

# Prevalência Mínima da Doença de Huntington no Rio Grande do Sul e a Instabilidade na Transmissão da Expansão CAG

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

## Introdução

A doença de Huntington (DH) é uma condição autossômica dominante de início na vida adulta, caracterizada por coreia, distúrbios comportamentais e demência. A DH é devida à expansão de uma sequência repetitiva CAG (CAGexp) no gene HTT. Alelos com até 26 repetições são normais estáveis; entre 27 e 35 são normais, mas propensos a instabilidades ao atravessarem meioses; entre 36 e 39 são patogênicos, mas com penetrância reduzida; com mais de 40 repetições são patogênicos e completamente penetrantes. Instabilidades no CAGexp durante a meiose podem fazer o alelo expandido cair numa faixa de sub-penetrância, ou agravar-se tanto que o início muito precoce da condição pode reduzir a fecundidade do portador e, assim, impactar na frequência desta patologia na população.

## Objetivos

Descrever a prevalência mínima da DH no Rio Grande do Sul (RS) e a instabilidade intergeracional do CAGexp entre portadores brasileiros

## Métodos

Entre 2013 e 2016, portadores sintomáticos e sujeitos em risco pertencentes a famílias com diagnóstico molecular de DH (realizado na nossa instituição) foram convidados a participar do estudo. Coletaram-se dados moleculares, o histórico familiar (para confecção de heredogramas), informações atualizadas sobre o status fenotípico de todos os parentes e sobre sujeitos vivos e já falecidos com diagnóstico/suspeita clínica de DH. Para a análise da instabilidade intergeracional do CAGexp, calculou-se a diferença entre o tamanho do CAGexp dos pais e filhos (delta-CAGexp), quando essa informação estava disponível. Inferiu-se também o efeito da idade dos pais na instabilidade da transmissão correlacionando-se o delta-CAGexp entre os irmãos e a diferença entre a idade deles

## Resultados

Neste estudo, 179 famílias brasileiras foram incluídas; destas, 99 pertenciam ao Rio Grande do Sul (RS). As informações obtidas dos heredogramas gaúchos foram consideradas confiáveis; mais de um informante por família confirmou-as. A prevalência mínima de DH obtida por esses heredogramas foi de 1,85 : 100.000 habitantes no RS. Em adição, informações clínicas e moleculares foram obtidas de 253 portadores brasileiros de DH (213 sintomáticos). Vinte e um alelos intermediários (5,47 %) foram encontrados entre 384 alelos normais, enquanto 4 alelos com penetrância reduzida (1,57%) foram encontrados entre 254 alelos expandidos. Em 32 transmissões diretas, a maioria (28) para filhos ainda assintomáticos, a mediana da instabilidade verificada foi “zero”; contudo maior entre transmissões paternas que maternas (p=0.005, Mann-Whitney). A idade dos pais ao nascimento dos filhos não se correlacionou com maiores instabilidades do CAGexp. Embora não significativa, é de se notar que, nas transmissões inferidas a partir dos pares de irmãos, 11 dos 16 filhos mais jovens de pais (homens) transmissores apresentaram aumento da expansão.

## Conclusões

A prevalência de DH no RS foi menor que a encontrada em populações europeias ou de origem europeia. As proporções de alelos instáveis normais e de penetrância reduzida foram semelhantes às encontradas naquelas populações. A transmissão do CAGexp apresentou-se bastante instável: como sucede em outras coortes, ocorreram mais expansões em transmissões paternas e contrações em transmissões maternas. Não se observou efeito da idade parental sobre as instabilidades do CAGexp. Conclui-se que a DH é pouco prevalente no RS, provavelmente por conta de sua composição étnica ancestral, e que não há indícios de que grandes instabilidades na transmissão do CAGexp estejam interferindo na sua detecção (e portanto na sua frequência). Embora a idade parental não tenha se associado ao agravamento das instabilidades do CAGexp, sugere-se que a observação de uma amostra maior de transmissões paternas seja feita antes de se descartar esse efeito.

		Portadores			Não portadores	Todos
		Todos	Sintomáticos	Assintomáticos		
Sujeitos (n)		253	213	40	66	319
Distribuição CAGexp mediana (variação)		44 (37-81)	44 (39-81) *	43 (37-48) *	-	
Distribuição repetição CAG Normal mediana (variação)		17 (9-33)	17 (10-33)	17 (9-37)	17 (10-31)	
Número de Alelos	Normal	240**	203**	37	123	363
	Estável Intermediária	12	9	3	9	21
	Expandido [penetrância]	4	2	2	-	4
	Reduzida Completa	250**	212**	38	-	250
Idade de início - anos (variação)		-	39 ± 12 (6-67)	-	-	
Idade na realização do estudo - anos - Média ± SD (variação)		-	50.5 ± 11 (18-73) ***	35.8 ± 12 (19-77)	40 ± 13.7 (19-76)	

Tabela 1- Comprimento da repetição CAG; categoria alélica; idade de início dos sintomas dos participantes no estudo \* p < 0.05, Teste U de Mann-Whitney; \*\* 1 indivíduo com penetrância completa em ambos os alelos expandidos; \*\*\* p < 0.001, one-way Anova (teste Tukey)

		Transmissões			P
		Total	Paterna	Materna	
Sujeitos (n)		32	13	19	
Filhos assintomáticos		28/32	11/13	17/19	ns (qui-squared)
Delta-CAGexp – Mediana (variação)		0 (-6 to 30)	2 (-3 to 30)	0 (-6 to 8)	0.005 (Mann-Whitney)
Transmissões	Expansões	11 (34.4%)	9 (69.2%)	2 (10.5%)	0.004 (Fisher)
	Estáveis	14 (43.7%)	3 (23%)	11 (57.9%)	
	Contrações	7 (21.8%)	1 (7.7%)	6 (31.6%)	
CAGexp do transmissor – mediana (variação)		43 (39-60)	43 (41-51)	44 (39-60)	ns (Mann-Whitney)
Idade do transmissor no momento do nascimento do filho. Média ± DP		26 ± 6	27.7 ± 6	24.8 ± 6	0.020 (Mann-Whitney)

Tabela 2 – Transmissões intergeracionais de repetições CAG de HTT mutantes por gênero do transmissor do afetado

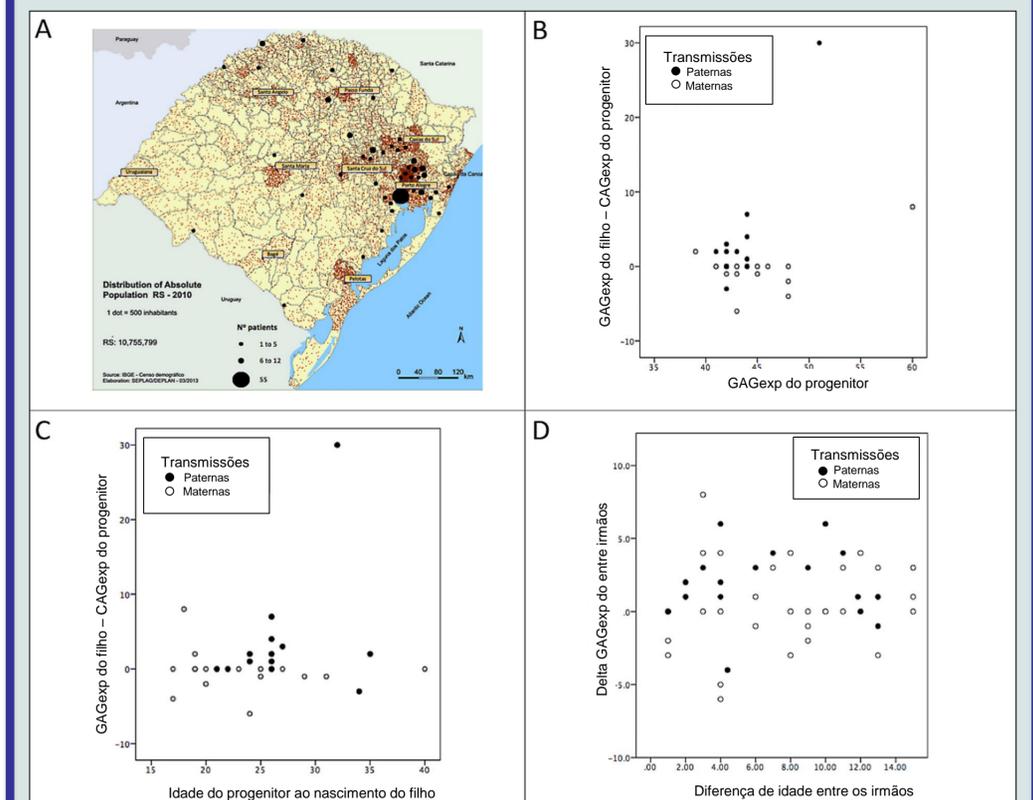


Figura 1 – A Origem das famílias portadoras de DH no RS pelo número absoluto de habitantes; B variação da GAGexp entre filho e progenitor pela GAGexp do progenitor; C variação da GAGexp entre filho e progenitor pela idade do progenitor ao nascimento do filho; D variação entre a GAGexp de irmão pela diferença de idade entre irmãos