

Aspectos clínicos e fisiopatológicos da Doença de Huntington

Clinical and pathophysiological aspects of Huntington's disease

Aspectos clínicos y fisiopatológicos de la enfermedad de Huntington

Anderson **MARTELLI**

*Professor da Faculdade Mogiana do Estado de São Paulo, FMG, Mogi Guaçu-SP, Brasil
Especialista em Laboratório Clínico - Patologia Clínica pela Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP*

Resumo

A doença de Huntington (DH) é a mais comum das doenças neurodegenerativas autossômicas dominantes com início na idade adulta. Clinicamente caracteriza-se por alterações motoras, neuropsíquicas e deterioração cognitiva progressiva, sintomas estes que se associam a atrofia seletiva do estriado e do córtex cerebral. A presente revisão faz uma descrição sobre a DH abordando os aspectos clínicos e fisiopatológicos do acúmulo de huntingtina nos portadores desta doença. A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão bibliográfica da literatura especializada, sendo consultado artigos científicos localizados nas bases de dados Medline, Scielo, Lilacs e o portal de Periódicos CAPES publicados até 2013 e adicionalmente consulta de livros acadêmicos para complementação da pesquisa além de referências cruzadas dos artigos selecionados. A DH é causada por uma mutação no terminal 5' do gene da huntingtina, que consiste numa expansão instável do triplete CAG (citosina-adenina-guanina). Os complexos mecanismos que levam à degeneração e morte neuronal não estão completamente elucidados e, como tal, não existe até ao momento qualquer tratamento curativo ou que modifique o curso inexorável da doença.

Descritores: Doença de Huntington; Proteínas Mutantes; Glutamina.

Abstract

Huntington's disease (HD) is the most common autosomal dominant neurodegenerative disease with onset in adulthood. Clinically characterized by motor abnormalities, neuropsychological and progressive cognitive deterioration, these symptoms that are associated with selective atrophy of the striatum and cerebral cortex. The present review is a description of the DH addressing the clinical and pathophysiological accumulation of huntingtin in Moyamoya aspects. The survey was conducted from a literature review of the literature, consulted with scientific articles found in Medline, Scielo, Lilacs and portal CAPES journals published data by 2013 and further consultation with academic books to complement the research as well as references Crossed the selected articles. HD is caused by a mutation in the 5 'end of the huntingtin gene, which is an unstable expanded CAG triplet (adenine, cytosine, guanine). The complex mechanisms leading to neuronal degeneration and death are not fully elucidated and, as such, there is to date no curative treatment or modify the inexorable course of the disease.

Descriptors: Huntington Disease; Mutant Proteins; Glutamine.

Resumen

Enfermedad de Huntington (EH) es la enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante más común con inicio en la edad adulta. Clínicamente se caracteriza por anormalidades motoras, deterioro cognitivo neuropsicológico y progresiva, estos síntomas que están asociados con la atrofia selectiva del cuerpo estriado y la corteza cerebral. La presente revisión es una descripción de la EH frente a la acumulación clínico y fisiopatológico de la huntingtina en aspectos Moyamoya. La encuesta se realizó a partir de una revisión bibliográfica de la literatura, consultó con los artículos científicos que se encuentran en Medline, Scielo, Lilacs y revistas CAPES portal de datos publicados en 2013 y más consultas con los libros académicos para complementar la investigación, así como referencias cruzó los artículos seleccionados. EH es causada por una mutación en el extremo 5 'del gen de la huntingtina, que es un triplete CAG expandido inestable (adenina, citosina, guanina). Los complejos mecanismos que conducen a la degeneración neuronal y la muerte no se ha aclarado completamente y, como tal, no es hasta la fecha ningún tratamiento curativo o modificar el curso inexorable de la enfermedad.

Descriptores: Enfermedad de Huntington; Proteínas Mutantes; Glutamina.

INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma patologia neurodegenerativa, autossômica dominante, classicamente descrita como Coréia de Huntington ‘*khoreia*’ - palavra grega para dança^{1,2}. É a doença poliglutâmica mais comum e também a melhor estudada atualmente^{2,3}.

Ao que parece a DH foi descrita pela primeira vez em 1860, pelo físico norueguês Johan Christian Lund, que lhe deu o nome de *Chorea St. Vitus*; entretanto, a repercussão do fato foi praticamente nula⁴.

No século 19, George Huntington demonstrou um perspicaz espírito científico ao notar as três características determinantes da afecção: o seu caráter familiar, tendência progressiva e inexorável para a insanidade e suicídio e o fato de se manifestar na idade adulta⁵. Contudo, foi apenas em 1993 que a mutação gênica causadora da DH foi descoberta pelo consórcio organizado pela *Hereditary Disease Foundation*².

Quanto a sua prevalência no Brasil, não existem dados concretos que nos permitam saber⁴, porém, há entidades de apoio aos huntintonianos como são chamados e seus familiares. A Associação Brasil Huntington (ABH), e a União de Parentes e Amigos dos Doentes de Huntington (UPADH), com sedes em São Paulo e Brasília, respectivamente são exemplos de locais que oferecem assistência a esses pacientes⁵.

Krobitsch e Kazantsev⁶ apontam que a DH tem distribuição mundial, e está presente em todas as raças e grupos étnicos. Porém algumas regiões como, por exemplo, a região de Maracaibo, na Venezuela, apresenta uma alta incidência da doença⁴.

Nos EUA, sua prevalência está estimada entre 5 e 10 casos por 100.000 habitantes^{1,4} evoluindo para óbito após um período de cerca de 15 a 20 anos, sendo a principal causa de morte a pneumonia aspirativa devido a imobilidade e disfagia⁷.

O avanço da genética molecular vem possibilitando o diagnóstico em indivíduos sem

história familiar positiva e/ou com sintomas neurológicos atípicos para a DH⁸.

A DH é uma doença progressiva e letal caracterizada pela tríade de distúrbios do movimento (coréia, distonias, mioclonias e parkinsonismo), distúrbios comportamentais e demência^{7,9,10} e seus sintomas podem aparecer em qualquer fase da vida, porém, na maioria dos casos, a doença se inicia entre a quarta e a quinta década^{4,7,11}.

As formas chamadas de juvenis, variante de Westphal, se manifestam antes dos 20 anos de idade e correspondem a aproximadamente 5% a 10% do total de casos. A doença pode ter uma evolução longa de até 30 anos em alguns casos, mas a morte ocorre principalmente em decorrência da imobilidade e infecções⁴.

Nesta patologia foi identificado uma expansão instável do triplo de bases nitrogenadas CAG (citosina-adenina-guanina), na região codificante (éxon 1) do gene HD (do inglês ‘*Huntington’s disease*’, também designado gene IT15 ou ‘*Interesting Transcript 15*’), que codifica a proteína huntingtina² localizada no braço curto do cromossomo 4 (4p16.3) e que parece ter uma função efetiva no transporte de vesículas intracelular⁴.

A huntingtina modificada ou mutante como é chamada seria mais resistente à degradação proteica, e as cadeias poliglutâmicas expandidas levam à fragmentação dessa proteína, com a formação de agregados citoplasmáticos que causariam a degeneração axonal¹².

O número de repetições CAG considerado normal situa-se entre 9 e 34, enquanto na DH o número de repetições é geralmente maior que 40⁴.

Tem sido observado que, quanto maior o número de repetições dos trinucleotídeos CAG, mais precoce é a manifestação da doença. Em gerações sucessivas de pacientes com DH, o quadro clínico pode se manifestar cada vez mais cedo, sendo este fenômeno chamado de

“antecipação”. Acredita-se que pacientes com repetições CAG superiores a 42 tenham penetrância de até 100%⁴.

Assim, considerando que a DH é uma doença crônica-degenerativa, cuja síndrome principal é caracterizada por distúrbios do movimento e declínio cognitivo progressivo que ocorre no estado normal de consciência e levando em consideração que até o presente momento não há tratamento curativo ou preventivo para esta patologia tornando o indivíduo acometido dependente da família, o que gera uma tensão e mudanças na vida de todos, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura especializada abordando os aspectos clínicos da DH com a descrição dos aspectos patológicos do acúmulo de huntingtina nos portadores desta doença.

MATERIAL E MÉTODO

Para a composição da presente revisão foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados *Medline*, *Scielo*, *Lilacs*, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a busca de dados no *Google Acadêmico* de artigos científicos publicados até 2013 utilizando como descritores isolados ou em combinação: Doença de Huntington, Proteínas Mutantes, Glutamina e adicionalmente a consulta de livros acadêmicos para complementação das informações sobre os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DH.

Para seleção do material, efetuaram-se três etapas. A primeira foi caracterizada pela pesquisa do material que compreendeu entre os meses de dezembro/2013 a abril de 2014 com a seleção de 47 trabalhos. A segunda compreendeu a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, visando uma maior aproximação e conhecimento, sendo excluídos os que não tivessem relação e relevância com o tema. Após essa seleção, buscaram-se os textos que se encontravam disponíveis na íntegra, totalizando 28 trabalhos, sendo estes, inclusos na revisão.

Dos artigos selecionados e incluídos na pesquisa constituíram ensaios clínicos, artigos originais, revisões e revisões sistemáticas da literatura. Como critérios de elegibilidade e inclusão dos artigos, analisaram-se a procedência da revista e indexação, estudos que apresentassem dados referentes à epidemiologia e aos aspectos fisiopatológicos da DH publicados entre os anos de 1994 até o mais atual 2013. Na leitura e avaliação, os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados e incluídos na pesquisa por consenso.

Como critério de exclusão utilizou-se referência incompleta e informações presentemente desacreditadas, já que essa pesquisa visa revisar conhecimentos atualizados sobre o tema.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE HUNTINGTON

Clinicamente, a DH caracteriza-se por coréia progressiva, declínio cognitivo e perturbações psiquiátricas. Os primeiros sinais da patologia são sutis como movimentos inquietos dos dedos das mãos e dos pés durante um período de *stress* ou durante a marcha¹³, dificuldades na resolução de problemas, irritabilidade e depressão².

Alterações cognitivas são encontradas em praticamente todos os pacientes e aparecem precocemente no sentido da doença. O comprometimento principal é da função executiva, incluindo o planejamento e julgamento precários, comportamento impulsivo, desorganização, *déficit* psicomotor, apatia, falta de cuidados pessoais e perda de iniciativa^{7,12}.

As alterações cognitivas tendem a piorar ao longo do tempo com a progressão da doença, podendo os doentes de Huntington em fase tardia apresentar demência severa².

Wild e Tabrizi¹³ citam como característica da doença as alterações oculomotoras, muitas vezes com anormalidade precoce, início retardado e lentificação de percepção e incapacidade de suprimir o olhar a

novos estímulos.

A alteração genética na DH é uma expansão da repetição do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina (CAG) no cromossomo 4, que codifica repetições de poliglutamina na proteína huntingtina, a qual, acredita-se, ocasione um ganho tóxico de função, desencadeando o processo neurodegenerativo característico desta patologia⁷.

A repetição de CAG varia de 10 a 29 cópias em cromossomos normais e está expandida para 36 a 121 nos cromossomos na DH, sendo que alelos com 40 ou mais repetições têm penetrância completa, resultando no desenvolvimento da doença. Existe uma relação inversa entre comprimento da repetição e a idade de início da doença, de forma que quanto maior o tamanho da repetição, mais precoce o início da doença⁷.

Neuropatologicamente, a DH caracteriza-se por uma atrofia gradual do estriado (núcleo caudado e putamen) figura 1^{2,11}. O grau de atrofia estriatal também se correlaciona com a degeneração de estruturas cerebrais não-estriatais. Por exemplo, nos graus 1 e 2 as estruturas não-estriatais encontram-se geralmente preservadas ou apresentam apenas uma atrofia ligeira, enquanto nos graus 3 e 4 o córtex cerebral (particularmente as camadas III, V e VI), o *globus pallidus*, tálamo, núcleo subtalâmico, substância negra figura 1, substância branca e cerebelo poderão também estar afetados¹⁴.

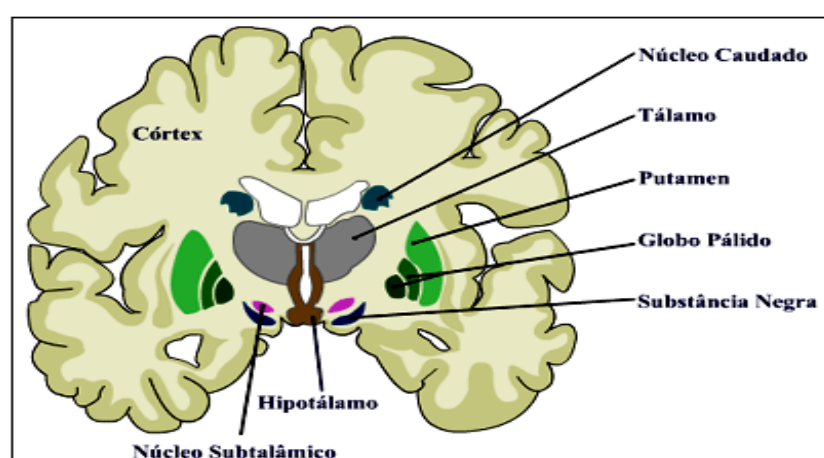


Figura 1. Estruturas não estriatais afetadas na doença de Huntington¹⁵

O achado patológico característico na DH é a perda de neurônios espinhais pequenos e médios, começando na cabeça dorsal medial do núcleo

caudado, com progressão subsequente para o *striatum* ventrolateral (Figura 2)^{11,16}.

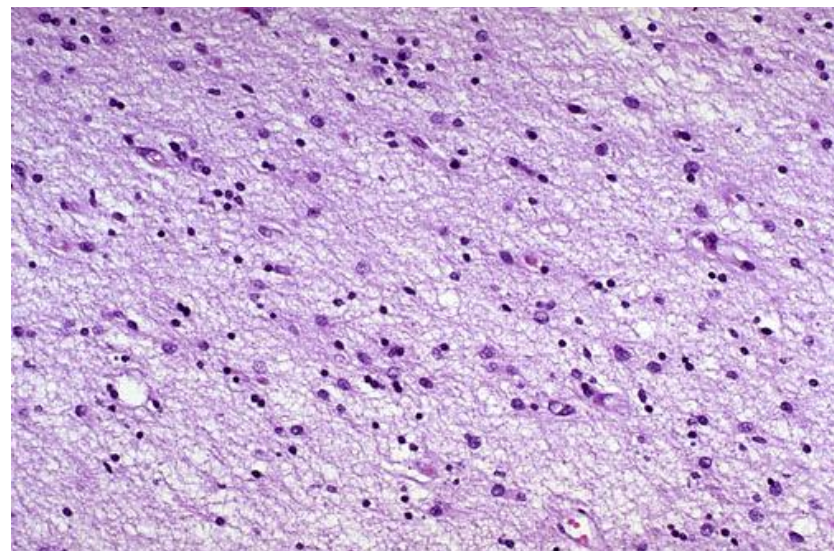


Figura 2. Doença de Huntington. Corte histológico do núcleo caudado com perda de neurônios e gliose. Extraído de *Huntington's Disease*¹⁷

Os neurônios estriatais são GABAérgicos e, portanto, utilizam o neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA). A perda do efeito inibitório causada pela morte desses neurônios tem sido diretamente associada aos movimentos involuntários característicos da doença¹⁸.

Com a progressão da doença, os neurônios espinhosos médios que se projetam para o globo pálido interno (via direta) e neurônios piramidais corticais também são afetados. A degeneração tardia dos neurônios da via direta é responsável pelo desenvolvimento de bradicinesia e rigidez em estágios terminais da doença¹⁹.

A perda significativa de neurônios é também relatada no córtex cerebral de pacientes, incluindo as regiões frontal, parietal e temporal, apesar dessas alterações serem menos marcantes do que as observadas no estriado²⁰.

O hipotálamo também pode ser afetado em pacientes de DH Figura 1. Devido a uma atrofia cerebral generalizada observada nos casos mais severos da DH, o peso cerebral pode diminuir até 40%².

Como relatado, a agregação da huntingtina mutante pode ser um dos fatores desencadeadores de lesão celular na DH. Apesar de ter sido identificada há quase duas décadas, o exato papel da proteína

huntingtina nas células ainda não está completamente elucidado^{21,22}.

A huntingtina é uma proteína de 348 kDa expressa em humanos e roedores em níveis elevados no sistema nervoso central,^{21,22,23} principalmente em neurônios piramidais corticais que se projetam para o estriado²².

Várias proteínas interagem de forma anormal com a huntingtina mutante e são recrutadas para os agregados proteicos, causando a desregulação de importantes vias intracelulares², bem como severa disfunção de vias de sinalização intracelulares²⁴.

Ao longo da progressão da DH, a disfunção intracelular induzida pela huntingtina mutante conduz à degeneração de vias neuronais importantes e à perda celular no estriado, no córtex cerebral e noutras regiões cerebrais (Figura 1). Apesar de não resultarem necessariamente de um efeito direto da proteína mutante, os mecanismos de toxicidade dopaminérgica, desregulação metabólica, disfunção mitocondrial, stresse oxidativo, apoptose e autofagia têm sido implicados na patologia da DH^{2,6}.

Muitos destes mecanismos desenvolvem-se lentamente, tornando-se mais evidentes em fases mais tardias da doença. Estes mecanismos podem mesmo ocorrer em paralelo, promovendo-se mutuamente e culminando na morte neuronal².

Os critérios usados para o diagnóstico da DH incluem história familiar de DH, déficit motor progressivo associado à coréia ou rigidez sem outra causa definida e alterações psiquiátricas com demência progressiva, sem outra causa. Atualmente, os indivíduos que apresentam estes sintomas são submetidos ao teste genético, de forma a avaliar a presença da mutação associada à DH e confirmar o diagnóstico².

Em relação aos centros de cuidados dos portadores de DH na América do Sul, Maciel *et al.*¹⁰ avaliou 24 centros, 14 localizados no Brasil, 4 na Argentina, 2 no Chile e um na Colômbia, Equador, Peru e Venezuela, cada um. A população combinada

das cidades onde os centros estão localizados é de 80 milhões de pessoas, compreendendo 20,7% da população total da América do Sul.

Este estudo mostra que os centros responsáveis pelo cuidado de pacientes com DH estão empenhados em fornecer sem custo, o melhor nível de cuidado possível, atestado pelo fato de que a maioria das instituições apresentam equipes multidisciplinares capazes de adaptar as estratégias de tratamento para necessidades individuais do paciente¹⁰.

O cuidado de pacientes com DH muitas vezes requer o envolvimento de uma equipe multidisciplinar de saúde, incluindo enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogos, terapeutas ocupacionais e conselheiros genéticos, que têm papéis importantes na melhoria da qualidade de vida e no suprimento das deficiências de pacientes com DH¹⁰.

Com o desenvolvimento do Projeto Genoma Humano, tornou-se possível verificar, pela análise de genes, que patologias um indivíduo tem potencialmente e cuja manifestação ocorrerá em algum momento do futuro, ou, ainda, quais são suas predisposições genéticas para manifestar determinadas doenças, também no futuro. Dessa forma, a medicina teve o seu campo de ação ampliado com o aparecimento dos exames para diagnóstico de doenças de manifestação tardia²⁵.

Neste sentido, após a descoberta do gene e da proteína envolvida na DH, tem sido possível desenvolver uma série de técnicas de biologia molecular, capazes de realizar o diagnóstico. A reação em cadeia da polimerase (PCR) parece ser o método de primeira escolha para estimar o número de repetições CAG nos portadores da DH¹¹.

O diagnóstico baseia-se essencialmente no quadro clínico característico, herança autossômica dominante e presença de atrofia do caudado observada nos exames de imagem²⁶. A Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) podem mostrar atrofia precoce do núcleo caudado, embora não sejam específicas da DH²⁷.

A atrofia cerebral pode ser vista em estádios precoces da doença. Técnicas de neuro-imagem funcional como a RM funcional e a Tomografia de Emissão de Posítrons (PET) podem demonstrar alterações na atividade cerebral antes do início dos sintomas, no entanto são consideradas ferramentas úteis em investigação, mas não do ponto de vista clínico²⁷.

Por vezes, o exame físico, combinado com uma avaliação psicológica, pode determinar se a manifestação da doença já se iniciou. Movimentos involuntários excessivos de qualquer parte do corpo são frequentemente, a razão para a procura de ajuda médica. Se forem de início abrupto, e com aparecimento e distribuição aleatórias, sugerem a presença de DH²⁷.

O diagnóstico de certeza da doença é feito somente por exame genético, porém o teste genético preditivo (TGP) para indivíduos sob risco de desenvolver a doença implica questões éticas, discriminatórias, jurídicas e religiosas²⁶.

Novas abordagens terapêuticas envolvendo células tronco com capacidade de se diferenciarem em neurônios ou células gliais ainda são extremamente prematuras e estão longe de aplicação prática para os indivíduos acometidos pela DH²⁸.

É esperado o desenvolvimento de estratégias preventivas e neuroprotetoras eficazes e o desenvolvimento de abordagens racionais para minimizar os sintomas dos indivíduos portadores de DH e melhorar a qualidade de vida desses pacientes e de seus cuidadores⁴.

O conhecimento das doenças que o indivíduo manifestará ou que tem chances de manifestar tardiamente possibilita, no mínimo, as pesquisas sobre elas e o progresso em direção à cura, dá oportunidade ao tratamento preventivo e, ainda, fornece respostas que, em outras circunstâncias, só viriam após inúmeros exames, muitas vezes invasivos ou menos acurados²⁵.

CONCLUSÃO

Durante as últimas décadas, a DH tem recebido bastante atenção por parte da comunidade científica, particularmente após a identificação do gene e da mutação responsáveis pela doença, uma expansão das repetições CAG no gene da huntingtina.

A função da huntingtina não está muito bem estabelecida, mas quando mutada conduz à formação de corpos de inclusão intracelulares, alterações no transporte celular, alterações da transcrição e apoptose que acarreta lesões em vários tecidos, em particular no cérebro, onde provoca a atrofia dos gânglios da base.

Até o momento não existe cura para a DH e a maioria das estratégias de tratamentos disponíveis ajuda a aliviar os sintomas motores e psiquiátricos associados à doença. Deste modo, um maior conhecimento dos mecanismos neurodegenerativos envolvidos na DH permitirá desenvolver uma combinação de estratégias terapêuticas eficaz no seu tratamento e novas pesquisas e investigações nos mecanismos fisiopatológicos poderão fornecer requisitos essenciais para o surgimento de terapias neuroprotetoras.

REFERÊNCIAS

1. Ximenes BAA, Teixeira EH. Doença de Huntington: aspectos diagnósticos e implicações éticas. Campinas. Rev Ciênc Méd. 2009; 18:287-91.
2. Gil-Mohapel JM, Rego AC. Doença de Huntington: Uma Revisão dos Aspectos Fisiopatológicos. Rev Neurocienc. 2011;
3. Ho LW, Carmichael J, Swart J, Wyttenbach A, Rankin J, Rubinsztein DC. The molecular biology of Huntington's disease. Psychol Med. 2001; 31:3-14.
4. Barsottini OGP. Doença de Huntington. O que é preciso saber? Einstein: Educ Contin Saúde. 2007; 5:83-88.

5. Ferraz CCB, Ortega FB, Reis MG dos et al. Sistematização da assistência de enfermagem ao paciente com doença de huntington: relato de experiência. Rev Enferm UFPE. 2013; 7::4796-800.
6. Krobitch S, Kazantsev AG. Huntington's disease: From molecular basis to therapeutic advances. Int J Biochem Cell Biol. 2011; 43:20-4.
7. Spitz M. Doença de Huntington e outras coréias Rev Hosp Univ Pedro Ernesto, UERJ. 2010; 9.
8. Ramos-Arroyo MA, Moreno S, Valiente A. Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76:337-342.
9. Rodrigues GR, Walker RH, Bader B, Danek A, Brice A, Cazeneuve C. et al . Clinical and genetic analysis of 29 Brazilian patients with Huntington's disease-like phenotype. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2011; 69: 419-423.
10. Maciel ROH, Cardoso FEC, Chana-Cuevas P, Cosentino C, Fernandez W, Rieder CRM. et al . Care of patients with Huntington's disease in South America: a survey. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2013; 71:368-370.
11. Rosales-Reynoso MA, Barros-Núñez P. Diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington. Gac Méd Méx. 2008; 144: 271-273.
12. Shannon K. Huntington's disease and other choreas. Continuum: Lifelong Learning Neurol. 2004; 10:65-89.
13. Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. Pract Neurol 2007; 7:360-73.
14. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1998; 57:369-84.
15. Doença de Parkinson - Aspectos Celulares. Apoptose em doenças neurodegenerativas. Disponível em: <http://www.virtual.unifesp.br/unifesp/apoptose/restrito/parkinson_celular3.htm> Acesso em: 15 jun 2014.
16. Paulsen J. Functional imaging in Huntington's disease. Exp Neurol. 2009; 216: 272-7.
17. Huntington's Disease. Disponível em: <<http://medgen.genetics.utah.edu/photographs/pages/huntington.htm>> Acesso em: 20 mai 2014.
18. Han I, You Y, Kordower JH, Brady ST, Morfini GA. Differential vulnerability of neurons in Huntington's disease: the role of cell type-specific features. J Neurochem. 2010; 113:1073-91.
19. Berardelli A, Noth J, Thompson PD, Bollen EL, Curra A, Deuschl G, et al. Pathophysiology of chorea and bradykinesia in Huntington's disease. Mov Disord, 1999; 14:398-403.
20. Heinsen H, Strik M, Bauer M, Luther K, Ulmar G, Gangnus D, et al. Cortical and striatal neurone number in Huntington's disease. Acta Neuropathol. 1994; 88:320-33.
21. Ferrante RJ, Gutekunst CA, Persichetti F, McNeil SM, Kowall NW, Gusella JF, et al. Heterogeneous topographic and cellular distribution of huntingtin expression in the normal human neostriatum. J Neurosci, 1997; 17:3052-63.
22. Fusco FR, Chen Q, Lamoreaux WJ, Figueredo-Cardenas G, Jiao Y, Coffman JA, et al. Cellular localization of huntingtin in striatal and cortical neurons in rats: lack of correlation with neuronal vulnerability in Huntington's disease. J Neurosci, 1999; 19:1189-202.
23. DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, Davies SW, Bates GP, Vonsattel JP, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. Science. 1997; 277:1990-3.
24. Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. Physiol Rev, 2010;

90:905-81.

- 25.Sales AA. Aspectos éticos dos testes preditivos em doenças de manifestação tardia. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant. 2010; 10:271-277.
- 26.Barsottini OGP, Ferraz HB. Síndromes coréicas. In: Borges DR, Rothschild HA, organizadores. Atualização terapêutica. São Paulo: Artes Médicas; 2005. p. 1083-6.
- 27.Gonçalves NFC. Doença de Huntington: uma revisão [Dissertação] Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal; 2013
- 28.Kim SU. Genetically engineered human neural stem cells for brain repair in neurological diseases. Brain Dev. 2007; 29:193-201.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Anderson Martelli
Faculdade Mogiana do Estado de São Paulo, FMG
martellibio@hotmail.com

Submetido em 20/07/2014
Aceito em 21/08/2014