

Carnitina livre: um biomarcador da Doença de Huntington?

José Augusto dos Santos, Laura Bannach Jardim (orientadora)
Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução

A doença de Huntington (DH) é uma enfermidade neurodegenerativa autossômica dominante, sem tratamento, caracterizada pela presença de coréia, alterações comportamentais e deterioração cognitiva, com piora progressiva. Causada por uma expansão CAG (CAGexp) no gene *HTT*, a HD tem uma fisiopatologia ainda não compreendida. Existem evidências de que o estresse oxidativo tenha papel importante no processo e que o metabolismo da carnitina possa estar alterado.

Objetivos

Avaliar os níveis séricos de carnitina livre em portadores sintomáticos de CAGexp no gene *HTT* (mais de 36 repetições) e relacionar esses níveis com variáveis clínicas e de gravidade.

Métodos

Foram convidados a participar da pesquisa pacientes dos ambulatórios do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade Federal de São Paulo, entre junho de 2014 e março de 2015. Após darem sua concordância, a escala UHDRS completa foi aplicada e peso/altura verificados. As sequências CAG no gene *HTT* foram medidas no analisador genético ABI 3130xl; a carnitina livre no sangue periférico foi medida por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas ("electrospray") em tandem (LC/MS/MS); os valores entre 22,2 e 54 $\mu\text{M/L}$ foram considerados normais. A idade, o IMC, a idade de início, a duração da doença, os escores UHDRS e o tamanho da CAG expandido foram comparados entre os sujeitos com e sem carnitina livre normal através do teste de Mann-Whitney. Correlações (Spearman) também foram buscadas.

Resultados

Embora poucas variáveis contínuas tenham tido distribuição normal, todas foram descritas em suas médias (desvio-padrão).

A Tabela 1 mostra que os pacientes com carnitina livre baixa tinham idades de início menores do que os demais pacientes; o tamanho da expansão CAG foi semelhante e a duração, apesar de maior no grupo com carnitina livre baixa, não atingiu significância estatística. O grupo com carnitina livre baixa apresentou escores mais graves em algumas subescalas. Quanto avaliamos o grupo como um todo, houve correlação entre os níveis de carnitina livre e os escores motores e funcionais; essas correlações deixaram de ser significativas quando os cinco pacientes com carnitina baixa foram excluídos da análise.

Carnitina Livre	Carnitina Livre (VR: 22,2 a 54 $\mu\text{M/L}$)			Sig *
	Normal 29,3 [5,6]	Baixa 19,3 [0,6]	Geral 28,4 [7,1]	
n	40	5	45	
Gênero (F/M)	17/23	2/3	19/26	
Expansão GAG	44,5 [2]	45,7 [3,5]	45,5 [5,0]	
Idade de início	41	29	40 [9,7]	0,018
Idade	48 [10,8]	50,2 [9,2]	49,2 [10,7]	
Duração da doença	9,7 [7,9]	16,3 [6,3]	9,7 [7,0]	
IMC	23,5 [3,1]	24,5 [1,2]	23,2 [3,2]	
Escore Motor #	48,5	80		0,030
Avaliação funcional #	17	1		0,050
Escala de Independência #	70	20		0,015

Tabela 1 – Características gerais. * Significância estatística através de Mann-Whitney. # Escala UHDRS. [] desvio padrão.

Resultados (continuação)

Escore	Sig *	Rho
Motor	0.056	- 0,287
Psiquiátrico		
Stroop / nomeação de cores	0.041	0.342
Stroop / nomeação de palavras		
Stroop / cor-palavra		
Dígitos-Símbolos		
Fluência Verbal		
Avaliação Funcional	0.012	0.317
Escala de Independência	0.007	0.397
Capacidade Funcional	0.012	0.370

Tabela 2 – Correlações (Spearman) entre carnitina livre (considerando todos os pacientes) e os diferentes escores (parâmetros). * Mann-Whitney.

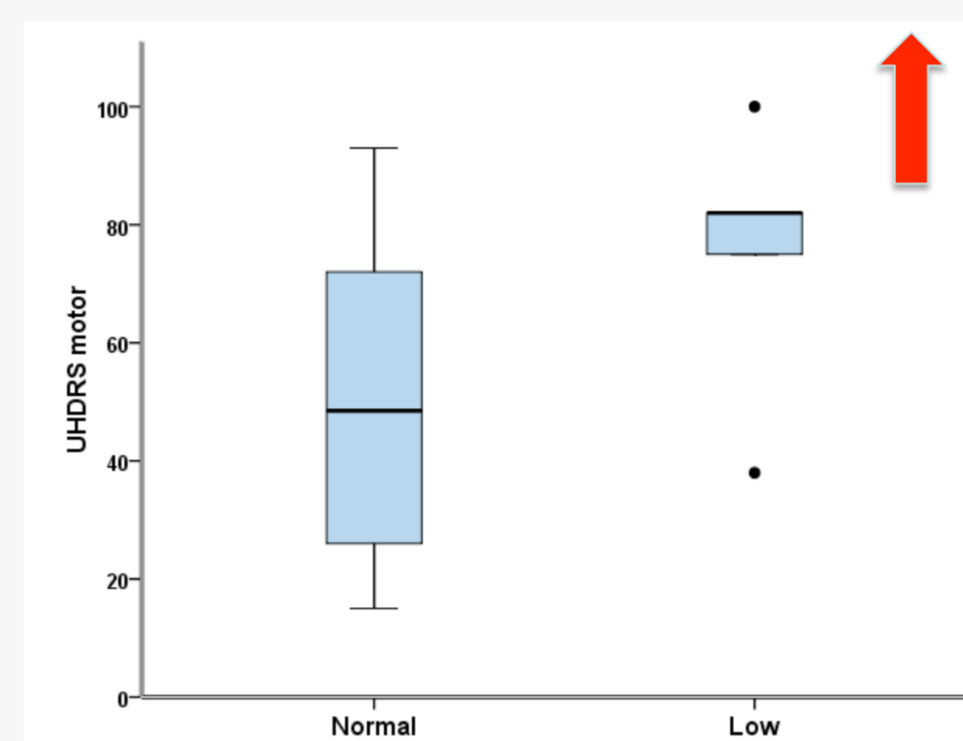


Gráfico 1 - Comparação do Escore Motor da escala UHDRS entre indivíduos com carnitina livre normal e indivíduos com carnitina baixa. Mann-Whitney: $P=0.03$.

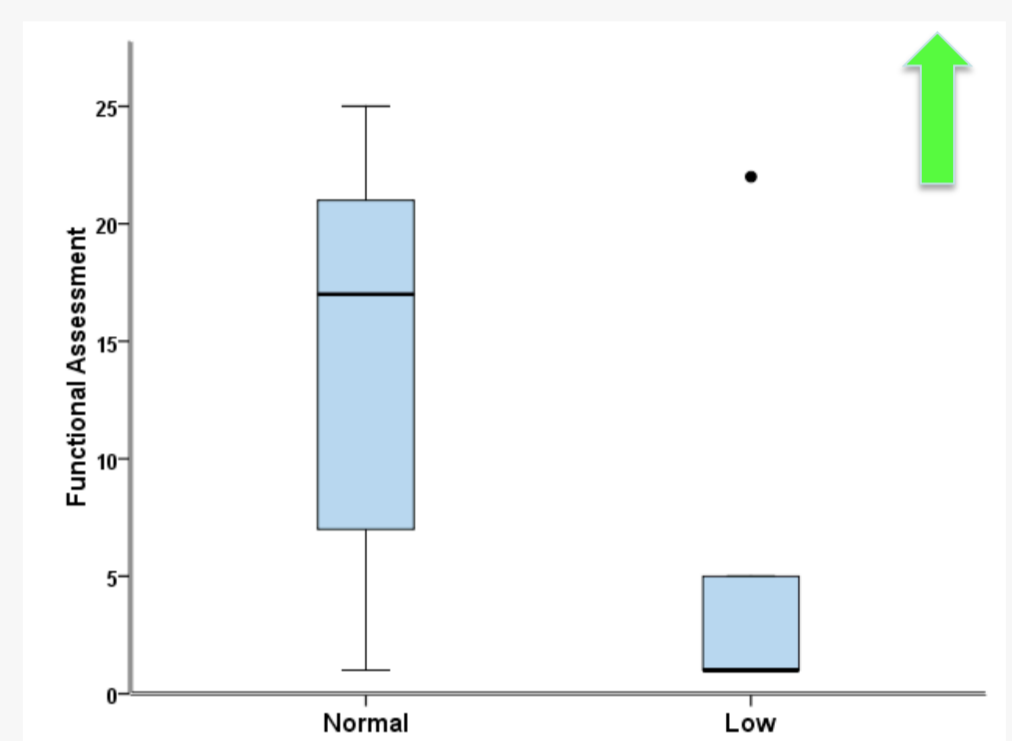


Gráfico 2 - Comparação do Escore de Avaliação Funcional da escala UHDRS entre indivíduos com carnitina livre normal e indivíduos com carnitina baixa. Mann-Whitney: $P=0.05$.

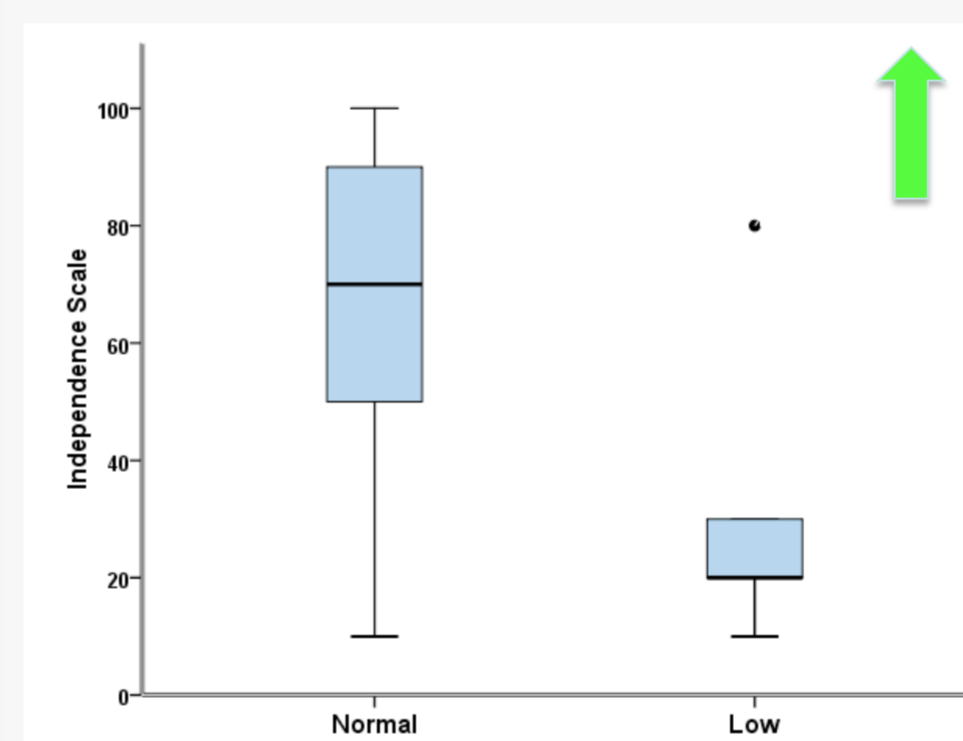


Gráfico 3 - Comparação do Escore de Independência da escala UHDRS entre indivíduos com carnitina livre normal e indivíduos com carnitina baixa. Mann-Whitney: $P=0.015$.

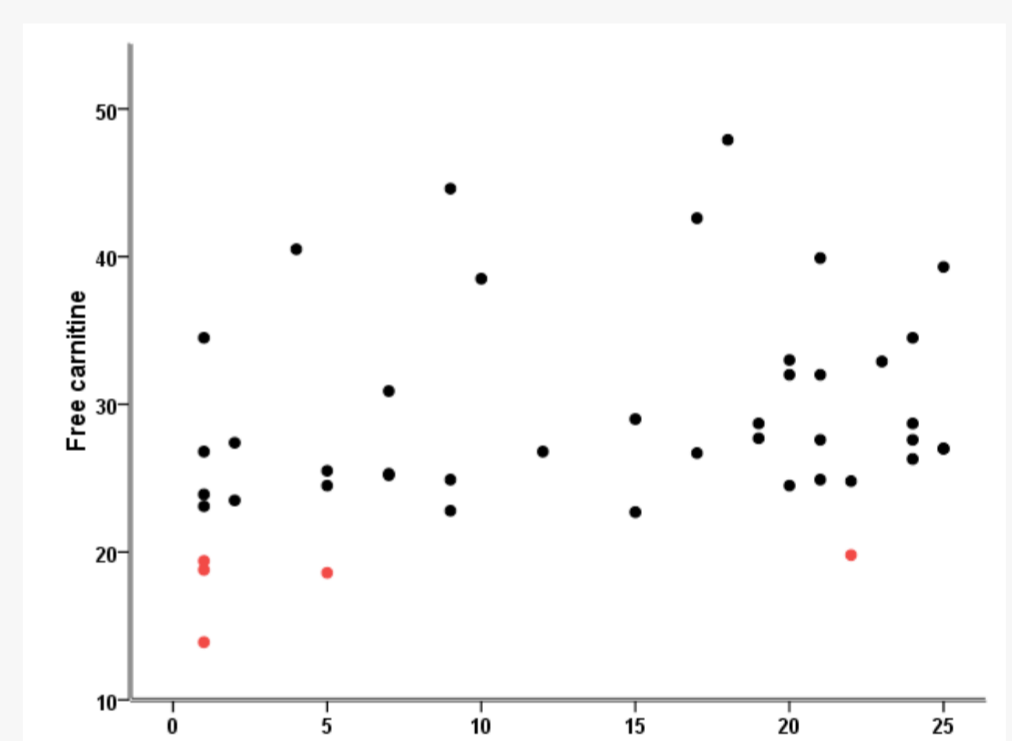


Gráfico 4 - Correlação entre o Escore de Avaliação Funcional da Escala UHDRS e carnitina livre (todos os indivíduos). Spearman: $\rho = 0,317$.

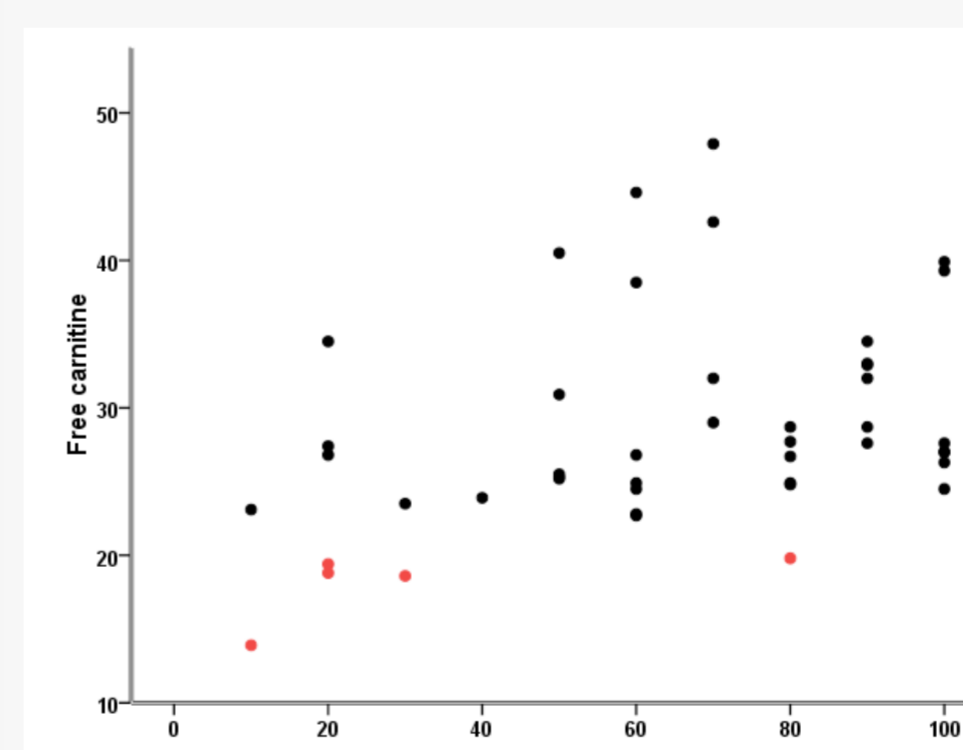


Gráfico 5 - Correlação entre o Escore de Independência da Escala UHDRS e carnitina livre (todos os indivíduos). Spearman: $\rho = 0,397$.

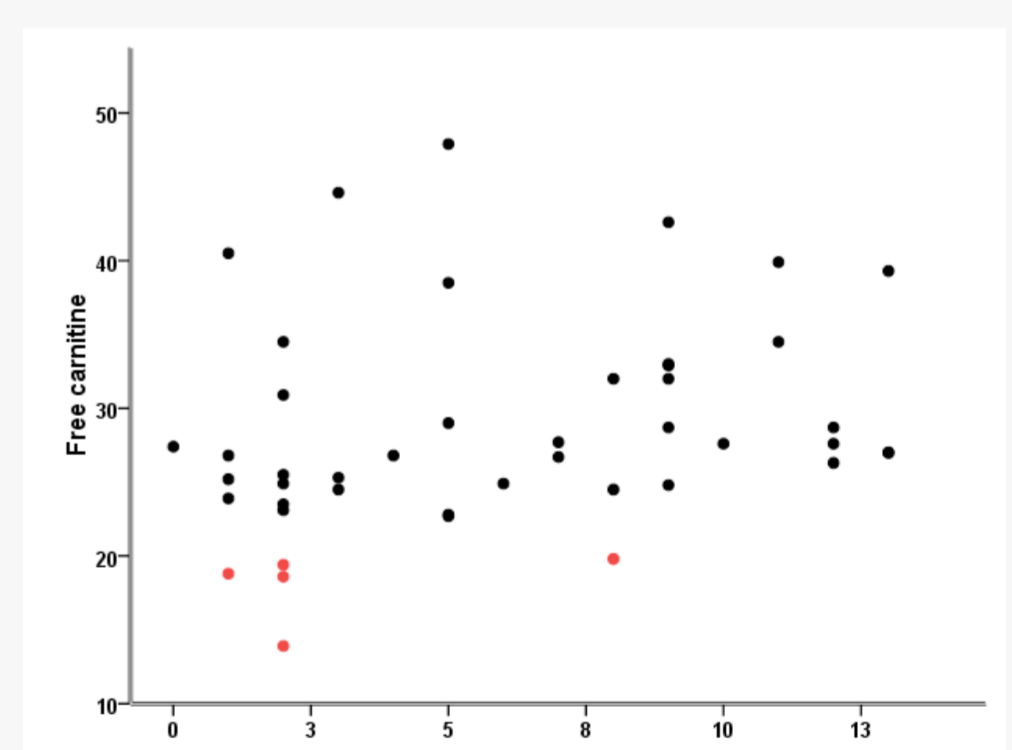


Gráfico 6 - Correlação entre o Escore de Capacidade Funcional da Escala UHDRS e carnitina livre (todos os indivíduos). Spearman: $\rho = 0,370$.

Conclusões

Os níveis de carnitina livre associaram-se a vários marcadores de gravidade da doença como: idade de início menor e maior comprometimento nas escalas Motora e de avaliação funcional da UHDRS; a associação com a duração da doença tendeu a ser significativa. A ampliação da amostra e a observação dos níveis de carnitina ao longo do tempo serão buscadas a seguir, tanto para esclarecer o papel da carnitina livre como um biomarcador, como para propor sua reposição, na Doença de Huntington.