

DOENÇA DE HUNTINGTON

FISIOPATOLOGIA DA COREIA ASSOCIADA À DH E O MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DE VMAT₂

Marcus Vinicius Della Coletta
CRM-AM 4.988



DOENÇA DE HUNTINGTON

FISIOPATOLOGIA DA COREIA ASSOCIADA À DH E O MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DE VMAT2



Marcus Vinicius Della Coletta – CRM-AM 4.988

Neurologista; Professor de Neurologia da Universidade do Estado do Amazonas; Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

A fisiopatologia da coreia

A coreia é um distúrbio do movimento hiperkinético, com sua descrição derivando do termo grego *choreia*, que significa “dança”. O uso do termo “coreia” na medicina vem desde a Idade Média, quando era descrita a coreia de São Vito, que ocorreu durante a epidemia de peste negra. Ainda que não se saiba se essa ocorrência foi uma coincidência ou uma manifestação neurológica funcional em massa, o termo foi cunhado naquela época e posteriormente utilizado por Thomas Sydenham para descrever um tipo específico de coreia.¹

Atualmente, o termo “coreia” se refere a uma forma de movimento involuntário que ocorre de modo randômico, irregular, sem propósito específico e que se propaga em um fluxo contínuo, de modo ondulante, de uma parte do corpo para outra. Esse movimento fragmentado e imprevisível pode envolver membros, tronco, pescoço, face e língua. A velocidade pode ser variável (rápida ou lenta) e a intensidade, a frequência e a amplitude podem variar desde movimentos súbitos de baixa amplitude em face até abalos severos de grande amplitude em membros e tronco.²⁻⁴

A fisiopatologia da coreia ainda não é totalmente compreendida, já que os mecanismos parecem variar conforme as diferentes etiologias. No entanto, com base nos conhecimentos atuais sobre o funcionamento dos gânglios da base, um modelo geral procura explicar a origem desse movimento.

A fisiopatologia da coreia está ligada a um sistema neuronal que conecta tálamo, *striatum*, globo pálido externo e interno e núcleo subtalâmico. O modelo clássico de funcionamento dos núcleos da base descreve as vias direta e indireta, com participação dos neurônios médios espinhosos estriatais. Um impulso cortical ativa os neurônios médios espinhosos, que por sua vez, através de liberação de GABA (um neurotransmissor inibitório), modulam o restante do sistema. Na via direta, a inibição do globo pálido interno (que também é gabaérgico) resulta em desinibição do tálamo e consequente ativação motora. Inversamente, na via indireta, ocorrem a ativação do globo pálido interno com inibição dos estímulos excitatórios do núcleo subtalâmico e a consequente redução do movimento.⁵

Em paralelo aos estímulos corticais, os neurônios estriatais também são modulados pela liberação de dopamina a partir da substância negra *pars compacta*. Apesar das várias etiologias, de modo geral a ocorrência da coreia pode ser explicada como uma redução dos estímulos inibitórios do globo pálido interno para o tálamo, resultando na facilitação da ativação motora talamocortical (exacerbação dos movimentos).⁵



A fisiopatologia da coreia ainda não é totalmente compreendida, já que os mecanismos parecem variar conforme as diferentes etiologias. No entanto, com base nos conhecimentos atuais sobre o funcionamento dos núcleos da base, um modelo geral procura explicar a origem desse movimento

A avaliação clínica da coreia

A avaliação clínica da coreia tem importância fundamental, já que diferentes apresentações podem facilitar o raciocínio etiológico. A distribuição corporal pode trazer pistas que auxiliam no diagnóstico.

Hemicoreia

Classicamente está associada a lesões vasculares focais, acometendo o núcleo subtalâmico contralateral ou os núcleos da base.⁶ Outras etiologias possíveis causando hemicoreia são a hiperglicemia não cetótica e infecções oportunistas ligadas a HIV/aids.⁷ Certas condições ocorrem sem lesão aparente, como algumas apresentações de coreia de Sydenham (autoimune), síndromes paraneoplásicas e variantes da doença de Creutzfeldt-Jakob.⁸

Coreia orobucolingual

Pode estar presente em várias condições, mas particularmente deve ser lembrada nas chamadas “síndromes tardias”. O envolvimento da musculatura orobucolingual pode ocorrer em síndromes paraneoplásicas (por exemplo, encefalite ligada ao receptor NMDA), policitemia vera e síndrome de coreia-acantocitose.⁹ Em algumas etiologias, como síndrome de Lesch-Nyhan, Lubag (distonia com parkinsonismo ligado ao X), doença de Wilson e neurodegeneração associada à pantotenato-quinase (PKAN), a ocorrência pode se dar com a presença de distonia oromandibular como achado associado.¹⁰⁻¹²

Coreia da região frontal e facial

Os movimentos coreicos envolvendo a região superior da face, com manifestações de contração frontal, abertura e fechamento palpebral intermitente e piscamento irregular, são comumente vistos na doença de Huntington (DH). Não podem ser considerados achado patognomônico, mas são muito mais raramente encontrados em outras coreias e nas síndromes tardias.¹³



No momento da avaliação clínica do portador de coreia, todo o corpo deve estar visível, incluindo os pés (sem as meias), com o paciente sentado confortavelmente em uma maca. É muito importante que se observe a coreia durante todo o tempo de consulta, já que a frequência e a intensidade dos movimentos podem variar com a distração. Como muitos movimentos hipercléticos, a intensidade pode aumentar com exacerbação das emoções ou ansiedade. A observação da marcha (principalmente da marcha em tandem) pode trazer melhores dados sobre a intensidade da coreia.¹³

A coreia de leve intensidade pode não ser percebida por pacientes e cuidadores, mas geralmente a moderada é facilmente notada. Na DH, a anosognosia é comum, havendo portanto negação dos movimentos por parte do paciente, mesmo com coreia grave. Geralmente a coreia afeta membros, tronco e face; menos frequentemente pode interferir em respiração e fonação. A coreia está presente em repouso, desaparecendo no sono, e pode ser exacerbada com manobras de distração, como pedir ao paciente para contar de trás para a frente. É frequente o paciente tentar camuflar ou suprimir os movimentos. A impersistência motora é um achado comum, facilmente demonstrado ao se pedir para o paciente apertar os dedos do examinador (sinal da ordenha) ou tentar manter a língua protruída.¹³

Doença de Huntington

DH afeta
 $\cong 5$ a $12/100.000$
pessoas em países do
Ocidente¹⁴

A DH é a principal causa de coreia hereditária, afetando aproximadamente 5 a 12/100.000 pessoas.¹⁴ É causada pela expansão no trinucleotídeo CAG (acrônimo de citosina/adenina/guanina), no gene da huntingtina, localizado no cromossomo 4. Expansões acima de 40 repetições levam à penetrância completa, com o fenótipo consistindo em alterações motoras, cognitivas e comportamentais progressivas. O mecanismo da neurodegeneração ainda não é completamente compreendido, mas a proteína huntingtina mutada acarreta formação de agregados nucleares no estriado, particularmente com perda de neurônios médios espinhosos.

Repetições de CAG	
≤ 35	Não portadores do defeito genético
> 40	Doença com penetrância completa
36 a 39	Penetrância é incompleta, porém ainda alta, sobretudo em idosos
27 a 35	Indivíduo que possui o defeito genético não terá o fenótipo de doença de Huntington, mas poderá gerar um filho com expansão acima de 36

Embora os sintomas da DH possam ocorrer em qualquer idade, a idade média de início é na terceira ou quarta década de vida, e a expectativa de vida média é de aproximadamente 15 a 20 anos após o início dos sintomas. O início dos sintomas motores está inversamente correlacionado com o número de repetições CAG.¹⁵ Por meio de estudos de associação genômica avaliando grandes coortes, o consórcio Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) identificou genes envolvidos na manutenção e no reparo do DNA que têm sido implicados na idade de início dos sintomas motores.¹⁶

A DH prodrômica pode ocorrer aproximadamente dez anos antes do diagnóstico clínico. Durante esse período, sintomas motores e não motores sutis podem estar presentes, mas não são significativos o suficiente para garantir um diagnóstico clínico.

O diagnóstico clínico de DH historicamente baseia-se nos sintomas motores. No entanto, sintomas cognitivos e comportamentais podem preceder sintomas motores de modo significativo. Reilmann e colegas propuseram uma revisão dos critérios diagnósticos para incluir características não motoras, mais especificamente sintomas cognitivos, ao fazer um diagnóstico. Subsequentemente, uma força-tarefa da Movement Disorder Society propôs um refinamento dos critérios diagnósticos clínicos.¹⁷⁻¹⁹

<20
anos

Expansões CAG
↑
55

A DH JUVENIL
(também conhecida como **VARIANTE DE WESTPHAL**) ocorre antes dos 20 anos de idade e está associada a mais de 55 expansões CAG

NA DH juvenil, fenotipicamente pode haver acinesia, parkinsonismo e convulsões em vez de coreia. Embora a coreia seja o distúrbio do movimento mais comum e associado à DH, especialmente entre aqueles com início na meia-idade ou na vida adulta mais velha, outros movimentos frequentemente observados incluem ataxia, distonia, tiques, disartria, disfagia e distúrbios da sacada ocular.¹⁴

O declínio cognitivo eventualmente ocorre em todos os indivíduos com DH. A disfunção executiva é comum, incluindo deficiências no planejamento, memória de trabalho e atenção. Os sintomas cognitivos são progressivos e levam a declínio funcional e dependência. As características comportamentais são variáveis entre os indivíduos com DH. Depressão, irritabilidade, ansiedade e impulsividade estão entre os sintomas psiquiátricos mais comuns e podem contribuir para o alto índice de suicídio nessa população. Sintomas obsessivo-compulsivos e apatia não são incomuns e, diferentemente de outras características neuropsiquiátricas, a apatia piora longitudinalmente com o tempo. A psicose também pode ser vista, embora raramente.^{18,20}

Deutetrabenazina — Mecanismo de ação e vantagens da deuteração

Os inibidores de VMAT2 são uma classe de fármacos que reduzem a liberação de dopamina pré-sinápticamente, impedindo o empacotamento de monoaminas em vesículas de armazenamento. Isso resulta em menor frequência de movimentos anormais hiper-cinéticos, pois menos dopamina é liberada dos terminais pré-sinápticos na via nigroestriatal.

Dois inibidores de VMAT2 estão aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da coreia relacionada à DH: tetrabenazina e deutetrabenazina. No Brasil, desde 2021 a deutetrabenazina está aprovada para uso clínico. O estudo TETRA-HD forneceu evidências de classe I da eficácia da tetrabenazina com base na melhora dos escores de coreia motora na Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS®). Os eventos adversos potenciais que podem limitar o uso da tetrabenazina incluem depressão e ideação suicida, sedação e parkinsonismo.²¹

O deutério é uma forma não tóxica de hidrogênio. Com base em sua massa aumentada em relação ao hidrogênio, o deutério forma uma ligação mais forte com o carbono que requer mais energia para a clivagem, atenuando assim o metabolismo.²²

A substituição do deutério em fármacos de moléculas pequenas não altera as interações proteicas. Apesar do amplo interesse no uso do deutério para melhorar a disponibilidade de medicamentos com melhor perfil metabólico, até o momento apenas a tetrabenazina deuturada (deutetrabenazina) progrediu para um estudo de fase III.²²

A deutetrabenazina é um inibidor vesicular de monoamina tipo 2 estruturalmente relacionado à tetrabenazina: átomos de deutério em posições-chave na molécula prolongam a meia-vida plasmática e reduzem a variabilidade metabólica, sem alterar o alvo farmacológico. A meia-vida mais longa e a farmacocinética única da deutetrabenazina, devido à substituição do deutério, podem permitir doses diárias menos frequentes e mais baixas, alcançando assim uma exposição sistêmica semelhante com concentrações de pico mais baixas e dosagem simplificada em comparação com a tetrabenazina, resultando em um melhor perfil de risco-benefício.²²

O estudo **FIRST-HD** (First Time Use of SD-809 in Huntington Disease) demonstrou melhora significativa nos escores UHDRS em pacientes com DH em comparação àqueles com placebo.²² A deutetrabenazina também foi estudada para o tratamento da discinesia tardia, e o **ARM-TD** (Aim to Reduce Movements in Tardive Dyskinesia) demonstrou evidências de classe I de melhora na *abnormal involuntary movement scale* (AIMS) nesta população em comparação àquela com placebo.²³

A deutetrabenazina foi aprovada para o tratamento da coreia da DH e da discinesia tardia. Acredita-se que tenha menos potencial para eventos adversos, como distúrbios do humor e sedação, do que a tetrabenazina, mas os pacientes ainda devem ser monitorados quanto a alterações de humor, ideação suicida e parkinsonismo.²³

Metanálise incluindo os estudos **FIRST-HD** e **TETRA-HD** concluiu que os perfis de efeito anticoreico e segurança são semelhantes, exceto por menos depressão e sonolência com deutetrabenazina.²⁴ Uma comparação indireta do tratamento relatou menos eventos adversos neuropsiquiátricos e risco de acatisia e parkinsonismo com deutetrabenazina em comparação com tetrabenazina.²⁵

A troca noturna imediata de tetrabenazina por deutetrabenazina (*night switch*) foi segura e bem tolerada no estudo de segurança aberto ARC-HD.²⁶



Estudos
FIRST-HD
ARC-HD
ARM-TD
AIM-TD

Conclusões

A coreia é um distúrbio do movimento complexo, com fisiopatologia ainda não totalmente esclarecida, e tem grande impacto na funcionalidade dos pacientes.

A DH é a principal forma de coreia de etiologia genética. Tem altíssima morbidade devido à complexidade de sintomas motores, cognitivos e comportamentais.

A deutetrabenazina é um fármaco que carrega evolução farmacológica importante, com a deuteração da tetrabenazina, levando a maiores segurança e eficácia.

A deutetrabenazina está aprovada no Brasil para o tratamento da coreia na DH e na discinesia tardia, com vários estudos apontando para o grande impacto e benefício clínico nessas condições.



Referências

1. Vale TC, Cardoso F. Chorea: a journey through history. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2015;5:tre-5-296.
2. Jankovic J, Roos RA. Chorea associated with Huntington's disease: to treat ou not to treat? Mov Disord. 2014;29(11):1414-8.
3. Walker RH. Chorea. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(5, Movement Disorders):1242-63.
4. Inzelberg R, Weinberg M, Gak E. Benign hereditary Chorea: an update. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(5):301-7.
5. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. Nat Neurosci. 2014;17(8):1022-30.
6. Caproni S, Colosimo C. Movement disorders and cerebrovascular diseases: from pathophysiology to treatment. Expert Rev Neurother. 2017;17(5):509-19.
7. Silva GD, Parmera JB, Haddad MS. Acute chorea: case series from emergency room of a Braziliam tertiary-level center. Arq Neuropsiquiatr. 2021;79(3):233-7.
8. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. Lancet Neurol. 2006;5(7):589-602.
9. Vigliani MC, Honnorat J, Antoine JC, Vitaliani R, Giometto B, Psimaras D, et al. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. J Neurol. 2011;258(11):2058-68.
10. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, Verdu A, Larovere L, Ceballos-Picot I, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. Brain. 2006;129(pt5):1201-17.
11. Marshall RD, Collins A, Escobar ML, Jinnah HA, Klopstock T, Krueger MC, et al. Diagnostic and clinical experience of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):174.
12. Evidente VG, Advincula J, Esteban R, Pasco P, Alfonso JA, Natividad FF, et al. Phenomenology of "Lubag" or X-linked dystonia-parkinsonism. Mov Disord. 2002;17(6):1271-7.
13. Stimming EF, Bega D. Chorea. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(5, Movement Disorders):1379-408.
14. Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Pract Neurol. 2022;22(1):32-41.
15. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. Nat Genet. 1993;4(4):398-403.
16. Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. Identification of genetic factors that modify clinical onset of Huntington's disease. Cell. 2015;162(3):516-26.
17. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. Mov Disord. 2014;29(11):1335-41.
18. Rocha NP, Mwangi B, Gutierrez Candano CA, Sampaio C, Furr Stimming E, Teixeira AL. The clinical picture of psychosis in manifest Huntington's disease: a comprehensive analysis of the enroll-HD database. Front Neurol. 2018;9:930.
19. Ross CA, Reilmann R, Cardoso F, McCusker EA, Testa CM, Stout JC, et al. Movement Disorder Society Task Force Viewpoint: Huntington's disease diagnostic categories. Mov Disord Clin Pract. 2019;6(7):541-6.
20. Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. Neurology. 2014;82(4):292-9.
21. Frank S. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: an open-label continuation study. Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. BMC Neurol. 2009;9:62.
22. Huntington Study Group. Effect of deutetabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;316(1):40-50.
23. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, Jimenez-Shahed J, Ondo WG, Jarskog LF, et al. Randomized controlled trial of deutetabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. Neurology. 2017;88(21):2003-10.
24. Rodrigues FB, Duarte GS, Costa J, Ferreira JJ, Wild EJ. Tetrabenazine Versus Deutetabenazine for Huntington's Disease: Twins or Distant Cousins? Mov Disord Clin Pract. 2017;4(4):582-5.
25. Claassen DO, Carroll B, De Boer LM, Wu E, Ayyagari R, Gandhi S, et al. Indirect tolerability comparison of Deutetabenazine and Tetrabenazine for Huntington disease. J Clin Mov Disord. 2017;4:3.
26. Frank S, Stamler D, Kayson E, Claassen DO, Colcher A, Davis C, et al. Safety of Converting From Tetrabenazine to Deutetabenazine for the Treatment of Chorea. JAMA Neurol. 2017;74(8):977-82.



Use o QR code para acessar o conteúdo digital.



Use o QR code para assistir a um vídeo do Dr. Marcus Vinicius Della Coletta sobre o assunto.



SAC 0800 777 8382

