

# IMC e Aminoácidos de cadeia ramificada: biomarcadores na doença de Huntington?

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

## Introdução

A doença de Huntington (HD) é uma enfermidade autossômica dominante causada pela expansão de uma sequência CAG no gene HTT e tem como características clínicas um curso progressivo no qual aparecem alterações motoras (coréia), comportamentais e deterioração cognitiva. O desenvolvimento de biomarcadores é fundamental para a melhor compreensão da história natural e para a futura determinação de resposta a terapias modificadoras da doença. Enquanto a perda de peso já é um evento não neurológico bem estabelecido na HD, evidências esparsas apontam que o metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) possa estar alterado em portadores da mutação causadora da doença.

## Objetivos

Avaliar o IMC e os níveis séricos dos AACR (valina, leucina e isoleucina) em controles e portadores sintomáticos e assintomáticos de expansão no gene HTT (mais de 36 repetições) e correlacionar com variáveis clínicas e de gravidade.

## Métodos

Os indivíduos foram recrutados nos ambulatórios de distúrbios do movimentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade Federal de São Paulo e do ambulatório de neurogenética do Hospital Universitário Grafrée-Guinle (RJ) entre junho de 2014 e dezembro de 2015. A escala UHDRS completa foi aplicada, peso/altura verificados e coletada amostra de sangue em papel-filtro para posterior análise dos AACR (expressos em  $\mu\text{mol/L}$ ) por espectrometria de massa em tandem. Os níveis de leucina e isoleucina foram medidos de forma conjunta e expressos em uma única variável. A variável “tempo de doença” unificou as informações de duração de doença entre os sintomáticos e tempo até a idade de início (prevista pela fórmula desenvolvida por Langbehn et al 2010) nos assintomáticos.

## Resultados

No total, 100 indivíduos foram avaliados (55% mulheres), 72 portadores sintomáticos, 11 portadores assintomático e 17 controles. O IMC dos portadores tanto sintomáticos como assintomáticos (medianas de 23,2 e de 22,4) foi significativamente diferente do dos controles (27) (Kruskal-Wallis,  $p=0,006$ ), mas não se correlacionou com CAPscore, CAGexp ou Tempo de Doença. Quando se analisam apenas os sintomáticos, a associação entre IMC e CAPscore quase alcança significância ( $p = 0.058$ ). Correlações moderadas aparecem entre o IMC e as sub-escalas UHDRS motora, cognitiva e de escores funcionais ( $p<0.001$ ). O nível sérico de valina foi menor em portadores (sintomáticos e assintomáticos) do que em controles ( $113\pm 29,5$  versus  $134,3\pm 35,1$ ), mas não o nível de leucina/isoleucina. Não houve diferença nos níveis séricos dos AACR entre portadores sintomáticos e assintomáticos. Valina e Leucina/Isoleucina não correlacionaram-se com a variável “tempo de doença”, CAPscore ou subescalas UHDRS. Houve correlação com CAGexp ( $\rho = -0,275$  para valina e  $\rho = -0,217$  para leucina/isoleucina), porém na análise de regressão, viu-se que a idade é um confundidor e parece ser o determinante maior. O IMC não se correlacionou com valina e leucina/isoleucina.

## Resultados (continuação)

	Portadores		Controle	Total
	Sintomáticos	Assintomáticos		
N	72	11	17	100
Idade (mediana / DP)	50,3 (11,2)	34,5 (12)	41,1 (13)	47 (12,8)

Tabela 1 – informações demográficas

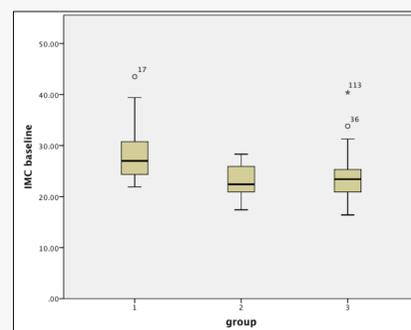


Gráfico 1 - Comparação entre o IMC para cada um dos grupos (1= controle; 2= portador assintomático e 3= portadores sintomáticos). Significância estatística por Kruskal-Wallis:  $p=0.006$ .

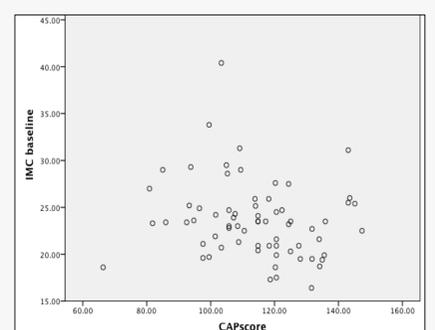


Gráfico 2 - Correlação entre IMC e CAPscores, considerando apenas pacientes sintomáticos. Significância estatística:  $p=0.058$

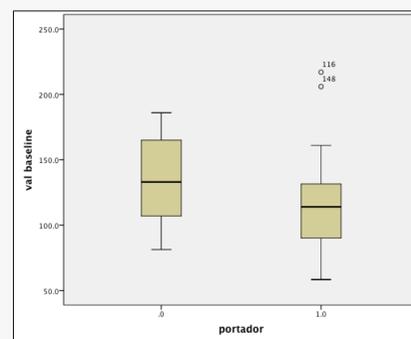


Gráfico 3 - Comparação entre níveis séricos de Valina entre: 0= controles, e 1= portadores (sintomáticos e assintomáticos). Significância estatística:  $p=0.022$

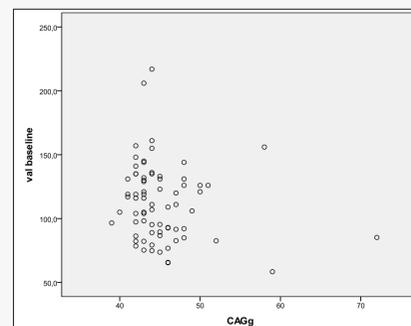


Gráfico 4 - Correlação entre tamanho da expansão CAGexp, e nível sérico de Valina. Correlações Spearman:  $\rho = -0,275$ . Significância estatística:  $p=0.006$

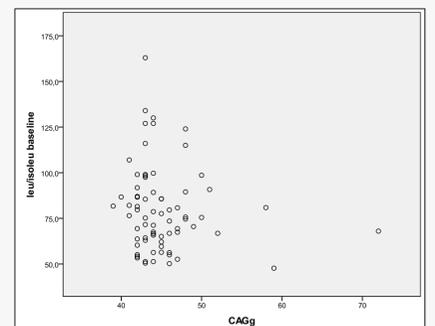


Gráfico 5 - Correlação entre tamanho da expansão CAGexp, e nível sérico de Leucina/Isoleucina. Correlações Spearman:  $\rho = -0,217$ . Significância estatística:  $p=0.03$

## Conclusões

O IMC está reduzido desde antes do início dos sintomas na HD. No entanto, ele progride de forma simultânea à progressão da doença apenas durante as fases já sintomáticas. Não antes. Os níveis de valina reduzidos em portadores independentemente do status clínico sugerem que os AACR estejam marcando a presença da expansão CAG e não a progressão da HD. Uma análise longitudinal dos indivíduos podem fornecer mais informações sobre o comportamento dos AACRs na progressão da doença de Huntington.