

AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE HUNTINGTON: UMA SÉRIE DE CASOS

FUNCTIONAL EVALUATION IN HUNTINGTON'S DISEASE: A SERIES OF CASES

Rafael Gonzalez de Oliveira¹, Dionatan Costa Rodrigues², Eustáquio Luiz Paiva-Oliveira^{1,5}, Julio Maria Rodrigues Colombiano¹, Carmen Lucia Antão Paiva^{2,3}, Luciana de Andrade Agostinho^{1,2,4}

RESUMO

A doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa, que cursa com distúrbios motores, cognitivos e comportamentais que contribuem para o comprometimento da funcionalidade. Este estudo investigou o grau de funcionalidade e acometimento de indivíduos portadores da DH, com o Índice de Barthel Modificado (IBM) e por meio do *Disease Burden Score* (DBS). As variáveis analisadas de cada indivíduo foram: a idade atual, o gênero, a idade de início da doença e o número das repetições CAG (gene HTT). Seis indivíduos foram avaliados, três do sexo masculino 63,6 anos ($\pm 10,9$) e três do sexo feminino 58,3 anos ($\pm 14,2$) com o diagnóstico genético positivo para DH provenientes do município de Ervália/MG. O sexo feminino apresentou a idade de início menor comparado ao sexo masculino, com média de 38,3 anos ($\pm 8,9$) e 46,6 anos ($\pm 7,6$), respectivamente. O valor médio do número de repetições CAG no sexo feminino foi de 46,3 ($\pm 4,1$) e no sexo masculino, 42,33 ($\pm 1,5$). O grau de desempenho funcional determinado pelo IBM foi de 9,3 ($\pm 1,1$) para o sexo feminino, com dependência total, e para o sexo masculino, 36 ($\pm 4,3$), com dependência severa. O valor médio obtido pelo DBS no sexo feminino foi de 596,8 ($\pm 101,9$), com maior grau de acometimento da doença comparado ao sexo masculino com 425,1 ($\pm 39,2$). O grupo de mulheres com DH apresentou início dos sintomas mais cedo com maior número de expansões CAG quando comparado ao grupo masculino. Todos os pacientes apresentaram dependência total em relação à execução das atividades de vida diária. Sugere-se que pesquisas futuras sejam realizadas com maior número de indivíduos afetados pela DH para que os resultados observados sejam confirmados.

Palavras Chave: Doença de Huntington; Funcionalidade; Índice de Barthel Modificado; Disease Burden Score, Atividades Cotidianas

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder, presenting with motor, cognitive and behavioral impairments that contribute to the decrease of the functional performance. This study investigated the degree of functionality and impairment of individuals with HD using the Modified Barthel Index (MBI) and the Disease Burden Score (DBS). The following variables were investigated: the age of onset, the gender, the current age and the number of CAG (HTT gene) repeats. Six HD patients from the municipality of Ervália-MG, three males 63.6 years old (± 10.9) and three females 58.3 years old (± 14.2), who had a positive genetic diagnosis for HD, were investigated. The female group had the lowest age of onset with an average of 38.3 years (± 8.9), compared to the male group, with 46.6 years (± 7.6). The mean of the number of CAG repeats in the female gender was 46.3 (± 4.1) and in the male, 42.33 (± 1.5). The degree of functional performance assessed by IBM was 9.3 (± 1.1) for the female group, with total dependence, and for the male group, 36 (± 4.3), with severe dependence. The mean of DBS value in the female group was 596.8 (± 101.9) with a higher degree of disease involvement compared to the male group 425.1 (± 39.2). The group of women with HD showed earlier onset of symptoms with a greater number of CAG repeats when compared to the male group. All patients presented total dependence on daily living activities. We strongly suggest further research involving a larger group of individuals affected by HD for statistical validation.

Keywords: Huntington's disease; Functionality; Modified Barthel Index; Disease Burden Score, Activities of Daily Living

¹Centro Universitário FAMINAS - UNIFAMINAS, Muriaé, Minas Gerais, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴Fundação Cristiano Varella - Hospital do Câncer de Muriaé, Muriaé, Minas Gerais, Brasil.

⁵Faculdade de Ciências e Tecnologia de Viçosa - FAVIÇOSA/UNIVIÇOSA, Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

Endereço para correspondência: Dionatan Costa Rodrigues – Mestrando do programa de pós-graduação em neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO - Rua Mariz e Barros, 775 - Maracanã, Rio de Janeiro - RJ, 20270-001 - E-mail: dionatand12@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é rara, neurodegenerativa com distúrbios de movimento, alterações cognitivas e comportamentais¹. Os sintomas podem se manifestar em indivíduos com mais de 35 repetições². A DH é causada por uma expansão de repetições trinucleotídicas CAG no cromossomo 4p16.3, no *gene HTT*³.

O número das repetições CAG possui impacto na idade de início da DH e também está correlacionado com o grau de severidade do quadro clínico⁴. As manifestações clínicas acarretam agravos no declínio da funcionalidade e na qualidade de vida⁵.

Avaliar o desempenho funcional de acordo com a idade de início da doença e com o número e repetições CAG pode auxiliar na caracterização do quadro clínico do indivíduo afetado. Além disso, com a avaliação do grau de dependência do paciente em relação às atividades de vida diárias (AVDs), pode-se identificar as limitações funcionais de acordo com a progressão da doença de cada indivíduo. Com isso, a abordagem fisioterapêutica individualizado pode ser realizada em busca da melhora na qualidade de vida.

Na transmissão intergeracional de alelos geneticamente expandidos, observa-se que na espermatogênese a instabilidade é maior devido ao grande número de ciclos de divisão e duplicação do material genético quando comparada com a instabilidade durante a formação de gametas femininos na oogenese. Assim, os alelos herdados do pai têm maior probabilidade de apresentar erros durante o processo de replicação, podendo favorecer o aparecimento de mutações *de novo* a partir de indivíduos portadores de alelos intermediários ou de ocorrência de expansões, em casos de alelos expandidos transmitidos à prole^{6,7}.

Os alelos expandidos da prole de origem materna raramente aumentam mais de 20 unidades de repetições CAG quando transmitidos aos filhos^{8,9}.

A transmissão intergeracional dos alelos expandidos, por sua vez, pode cursar com um aumento médio de 1 a 4 repetições CAG ou com uma redução de 1 a 2 unidades¹⁰.

Este estudo determinou o grau de funcionalidade e acometimento de indivíduos portadores da DH, com o Índice de Barthel Modificado (IBM) e por meio do *Disease Burden Score* (DBS). Além disso, teve como objetivo investigar as variáveis: idade de início da DH, tempo da doença, número de repetições CAG, grau de funcionalidade e grau de acometimento da doença em uma série de ca-

sos de indivíduos com DH do sexo feminino e masculino.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo. Foram selecionados seis indivíduos com teste genético positivo para DH e alelos com mais de 39 repetições CAG.

Os exames genéticos foram realizados no departamento de Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) em colaboração com o Programa de Pós Graduação em Neurologia. Os indivíduos foram provenientes do município de Ervália/MG localizado na Zona da Mata Mineira.

Um questionário semiestruturado foi aplicado para coletar informações de variáveis demográficas como gênero, idade, idade de início da doença, grau de funcionalidade e número de repetições de CAG. Utilizou-se o Índice de Barthel Modificado (IBM), para avaliar o nível de independência do indivíduo na execução de dez atividades básicas da vida diária.

A idade de início dos sintomas foi relatada pelo paciente na observação de alterações motoras incomuns, e estas informações foram confirmadas pelos familiares.

Para o cálculo do grau de acometimento da doença foi utilizado o *Disease Burden Score* (DBS) com a fórmula $DBS = [\text{repetição CAG} - 35.5] \times \text{idade atual}^{11}$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Centro Universitário de Minas – UNIFAMINAS sob o número CAAE 71244117.0.0000.5105 e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – UNIRIO sob número CAAE 49391615.6.0000.5258, respeitando a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde (CNS/MS). Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Dos seis indivíduos avaliados, três são do sexo feminino e três do sexo masculino. A média de idade do sexo masculino foi de 63,6 anos ($\pm 10,9$), no sexo feminino de 58,3 anos ($\pm 14,2$). O sexo feminino apresentou a idade de início menor com média de 38,3 anos ($\pm 8,9$), comparado ao sexo masculino com média de 46,6 anos ($\pm 7,6$). A média do número dos alelos CAG expandidos no sexo feminino foi de 46,3 ($\pm 4,1$) e no sexo masculino, 42,33 ($\pm 1,5$).

O IBM foi utilizado em todos os pacientes com intuito de avaliar o grau de dependência funcional. O valor médio para o sexo feminino foi de 9,3 ($\pm 1,1$), com

dependência total, e o sexo masculino de 36 ($\pm 4,3$), com dependência severa. As mulheres apresentaram pior grau relacionado a dependência funcional.

O grau de acometimento da doença de cada indivíduo foi associado ao tamanho dos alelos CAG e a idade atual. O valor médio do DBS no sexo feminino foi de 596,83 ($\pm 101,91$), com maior grau de acometimento da doença comparado ao sexo masculino 425,17 ($\pm 39,24$).

Foi observado um menor grau no desempenho funcional no grupo do sexo feminino, que apresentou início dos sintomas mais cedo quando comparado ao grupo masculino. Além disso, o grupo de mulheres afetadas, apresentou maior número de expansões CAG, dependência total nas atividades de vida diária e maior grau de acometimento da doença em relação ao sexo masculino.

DISCUSSÃO

Os fatores que podem influenciar na variabilidade clínica de indivíduos com DH podem ser: genéticos e ambientais, que podem estar associados à variação da idade de início da DH. Um estudo realizado no lago Maracaibo, na Venezuela, reportou que a presença de poluentes da indústria de petróleo do lago poderiam influenciar na idade de início dos pacientes afetados pela DH naquela região¹²⁻⁴.

No presente estudo, fatores ambientais não foram investigados como determinantes da variação de idade de início da doença. Contudo, sugere-se que o maior número de expansões CAG no gene *HTT* (cromossomo 4) do grupo do sexo feminino pode ter influenciado no surgimento da doença em idade mais precoce quando comparado ao sexo masculino. Uma vez que há correlação entre a idade de início da doença e o número de repetições CAG¹³, o que corrobora com o presente estudo. O autor mostrou que quanto maior o número de expansões, mais rápido tem-se o início das manifestações clínicas nos pacientes e a idade de início em adultos geralmente ocorre entre 30 a 50 anos¹³.

A literatura aponta que o número aumentado de repetições CAG são determinantes na idade de início da doença e que tais alterações contribuem para a progressão da disfunção motora, que é uma característica da progressão da DH. Com o contínuo agravamento da função motora, sinais característicos emergem tais como: distonia, bradicinesia, coreia e comprometimento oculomotor contribuindo para evolução das alterações do desempenho funcional¹⁴.

A função motora em DH tem sido tipicamente avaliada pela *Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)*, contudo para este estudo utilizou-se o IBM, que avalia os níveis de independência funcional baseado nas atividades básicas de vida diária.

Trabalhos prévios prospectivos^{15,16,17,18}, com objetivos de avaliar o efeito de programas de reabilitação em pacientes afetados pela DH, mostraram que tais estratégias exercidas de maneira multifuncional e contínua são essenciais para melhorar e manter a performance motora e independência funcional. Semelhante ao presente estudo, todos os autores supracitados utilizaram o IBM para avaliar as atividades de vida diária e, conseqüentemente, o desempenho funcional, demonstrando a aplicabilidade e os benefícios desta escala na avaliação destas variáveis. Os resultados obtidos neste estudo mostraram por meio da aplicação do IBM, que os pacientes do sexo feminino investigados, apresentam dependência total para a realização de suas atividades de vida diária ratificado pelo início precoce da doença e pelo número aumentado de expansões de CAG em relação ao sexo oposto.

Em um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro com oito indivíduos sintomáticos para DH, da cidade de Ervália (MG), no qual se aplicou o *DBS*, foi observado valor médio de 391,2 ($\pm 66,5$)¹⁹ na amostra estudada. Neste estudo, este valor foi superior ao encontrado pelos autores em ambos os sexos analisados, com predomínio no sexo feminino que apresentou valores elevados, sugerindo maior gravidade da doença nesse gênero, que se justifica pelos resultados encontrados nas demais variáveis analisadas.

Apesar do presente estudo apresentar dados importantes sobre a funcionalidade em pacientes com DH, considera-se como limitação o número reduzido de pacientes com DH analisados, por isso, não é adequado inferir os resultados observados na população de afetados. Sugere-se que pesquisas futuras sejam realizadas com maior número de indivíduos afetados para que estes achados sejam confirmados.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o sexo feminino, nesta amostra possui maior comprometimento funcional em todas as variáveis analisadas, associado com maior expansão de CAG e idade precoce de início da doença, que merecem maior atenção, apesar das correlações não se mostrarem estatisticamente significantes.

Considera-se necessário adequar o acompanhamento dos pacientes, desde o início das primeiras manifestações da doença, no intuito de observar a real progressão da perda da capacidade funcional. A realização de estudos e pesquisas com uma amostra maior de afetados pela DH pode contribuir para a melhor compreensão de fatores que estão associados ao grau de funcionalidade. Adicionalmente, estes estudos são importantes para o acompanhamento da evolução da doença e da incapacidade funcional, para orientação no planejamento de programas de exercícios fisioterapêuticos em várias fases da doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes com DH.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Huntington, G. On chorea. *Medical and Surgical Reporter* 1872;26(10):371-21.
- Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983;306(5940):234-8.
- 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*. 1993;26(6):971-83.
- Rosenblatt A, Brinkman RR, Liang KY, Almqvist EW, et al. Familial influence on age of onset among siblings with Huntington disease. *Am J Med Genet*. 2001;105(5): 399-403.
- Simonelli M. CAG mutation effect on rate of progression in Huntington's disease. *Neurol Sci*. 2002;23(2):107-8.
- Kremer, B.; Almqvist, E.; Theilmann, J.; Spence, N.; Telenius, H.; Goldberg, Y.P.; Hayden, M.R. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet*. [S.l], v. 57, p. 343-50, 1995.
- Wheeler, V.C.; Persichetti, F.; Mcneil, S.M.; Mysore, J.S.; Mysore, S.S.; Macdonald, M.E.; Myers, R.H.; Gusella, J.F.; Wexler, N.S. Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease. *J Med Genet*. [S.l], v.44, p. 695-701, 2007.
- Andrew, S.E.; Goldberg, Y.P.; Kremer, B.; Telenius, H.; Theilmann, J.; Adam, S.; Starr, E.; Squitieri, F.; Lin, B.; Kalchman, M.A.; et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet*. [S.l], v. 4, p. 398-403, 1993.
- Nahhas, F.A.; Garbern, J.; Krajewski, K.M.; Roa, B.B.; Feldman, G.L. Juvenile onset Huntington disease resulting from a very large maternal expansion. *Am J Med Genet A*. [S.l], v.137A, p. 328-31, 2005.
- Gil, J.M.; Rego, A.C. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci*. [S.l], v. 27, p. 2803-20, 2008.
- Penney JB Jr, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, et al. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol*. 1997;41(5):689-692.
- Wexler NS. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(10):3498-350.
- Nopoulos PC. Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2016;18(1):91-98.
- Liu D, Long JD, Zhang Y, et al. Motor onset and diagnosis in Huntington disease using the diagnostic confidence level. *Journal of neurology*. 2015;262(12):2691-2698.
- Zinzi, P., Salmaso, D., Frontali, M. et al. Patients' and caregivers' perspectives: assessing an intensive rehabilitation programme and outcomes in Huntington's disease. *J Public Health* (2009) 17: 331.
- Piira A, van Walsem MR, Mikalsen G, Øie L, Frich JC, Knutsen S. Effects of a Two-Year Intensive Multidisciplinary Rehabilitation Program for Patients with Huntington's Disease: a Prospective Intervention Study. *PLoS Currents*. 2014;6.
- Piira A, van Walsem MR, Mikalsen G, Nilsen KH, Knutsen S, Frich JC. Effects of a One Year Intensive Multidisciplinary Rehabilitation Program for Patients with Huntington's Disease: a Prospective Intervention Study. *PLoS Currents*. 2013;5.
- Ciancarelli I, Tozzi Ciancarelli MG, Carolei A. Effectiveness of intensive neurorehabilitation in patients with Huntington's disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(2):189-95.
- Agostinho LA, Spitz M, Pereira JS, Paiva CLA. Clinical and genetic investigation of a Brazilian family with Huntington's disease. *Functional neurology*. 2016; 31(3):135.