

## Doença de Huntington: aspectos diagnósticos e implicações éticas

*Huntington's disease:  
diagnostic aspects and ethical implications*

Bruna Antunes de Aguiar XIMENES<sup>1</sup>  
Eduardo Henrique TEIXEIRA<sup>2</sup>

### RESUMO

Doença de Huntington é uma afecção neurodegenerativa de herança autossômica dominante, caracterizada por manifestações neurológicas, neuropsiquiátricas e disfunções autonômicas. Não há tratamento para a doença, fato que levanta questões éticas importantes diante do impacto da confirmação diagnóstica e da possibilidade de um planejamento familiar. Paciente feminina, 68 anos, há três anos com movimentos coreicos de lábios, língua, mãos e pé esquerdo, disfagia, sintomas depressivos e comprometimento de funções cognitivas de média gravidade. A ressonância magnética de crânio apresentou alterações compatíveis com doença de Huntington. Foi realizada avaliação genética, após aconselhamento da paciente e do familiar responsável, e confirmou-se a hipótese aventada. O diagnóstico deve ser feito o mais breve possível a fim de diminuir o impacto na vida do portador e de sua família e permitir um planejamento familiar. São muitas dificuldades em lidar com a confirmação do diagnóstico, principalmente quando a autonomia do paciente está comprometida, portanto é fundamental esclarecimento e aconselhamento antes e após o teste.

**Termos de indexação:** Doença de Huntington. Diagnóstico. Ética. Neuropsiquiatria. Testes genéticos.

---

<sup>1</sup> Residente em Psiquiatria, Hospital e Maternidade Celso Pierro. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd. Ipaussurama, 13090-950, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: B.A.A. XIMENES. E-mail: <baax@hotmail.com>.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Campinas, SP, Brasil.

## ABSTRACT

*Huntington's disease is a neurodegenerative disorder with autosomal dominant inheritance, characterized by neurological manifestations and neuropsychiatric and autonomic dysfunction. There is no treatment for Huntington's disease, which raises important ethical issues upon the impact of diagnostic confirmation and the possibility of family planning. A 68-year-old female patient presented with choreiform movements of lips, tongue, hands and left foot, dysphagia, depression and impairment of cognitive functions of medium severity that had been going on for three years. Magnetic resonance imaging of the brain showed changes consistent with Huntington's disease. After advising the patient and her caregiver, genetic testing was performed and confirmed the suggested hypothesis. The diagnosis should be done as soon as possible, in order to reduce the impact on the patient's life and his or her family and to allow family planning. This diagnosis brings about difficult issues to deal with, especially when the patient's autonomy is affected. Therefore, counseling before and after the test is essential.*

**Indexing terms:** Huntington. Disease. Diagnosis. Ethics. Neuropsychiatry. Genetic testing.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) é uma afecção neurodegenerativa, com padrão de herança autossômica dominante, caracterizada por manifestações neurológicas, autonômicas e neuropsiquiátricas. Até o presente momento não há tratamento para esta doença, fato que levanta questões éticas importantes diante do impacto da confirmação diagnóstica.

A doença de Huntington é caracterizada pelo início insidioso de manifestações neurológicas que incluem movimentos coreicos, disartria, disfagia, instabilidade postural, distonia e incontinência urinária. Os sinais e sintomas psiquiátricos podem ocorrer antes, durante ou após as manifestações neurológicas. Esses sintomas estão presentes em 35% a 73% dos pacientes, porém 31% dos pacientes apresentam os sintomas psiquiátricos como a primeira manifestação da doença, sendo sempre associados à deterioração cognitiva progressiva<sup>1</sup>. São descritas mudanças de personalidade e de humor, agitação, depressão, impulsividade e agressividade. Os sintomas cognitivos estão presentes em todos os pacientes com doença de Huntington em algum momento da doença<sup>2-3</sup>.

Tipicamente a sintomatologia tem início entre 40 e 50 anos, no entanto pode se manifestar entre a infância e a senilidade<sup>4</sup>. Trata-se de uma afecção

com padrão de herança autossômica dominante e está associada a uma expansão trinucleotídica CAG presente no cromossomo 4 do gene IT15<sup>2-3</sup>.

Os exames de neuroimagem revelam atrofia do núcleo caudado e do putâmen, além de redução cerebelar e do volume cerebral<sup>5</sup>. Existe uma alteração nos neurorreceptores dos núcleos da base, incluindo redução dos receptores dopaminérgicos<sup>6</sup>.

O diagnóstico clínico de doença de Huntington é realizado por um exame e uma história familiar detalhada. Os testes genéticos são fundamentais e capazes de confirmar a presença da doença, pois a diferenciação clínica é limitada devido ao amplo quadro de manifestações sintomatológicas compatíveis com outras desordens neurológicas, dificultando o diagnóstico baseado apenas na história clínica e no exame físico<sup>7</sup>. O teste consiste em uma Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que mostra a expansão do Trinucleotídeo (CAG). Em geral, nos indivíduos normais, os alelos podem variar de 8 a 35 unidades de CAG, enquanto os indivíduos afetados pela doença de Huntington possuem alelos com mais de 40 unidades CAG<sup>2</sup>.

Se detectada a mutação genética, há a possibilidade de realização posterior do teste preditivo em familiares, permitindo o diagnóstico mesmo antes de qualquer manifestação da doença. Nesse caso, permite-se um planejamento familiar adequado.

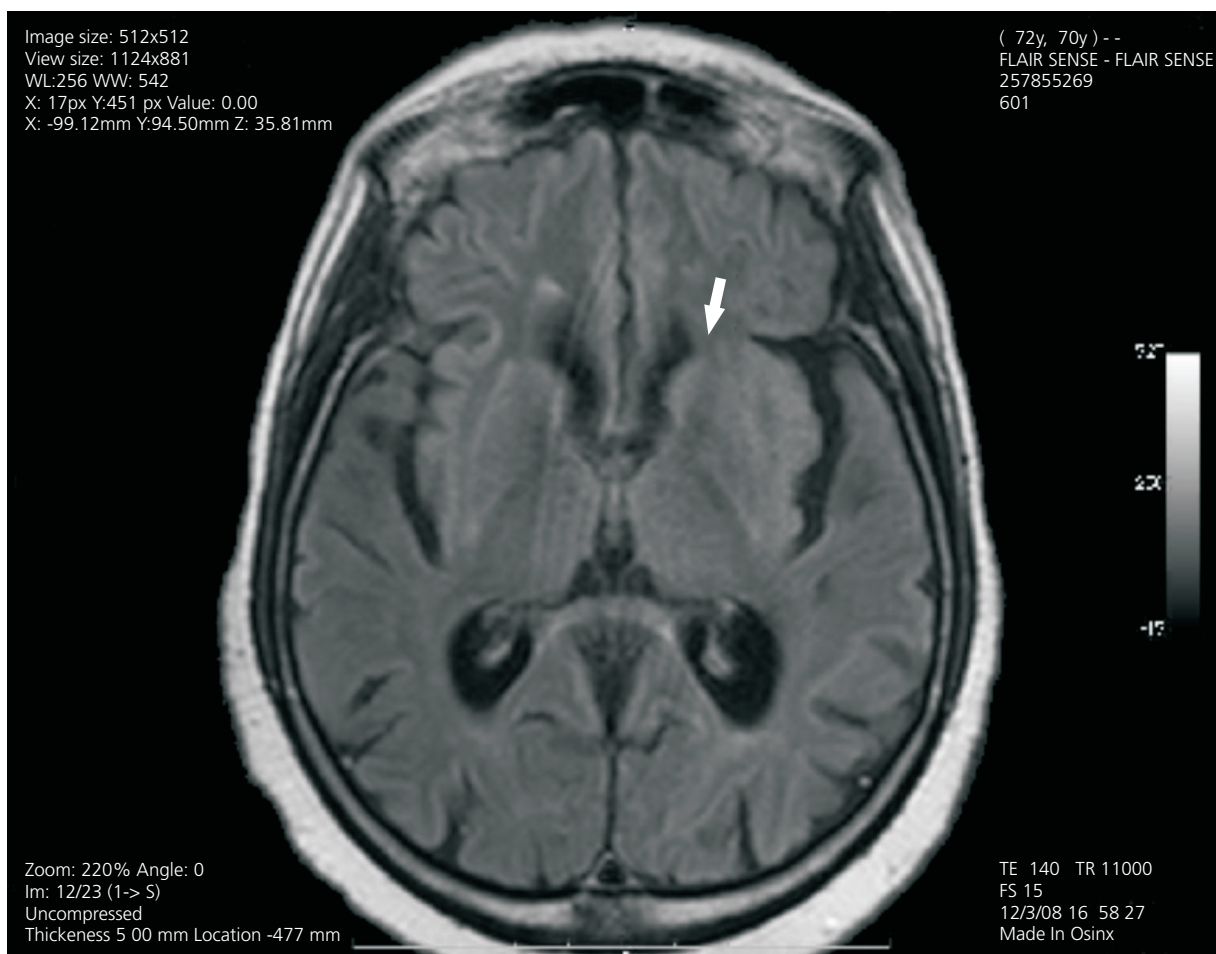
A realização do teste genético é essencial, aumentando, porém, o número de indivíduos considerados pré-sintomáticos<sup>8</sup> e ao mesmo tempo não sendo capaz de prever o início da manifestação clínica da doença, seu desenvolvimento ou sua gravidade. As decisões pela investigação genética e o aconselhamento antes e após o teste são importantes devido ao impacto causado na estrutura familiar, uma vez que as pessoas que carregam o gene irão definitivamente desenvolver a doença. O primeiro período crítico para o suicídio é imediatamente antes do recebimento do diagnóstico formal e o segundo, a fase em que a doença limita a independência do paciente<sup>9</sup>. Infelizmente, essa doença permanece sem cura e é fatal<sup>10</sup>.

O objetivo desse trabalho é relatar as dificuldades em confirmar o diagnóstico, as questões éticas envolvidas e as implicações na estrutura familiar.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (protocolo 413/09).

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 68 anos, viúva, católica, aposentada, uma filha, procurou atendimento com queixa de movimentos involuntários em boca, pés, mãos e disfagia há três anos. Trazida pela irmã mais velha, que servia de cuidadora devido ao grave comprometimento, apresentava movimentos



**Figura 1.** Caudado e putâmen diminuídos.

coreicos de lábios, língua, mãos e pé esquerdo, associados a sintomas depressivos com comprometimento de funções cognitivas de pequena a média gravidade. Havia passado por inúmeros profissionais, sem melhora do quadro ou diagnóstico esclarecedor. Apresentava antecedente de quadro depressivo recorrente de início havia mais de dez anos e de um episódio de agitação e heteroagressividade havia cinco anos após a notícia de gestação não desejada da sua filha. Fez uso de Levomepromazina, Haloperidol e Quetiapina, sem sucesso.

No primeiro atendimento foi aventada a hipótese de doença de Huntington e a paciente foi submetida a ampla investigação clínica, com a qual ela e a irmã estavam de acordo. A ressonância magnética de crânio apresentou sinais de redução volumétrica encefálica difusa, importante redução volumétrica de núcleos caudados e putamên, acompanhada de discreta rima de hiperintensidade na porção mais lateral dos putamêns: alterações compatíveis com doença de Huntington<sup>5</sup> (Figura 1). No decorrer do acompanhamento clínico, foi realizada avaliação genética após aconselhamento da paciente e do familiar responsável. Foi constatada a presença de alelos de 26 e 44 repetições (um normal e um com repetição), confirmando a hipótese diagnóstica aventada.

Nesse momento a paciente estava debilitada física e mentalmente, com perda de sua autonomia, e já não conseguia mais ir às consultas. O resultado foi entregue à irmã, que decidiu por não discutir com a paciente e com os outros familiares o diagnóstico estabelecido.

## DISCUSSÃO

Os testes genéticos levantam um dilema aos médicos: a informação genética é propriedade confidencial dos indivíduos testados ou os parentes biológicos têm o direito de tomar conhecimento da informação? Para o indivíduo que utiliza o teste preditivo, a aquisição dessas informações exige escolhas em relação à divulgação para os demais membros da família<sup>11</sup>.

Esse caso gerou muita dúvida entre a equipe em relação aos direitos e deveres do médico, considerando os descendentes de primeira e segunda geração por parte da paciente. É dever do médico informar os outros familiares sobre os riscos da doença e sobre a possibilidade de um planejamento familiar?<sup>12</sup>.

Segundo recomendações relativas ao uso do teste preditivo para a detecção da doença de Huntington - traçadas por um comitê formado por representantes da *International Huntington Association* (IHA) e da *World Federation Neurology* (WFN) - Grupo de Pesquisa em Coreia de Huntington -, todos os indivíduos que desejem fazer o teste devem receber informações relevantes e atualizadas, além de aconselhamento e acompanhamento multidisciplinar para que possam decidir sobre sua realização<sup>13</sup>.

A decisão da realização do teste é exclusiva do indivíduo interessado. A maioria dos representantes das organizações leigas considera que, se pais e filhos não chegam a um consenso e o filho deseja realizar o teste preditivo, o direito de o filho saber deve ter prioridade sobre o direito de o pai ou de a mãe não querer saber. No entanto isso é válido somente para indivíduos que atingiram a maioridade, de acordo com as leis do respectivo país<sup>13</sup>.

A maioria das diretrizes recomenda que os testes preditivos não sejam realizados em menores de 18 anos, porém existem alguns autores que defendem a realização em adolescentes desde que sob consentimento dos pais. Mesmo não existindo consenso, estudos revelam que as áreas pré-frontais do cérebro, envolvidas em funções executivas, como a tomada de decisões, não estão totalmente desenvolvidas até a idade adulta. Esses resultados justificam a manutenção da idade mínima de 18 anos para o teste preditivo para as doenças não tratáveis, como a doença de Huntington. Mais pesquisas sobre a avaliação de maturidade influenciarão na elaboração de um consenso sobre o assunto<sup>12</sup>.

No Código de Ética Médica, artigo 102, a orientação é de que: "é vedado ao médico revelar

fato de que tenha conhecimento em virtude do exercício de sua profissão, salvo por justa causa, dever legal ou autorização expressa do paciente”<sup>14</sup>.

O caso descrito neste trabalho apresenta as dificuldades diagnósticas e as questões éticas envolvidas com a realização do exame de DNA. Casos semelhantes, obviamente, devem ser vistos de maneira individualizada e cuidadosa, uma vez que os filhos de indivíduos afetados pela doença de Huntington apresentam risco de 50% de virem a apresentar a doença e que um diagnóstico precoce pode tanto permitir um planejamento familiar quanto causar estigma, estresse psicológico e discriminação em potencial.

Conclui-se, por meio deste trabalho, que falta consenso quanto às questões envolvidas na realização dos exames de DNA e dos testes preditivos para doença de Huntington; que deve predominar o bom senso por parte dos médicos, pacientes e familiares; e que há a necessidade de esclarecimento e aconselhamento antes e após o teste que possibilitem um melhor manejo dos resultados.

## REFERÊNCIAS

1. Ruocco HH, Lopes-Cendes I, Laurito TL, Li LM, Cendes F. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64(1):5-9.
2. Laks J, Rocha M, Capitão C, Domingues RC, Ladeia G, Lima M, *et al.* Functional and motor response to low dose olanzapine in huntington's disease: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(4):1092-4.
3. Lima e Silva TC, Serra HG, Bertuzzo CS, Lopes-Cendes I. Molecular diagnosis of Huntington disease in Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000; 58(1): 11-7.
4. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007; 369 (9557):218-28.
5. Ruocco HH, Lopes-Cendes I, Li LM, Santos-Silva M, Cendes F. Striatal and extrastriatal atrophy in Huntington's disease and its relationship with length of the CAG repeat. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39 (8):1129-36.
6. Etchebehere ECSC, Lima MCL, Passos W, Maciel Jr JA, Santos AO, Ramos CD, *et al.* Brain SPECT imaging in Huntington's disease before and after therapy with olanzapine: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999; 57(3B):863-6.
7. Falk M, Vojtisková M, Lukás Z, Kroupová I, Froster U. Simple procedure for automatic detection of unstable alleles in the myotonic dystrophy and Huntington's disease loci. *Genet Test.* 2006; 10(2):85-97.
8. Lilani A. Ethical issues and policy analysis for genetic testing: Huntington's disease as a paradigm for diseases with a late onset. *Hum Reprod Genet Ethics.* 2005; 11(2):28-34.
9. Paulsen JS, Hoth KF, Stierman L. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(4):725-31.
10. Nakamura K, Aminoff MJ. Huntington's disease: clinical characteristics, pathogenesis and therapies. *Drugs Today (Barc).* 2007; 43(2):97-116.
11. Holt K. What do we tell the children? Contrasting the disclosure of two HD families regarding risk status and predictive genetic diseases. *J Genet Couns.* 2006; 15(4):253-65.
12. Richards FH. Maturity of judgement in decision making for predictive testing for nontreatable adult-onset neurogenetic conditions: a case against predictive testing of minors. *Clin Genet.* 2006.70(5): 396-401.
13. Internacional Huntington Association, World Federation of Neurology. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet.* 1994; 31:555-9.
14. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Código de ética médica: e textos sobre ética, direitos e deveres dos médicos e pacientes. São Paulo; 2001.

Recebido em: 25/5/2009

Versão final reapresentada em: 21/12/2009

Aprovado em: 28/1/2010

