há até 35 cópias. Em casos de 36 a 39 alelos repetidos não é possível afirmar a existência da doença, porém serve como indicador de possíveis manifestações futuras e passagem entre gerações. Resultados com mais de 40 repetições expressam o alelo mutante e manifestam a Doença de Huntington (BATES *et al.*, 2015).

Para visualização dos fragmentos de DNA amplificados pela PCR, é realizada a eletroforese em gel de agarose, uma técnica utilizada para separar moléculas de ácido nucleico com base em seus tamanhos e corado por um intercalante de DNA para visualização em luz UV (BASTEPE; XIN, 2015). No experimento conduzido por Villa (2017) (Figura 5) foi feita a interpretação dos padrões de amplificação no gel de eletroforese com base nas posições das bandas, em que o esperado fosse o DNA mutado possuir mais de 196 pares de base (pb) (36 repetições de CAG), enquanto bandas menores que 196 pb indicariam um alelo normal; entretanto, bandas entre 190 e 202 pb indicariam uma penetrância incompleta, que pode ser instável meioticamente e desenvolver a Doença de Huntington.

Figura 6 - Análise de Reação em cadeia da polimerase da Doença de Huntington



Fonte: VILLA, 2017.

DNA ladder: marcador molecular; amostras de DNA mutado (indivíduos 6, 7, 9 e 15), alelo normal (indivíduo 4) e controle padrão (NTC); realizada em gel de agarose a 2%. Bandas com mais de 200 pb indicam mais de 38 repetições CAG na sequência de DNA. A distância das bandas da escada de DNA foi utilizada para interpretação através de regressões semilogarítmicas.

O teste genético para a Doença de Huntington, apesar de ser o mais específico e confirmatório em casos suspeitos, ainda entra em debate ético em casos preditivos. A confirmação de um diagnóstico pode ser um evento emocional significativo para o paciente e culminar em implicações genéticas para os membros da família e o planejamento familiar. Por isso, deve ser levado em consideração o acompanhamento psicológico pós-diagnóstico, bem como o aconselhamento genético àqueles que desejam desenvolver uma família (BATES *et al.*, 2015).

3.5 Tratamentos

Até o momento, a Doença de Huntington não possui perspectivas de cura ou reversão do quadro a longo prazo. Por ser uma doença de origem genética e neurodegenerativa, o desafio na busca pela cura é pertinente. Dado que os medicamentos atualmente disponíveis são apenas atenuantes para alguns sintomas e variam em eficácia de acordo com o estágio da doença, pesquisas em andamento exploram por técnicas terapêuticas curativas e específicas para a Doença de Huntington (JIANG *et al.*, 2023).

O tratamento convencional para a DH consiste em fármacos de classe de neurolépticos que agem bloqueando vias dopaminérgicas para alívio de sintomas motores; com o exemplo mais famoso sendo a tetrabenazina para o tratamento da Coreia. Este fármaco foi considerado como marco por ser o primeiro medicamento autorizado pelo órgão regulatório dos Estados Unidos para terapia da doença. Nesse sentido, outras drogas utilizadas para tratamento são os benzodiazepínicos e anticolinesterásicos, com objetivo de agir sobre o declínio cognitivo, depressão e alterações de humor que os pacientes frequentemente desenvolvem. Porém, os medicamentos exemplificados são inespecíficos e podem causar diversos efeitos colaterais, sendo necessárias alternativas mais específicas para a Doença de Huntington através de possíveis terapias gênicas (INTRIERI *et al.*, 2015)

Alguns ensaios clínicos atuais têm como objetivo retardar a progressão da doença. Através de técnicas de DNA recombinante, elas possibilitam a identificação do gene afetado e permitem a manipulação deste material genético, podendo ser uma solução a longo prazo e porta de entrada para terapias capazes de evitar a manifestação em indivíduos pré - sintomáticos. Uma das alternativas exploradas em alguns dos ensaios clínicos é a utilização do sistema CRISPR - *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Espaçadas), especificamente pela proteína Cas9, uma nuclease guiada por RNA que promove quebras de dupla hélice em locais específicos do DNA, para supressão do gene mHTT-15 (GODOY, BOMFIM, 2020).

Essa biotecnologia possui diversos mecanismos de ação possíveis para tratamento da condição hereditária descrita. Através da remoção completa das repetições CAG adicionais, a fim de corrigir a mutação mHTT e configurar dois alelos selvagens; a inativação direcionada apenas ao alelo mutante, para que se instale uma

condição hemizigota ou ainda a possível edição epigenética que altera a transcrição do gene mutante, sem modificação genética permanente. Porém, é importante salientar que esta e outras abordagens de terapias genéticas ainda estão em fases pré clínicas, podendo futuramente serem opções viáveis para a cura da condição hereditária monogênica em questão (TABRIZI, GHOSH, LEAVITT, 2019).

Portanto, uma vez que destrinchada as opções atuais de tratamento para a Doença de Huntington, é importante salientar as prevenções que impactam diretamente no desenvolvimento e prognóstico individual da doença. Alternativas terapêuticas não farmacológicas incluem apoio multidisciplinar, como suporte psicossocial para construção de uma rede de suporte e apoio emocional; fonoaudiólogos para melhoras na comunicação e deglutição; fisioterapeutas para melhora na mobilidade e coordenação motora (MARTELLI, 2014). Profissionais biomédicos desempenham um papel fundamental, que apesar de muitas vezes estarem por trás das cortinas para o paciente, trabalham em prol do diagnóstico mais específico e sensível, através de técnicas moleculares na área de análises clínicas. Além disso, os biomédicos também desempenham um papel crucial em áreas acadêmicas, contribuindo significativamente através de pesquisas para o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas. Estas pesquisas não só aprimoram a precisão dos diagnósticos, mas também ampliam o conhecimento sobre os mecanismos da doença e abrem caminhos para futuros tratamentos específicos.

3.6 Relato de caso

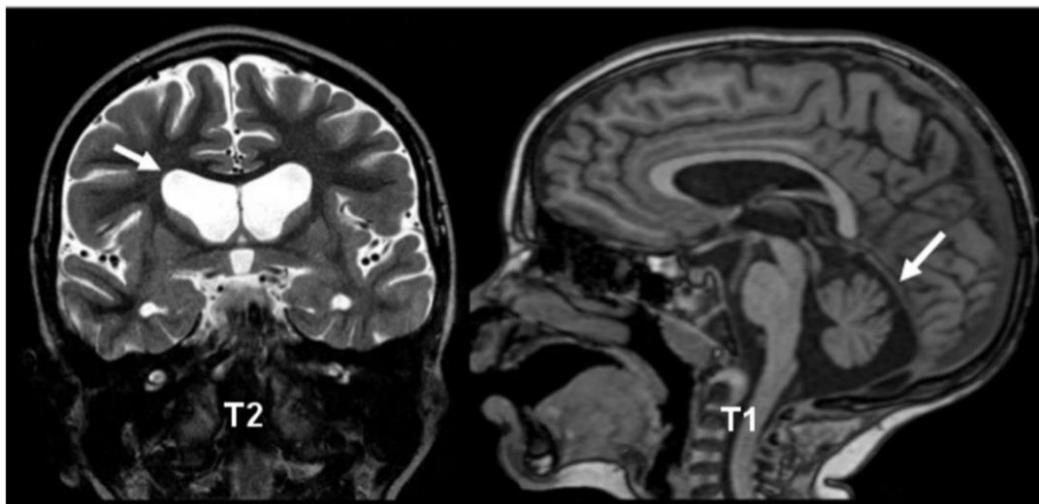
O grupo de pesquisa de Latimer *et al.* Publicou no Jornal da Doença de Huntington em 2017 um relato de dois casos em que pai e filho foram diagnosticados com Doença de Huntington, com o pai seguindo a evolução clássica da doença e o filho desenvolvendo a forma juvenil antes da primeira década de vida. O filho aos 6 anos foi diagnosticado com DHJ com uma herança de 169 repetições CAG, demonstrando exemplo drástico do fenômeno de antecipação associado à instabilidade da espermatogênese, uma vez que o alelo mutante herdado teve origem de seu pai, que demonstrou 54 repetições CAG no teste genético e desenvolveu a forma clássica da condição descrita.

O paciente do caso 1, filho do caso 2, aos quatro anos apresentou dificuldades de memória, quedas frequentes e a primeira convulsão. As convulsões se tornaram generalizadas e intratáveis. Aos cinco anos, não conseguia andar ou comer sozinho, necessitando de alimentação por sonda nasogástrica. Apresentava marcha instável, apraxia ocular, postura distônica das mãos, reflexos tendinosos hiperativos, clônus sustentado no tornozelo, aumento do tônus nas pernas e movimentos involuntários das pernas e mãos. A ressonância magnética mostrou atrofia do núcleo caudado, ventriculomegalia e leve perda de volume cerebelar (Figura 7). O teste genético revelou 169 repetições de CAG no gene IT-15, diagnosticando Doença de Huntington juvenil. Aos seis anos, foi necessário colocar uma sonda de gastrostomia percutânea devido à dificuldade alimentar e engasgos frequentes. Morreu aos seis anos, aproximadamente dois anos após o início dos sintomas, com pneumonia por aspiração como causa de morte.

O caso 2, pai do caso 1, era um homem de 44 anos que apresentou sintomas motores e cognitivos aos 35 anos, com histórico familiar de Doença de Huntington. Seu

pai morreu aos 52 anos de DH e sua avó paterna por volta dos 40 anos, presumivelmente de HD (Figura 8). Aos 35 anos, apresentava coreia leve no rosto, tronco e braços, movimentos oculares lentos e hiperreflexia. O teste genético revelou 54 repetições de CAG no gene IT-15. Aos 37 anos, desenvolveu face mascarada, bradicinesia, postura distônica no tronco e braços, dificuldade com movimentos alternados rápidos e problemas para andar. Aos 39 anos, desenvolveu disartria leve e, aos 40 anos, necessitava de uma sonda de gastrostomia e não conseguia andar sem assistência. Aos 44 anos, foi internado em cuidados de longa duração, com piora dos sintomas motores. Apresentou quadros disártrico e disfágico, leves confusões mentais. Foi transferido para cuidados paliativos e morreu nove anos após o diagnóstico inicial.

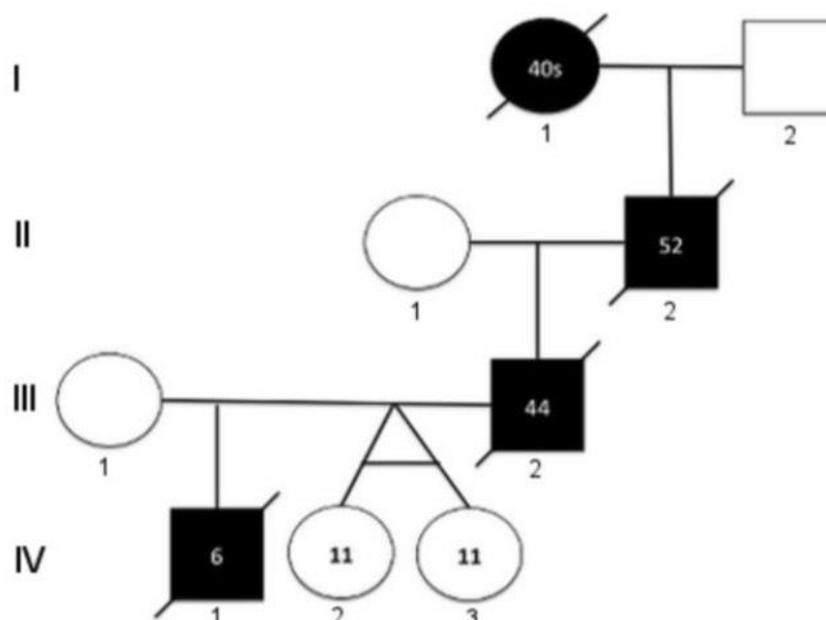
Figura 7 - Ressonância magnética do caso 1 de Doença de Huntington Juvenil



Fonte: LATIMER et al., 2017

A imagem exibe perda significativa envolvendo núcleo caudado associado com ventriculomegalia e perda de volume cerebelar.

Figura 8 – Heredograma demonstrando transmissão do alelo mutante entre gerações



Fonte: LATIMER et al., 2017

O heredograma demonstra 4 gerações afetadas pela DH. Caso 1 (IV-1) é o filho afetado do caso 2 (III-2). A história familiar indica que membros de gerações anteriores também tiveram a doença de Huntington, incluindo o pai e a avó paterna do caso 2.

4 CONCLUSÃO

A partir de estudos e avanços sobre a Doença de Huntington, foi possível a identificação do gene HTT e suas mutações específicas, possibilitando o desenvolvimento da detecção molecular das repetições CAG, sendo considerado um marco para o diagnóstico confirmatório e para coleta de dados epidemiológicos sobre a doença. Com o conhecimento adquirido, espera-se o desenvolvimento de terapias direcionadas para a DH, especialmente por meio de técnicas de edição genética e do desenvolvimento de medicamentos que modulam a expressão do gene mutante, que já estão sendo explorados em ensaios clínicos.

Refletir sobre a condição destaca a importância do diagnóstico precoce no aprofundamento do conhecimento e no manejo da condição. A detecção antecipada do alelo mutante possibilita intervenções e cuidados mais eficazes, além de permitir a participação em estudos clínicos que visam desenvolver novos tratamentos. Para famílias com histórico da doença, o diagnóstico precoce oferece orientações sobre as opções reprodutivas disponíveis, como a fertilização in vitro com seleção de embriões, ajudando a prevenir a transmissão da doença para os filhos, adoção ou mesmo para conhecer os riscos da transmissão de um alelo intermediário. Dessa forma, o diagnóstico precoce não só melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas também contribui significativamente para avanços na pesquisa e no planejamento familiar.

Apesar do progresso, o manejo e conhecimento geral acerca da DH ainda apresenta desafios na realidade brasileira, uma vez que a patologia possui manifestações semelhantes à doenças neurodegenerativas mais conhecidas entre a população, como Alzheimer e Parkinson. Essa falta de reconhecimento e atenção resulta em dados subestimados sobre a doença, assim, as pessoas afetadas pela DH enfrentam desafios significativos no acesso à assistência à saúde e no convívio social, prejudicando sua qualidade de vida.

Dessa forma, o presente estudo concluiu que a Doença de Huntington deverá ser alvo de maior atenção da saúde pública, por ser uma doença genética tão devastadora para as famílias portadoras. A falta de dados epidemiológicos oficiais sobre no Brasil representa um obstáculo significativo para a compreensão e o manejo eficaz da condição no país. Uma solução viável para essa questão é a democratização do acesso ao teste genético, que pode ser facilitada através de pesquisas que visem tornar as técnicas moleculares mais acessíveis e economicamente viáveis. À medida que essas técnicas se tornam mais baratas e amplamente difundidas, será possível realizar um mapeamento mais preciso da prevalência da Doença de Huntington em todo o território nacional. Esse avanço não apenas melhorará a detecção e o diagnóstico precoce, mas também permitirá um planejamento mais eficaz de políticas de saúde pública e suporte aos pacientes e suas famílias.

REFERÊNCIAS

ABH. **Of. ABH 06/2023**. Dispõe sobre o Projeto de Lei - PL-10718/2018. São Paulo, 10 abr. 2023.

AGOSTINHO, Luciana de Andrade *et al.* Clinical and genetic investigation of a Brazilian family with Huntington's Disease. **Functional Neurology**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, p. 135-142, jul/set. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115227/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

ALKANLI, Suleyman Serdar *et al.* CRISPR/Cas9 Mediated Therapeutic Approach in Huntington's Disease. **Molecular Neurobiology**, Istambul, v. 60, n. 3, p. 1486-1498, mar. 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-022-03150-5>. Acesso em: 07 mar. 2024.

BASTEPE, Murat; XIN, Winnie. Huntington Disease: Molecular diagnostics approach. **Current Protocols in Human Genetics**, Massachusetts, v. 9, n. 26, p. 1-23, out. 2015. Disponível em: <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471142905.hg0926s87>. Acesso em: 07 mar. 2024.

BATES, Gillian P. *et al.* Huntington Disease. **Nature Reviews. Disease Primers**, Londres, v. 1, n. 15005, abr. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp20155>. Acesso em: 16 mar. 2024.

BEAN, Lora Bean; BAYRAK-TOYDEMIR, Pinar. American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. **Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics**, Los Angeles, v. 16, n. 12, p. 1-7, dec. 2014. Disponível em: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)03110-5/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)03110-5/fulltext). Acesso em: 20 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 199 de 30/01/2014**. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em: 16 mar. 2024.

CARIMAN, Mariana Oliveira Ramalho; SESTI, Luís Fernando Castagnino. Perfil dos portadores da Doença de Huntington no Brasil. **Research, Society and Development**, Palmas, v. 11, n. 7, maio 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/29565/25628/339831>. Acesso em: 15 mar. 2024.

CARIMAN, Mariana Oliveira Ramalho; NEGREIRO, Camila Conceição; SESTI, Luís Fernando Castagnino. Aspectos genéticos, clínicos e possível tratamento da Doença de Huntington. **Ciências Biológicas e da Saúde: Integrando saberes em diferentes contextos**, Palmas, 2022. Disponível em:

<https://www.editoracientifica.com.br/artigos/aspectos-geneticos-clinicos-e-possivel-tratamento-da-doenca-de-huntington>. Acesso em: 15 mar. 2024.

CARVALHO, Kimberly Guida. **A mortalidade pela Doença de Huntington no Brasil no período de 1996 a 2015**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) - Faculdade de Ciências da Saúde e Educação, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/13025>. Acesso em: 07 mar. 2024.

INTRIERI, Aline Cardoso Utescher *et al.* Huntington: distúrbio no cromossomo 4. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, Santos, v. 12, n. 29, p. 22-34, out/dez. 2015. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/687>. Acesso em: 15 mar. 2024.

JIANG, Andrew *et al.* From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. **Molecular Sciences**, Auckland, v. 24, n. 13021, out. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/16/13021>. Acesso em: 18 mar. 2024.

LATIMER, Caitlin S. *et al.* Neuropathological comparison of adult onset and juvenile Huntington's Disease with cerebellar atrophy: A report of a father and son. **Journal of Huntington's Disease**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 337-348, dec. 2017. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-huntingtons-disease/jhd170261>. Acesso em: 02 maio 2024.

LUZ, Geisa dos Santos; SILVA, Mara Regina Santos; DEMONTIGNY, Francine. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S. l.], v. 28, n. 5, p. 395-400, set. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/nKQ88s3pGchdHWPwHxjCS3G/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 18 mar. 2024.

MARQUES, Vicente Manuel Santos. **Doenças de Repetição de Trinucleotídeos - Doenças de antecipação**. 2013. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/3769>. Acesso em 7 de março de 2024.

MARTELLI, Anderson. Huntington: aspectos clínicos e fisiopatológicos da Doença de Huntington. **Archives of Health Investigation**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 32-39, nov. 2014. Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/687#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20de%20Huntington%20>. Acesso em: 18 mar. 2024.

RAMOS, Naime Oliveira *et al.* Doença neurodegenerativa rara: caracterização dos portadores de Doença de Huntington e ataxia espinocerebelar na Amazônia Ocidental, Brasil. **Revista De Saúde Pública Do Paraná**, [S. l.], v. 1, n. 2, p.63-74, dez. 2018. Disponível em:

<http://revista.escoladesaude.pr.gov.br/index.php/rspp/article/view/74>. Acesso em: 15 mar. 2024.

RUSSEL, David S *et al.* The phosphodiesterase 10 positron emission tomography tracer, [18F]MNI-659, as a novel biomarker for early Huntington disease. **JAMA Neurology**, New Haven, v. 71, n. 12, p. 1520-1528, dez. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413240/>. Acesso em: 17 abr. 2024.

SANTOS, Gabriel de Lima; SCHNADELBACH, Alessandra; MOREIRA, Lilia Maria de Azevedo. Aspectos atuais da realização de testes moleculares para a Doença de Huntington em centros de pesquisa e laboratórios brasileiros. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 14, n. 1, p. 51-56, jan-abr. 2015. Disponível em: https://rnp-primo.hosted.exlibrisgroup.com/primo-explore/fulldisplay?docid=TN_cdi_crossref_primary_10_9771_cmbio_v14i1_12241&context=PC&vid=CAPES_V3. Acesso em: 15 mar. 2024.

SAUDOU, Frédéric; HUMBERT, Sandrine. The Biology of Huntingtin. **Neuron**, Grenoble, v. 89, n. 5, p. 910-926, mar. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627316000969?via%3Dihub>. Acesso em 02 maio 2024.

SHIN, Chaewon *et al.* A Practical Guide for Clinical Approach to Patients With Huntington's Disease in Korea. **Journal of Movement Disorders**, Seoul, v. 17, n. 2, p. 138-149, mar. 2014. Disponível em: <https://www.e-jmd.org/journal/view.php?doi=10.14802/jmd.24040>. Acesso em: 30 abr. 2024.

STOKER, Thomas B. *et al.* Huntington's disease: diagnosis and management. **Practical Neurology**, Oxford v. 22, n. 1, p. 32-41, feb. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413240/>. Acesso em: 07 mar. 2024.

TABRIZI, Sarah J.; GHOSH, Rhia; LEAVITT, Blair R. Huntingtin Lowering Strategies for Disease Modification in Huntington's Disease. **Neuron Review**, Filadélfia, v. 101, n. 5, p. 801-819, mar. 2019. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(19\)30066_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627319300662%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(19)30066_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627319300662%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 20 abr. 2024.

ZHANG, Sirui; CHENG, Yangfan; SHANG, Huifang. The updated development of blood-based biomarkers for Huntington's disease. **Journal of Neurology**, [S.l.], v. 270, p. 2483-2503, jan. 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-023-11572-x>. Acesso em: 20 abr. 2024.