

# COREIA DE HUNTINGTON

## APRESENTAÇÃO DE 16 CASOS

*EGBERTO REIS BARBOSA \**  
*MILBERTO SCAFF \*\**

*PAULO E. MARCHIORI \**  
*JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS \*\*\**

George Summer Huntington descreveu em 1872 um tipo de coréia de caráter hereditário e associado a demência. Embora houvesse relatos anteriores na literatura cabe a Huntington o mérito da primeira descrição clínica precisa dessa doença que ficaria mais tarde conhecida como coréia de Huntington (CH). Numerosas publicações surgiram, desde então, evidenciando a ocorrência universal da doença. Nos últimos anos uma série de estudos bioquímicos têm sido feitos na tentativa de se identificar a causa básica da CH. Embora esta ainda não seja conhecida, sabe-se hoje que a redução dos níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) no striatum é uma característica marcante dessa doença <sup>11</sup>.

O presente trabalho tem por objetivo o estudo clínico dos casos de CH acompanhados na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

### MATERIAL, METODOS E RESULTADOS

Foram estudados 16 pacientes com coréia de Huntington, cujo diagnóstico foi baseado fundamentalmente em dados clínicos: quadro coreico, de caráter familiar, associado a distúrbios mentais, de instalação gradual na idade adulta e com curso progressivo. Apenas um paciente (caso 8) não preenchia integralmente essas condições. Este paciente, embora apresentasse coréia associada a deterioração mental, não relatava história familiar.

A tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o sexo, idade no momento da admissão, idade de instalação da doença, duração do quadro (intervalo entre a instalação e a admissão) e a manifestação clínica inicial. Nove pacientes eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino; 12 eram brancos e 4 de cor parda; a idade atual variou de 29 a 72 anos, com média de 47,7 anos; a idade de início da doença variou de 22 a 57 anos, com média de 40,3 anos. O intervalo entre o início da doença e o seu diagnóstico oscilou de 1 a 16 anos, com média de 7,3 anos; a manifestação inicial em 13 casos foram movimentos coreicos; em 2 casos distúrbios mentais e em 1 caso surgiram concomitantemente a coréia e as alterações mentais.

---

Trabalho da Divisão de Neurologia do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): \* médico assistente; \*\* livre-docente; \*\*\* professor adjunto.

Na tabela 2 estão expostos os dados referentes à hereditariedade. Há 3 famílias com mais de um representante: os casos 7 e 10 (7 é tio paterno de 10); os casos 11 e 13 (irmãos) e os casos 14 e 15 (mãe e filho, respectivamente).

Caso	Nome	Sexo	Cor	Anos			MI
				IA	II	DU	
1	ECP	M	BC	39	35	4	DM+C
2	JFS	M	BC	55	50	5	C
3	ABO	M	PD	50	47	3	C
4	JF	M	BC	62	56	6	DM
5	ANAF	M	BC	57	42	15	C
6	JAS	M	BC	29	24	5	C
7	RC	M	BC	61	54	7	C
8	RO	F	BC	41	32	8	C
9	AMS	F	BC	43	37	6	DM
10	ADC	F	BC	72	56	16	C
11	MLS	F	PD	30	29	1	C
12	MAR	F	PD	50	42	8	C
13	JS	M	PD	39	35	4	C
14	BSSR	F	BC	32	27	5	C
15	GRJ	M	BC	32	22	10	C
16	BMM	F	BC	72	57	15	C

Tabela 1 -- Identificação; idades atual e do início da doença; duração da doença; manifestação inicial. Legenda: IA = idade atual; II = idade de início; DU = duração; MI = manifestação inicial; DM = distúrbios mentais; C = coréa; M = masculino; F = feminino; BC = branca; PD = parda.

Caso	Pai	Mãe	Tios paternos	Tios maternos	Irmãos acometidos	Primos	Filhos	Sobrinhos
1	—	—	2	—	1	—	—	—
2	—	+	—	—	1	—	—	—
3	+	—	—	—	—	—	—	—
4	+	—	—	—	1	—	—	1
5	—	+	—	2	1	2	—	—
6	+	—	—	—	—	—	—	—
7	+	—	1	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	+	—	—	4	—	—	—
10	—	—	1	—	—	—	1	—
11	+	—	—	—	2	—	—	—
12	+	—	1	—	1	—	—	—
13	+	—	1	—	2	—	—	—
14	+	—	—	—	1	—	1	—
15	—	+	—	—	—	—	—	—
16	—	—	—	—	3	—	—	—

Tabela 2 — Antecedentes hereditários. Legenda: + = presente; — = ausente; numerais = quantidade de parentes acometidos.

Na tabela 3 estão relacionadas as alterações mentais. Em 14 dos 16 pacientes foram constatados sinais de demenciação em graus variáveis e associados, na maioria das vezes, a algum tipo de alteração psíquica (apatia, depressão, irritabilidade ou agressividade). Em dois enfermos sem sinais de demenciação havia distúrbios psíquicos como apatia (caso 12) ou irritabilidade e agressividade (caso 11).

Caso	Irritabilidade	Agressividade	Apatia	Depressão	Suicídio	Demência
1	+	—	+	+	—	+
2	+	—	+	+	—	+
3	+	+	+	+	—	+
4	+	+	+	+	—	+
5	+	—	+	—	—	+
6	+	—	+	—	—	+
7	—	—	+	—	—	+
8	+	+	+	+	—	+
9	+	+	+	+	+	+
10	+	—	+	+	—	+
11	+	+	—	—	—	—
12	—	—	+	—	—	—
13	—	—	+	—	—	+
14	—	—	—	—	—	+
15	+	+	—	—	+	+
16	—	—	—	—	—	+

Tabela 3 — Distúrbios mentais. Legenda: + = presente; — = ausente.

Na tabela 4 encontram-se as principais alterações neurológicas observadas. A presença de movimentos coreicos de intensidade variável foi constatada em todos os pacientes, sendo que em 8 esses movimentos se estendiam à face (discinesias bucolinguofaciais). A disartria foi outra manifestação neurológica bastante freqüente tendo sido observada em 13 casos. Nove pacientes apresentavam disfagia, e 8 apresentavam alteração da marcha caracterizada geralmente por alargamento da base. No caso 16 a deambulação era impossível mesmo com apoio. A presença de sinais piramidais frustos foi registrada em 9 casos, sendo que no caso 16 esses sinais se manifestaram após quadro ictal da natureza vascular, instalado após 15 anos de evolução da doença de base. O tono muscular estava diminuído em 9 pacientes. Um paciente exibia paratonia. Os restantes não apresentavam alterações do tono.

A tabela 5 mostra os resultados de alguns exames complementares realizados: pneumencefalograma, tomografia computadorizada do encéfalo, eletrencefalograma e exame do líquido cefalorraqueano (LCR). Nos 10 casos em que foi realizado pneumencefalograma ou tomografia computadorizada constatou-se atrofia córtico-subcortical em 5 (casos 2, 6, 9, 13 e 16); atrofia subcortical em três (casos 5, 8 e 15); atrofia cortical em um (caso 3); em um (caso 4) observou-se aumento dos ventrículos laterais e redução do espaço subaracnóideo. Nesse caso a cisternocintilografia isotópica mostrou-se compatível com hidrocefalia de pressão normal. O eletrencefalograma foi realizado em 10 casos sendo encontrado traçado de baixa voltagem, sem outras anormalidades, em 3 desses casos. O exame do LCR, feito em 13 casos, foi normal em todos.

Caso	Coreia	Discinesia Bucolinguo- Facial	Disartria	Disfagia	Distúrbios da marcha	Sinais Piramidais	Tono
1	+	+	+	+	-	+	D
2	+	+	+	-	-	+	D
3	+	-	+	+	BA	+	N
4	+	+	+	+	BA	Hp	D
5	+	-	-	-	-	-	D
6	+	-	+	-	-	-	N
7	+	+	+	-	BA	Hp	N
8	+	-	+	+	-	-	D
9	+	+	+	+	-	-	Pt
10	+	+	+	-	BA	+	D
11	+	+	-	-	-	-	D
12	+	-	-	-	-	Hp	D
13	+	+	+	+	BA	+	N
14	+	-	+	+	+	-	N
15	+	-	+	-	+	-	N
16	+	-	+	-	Abasia	+	D

Tabela 4 — Manifestações neurológicas. Legenda: Hp = Hiperreflexia isolada; BA = Base alargada; D = diminuído; N = normal; Pt = Paratonia.

Caso	Pneumo	TC	EEG	LCR
1	-	-	N	N
2	Atrofia cortical e subcortical	-	-	N
3	Atrofia cortical	-	-	N
4	Ventriculos laterais aumentados e subaracnoideo reduzido	-	BV	N
5	Atrofia subcortical	-	BV	N
6	-	Atrofia cortical e subcortical	-	N
7	-	-	N	N
8	-	Atrofia subcortical	BV	N
9	Atrofia cortical e subcortical	-	N	N
10	-	-	-	-
11	-	-	-	N
12	-	-	-	-
13	-	Atrofia cortical e subcortical	N	N
14	-	-	N	N
15	-	Atrofia subcortical	N	N
16	-	Atrofia cortical e subcortical	-	-

Tabela 5 — Exames complementares. Legenda: LCR = líquido cefalorraqueano; N = normal; BV = baixa voltagem; EEG = eletrencefalograma; TC = tomografia computadorizada do encéfalo; Pneumo = pneumencefalograma.

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento com neurolépticos e a droga empregada na maioria das vezes foi o Haloperidol.

#### COMENTARIOS

O diagnóstico de coréia de Huntington não oferece maiores dificuldades nos casos que apresentam o quadro clássico. As dificuldades no diagnóstico surgem quando a doença ocorre em faixa etária mais baixa que a habitual ou nos casos que não têm antecedentes familiares positivos. Naqueles de instalação precoce, na primeira e segunda décadas, geralmente a oligocinesia e a rigidez predominam sobre a síndrome coréica e o comprometimento mental é mais grave do que na forma do adulto. O diagnóstico diferencial nessa situação deve ser feito com a degeneração hepatolenticular, a doença de Hallervorden-Spatz, o parkinsonismo juvenil<sup>14</sup>, a "distonia musculorum deformans", a coreoatetose paroxística familiar<sup>9</sup> e a coréia familiar benigna<sup>5</sup>. Nesta casuística a instalação ocorreu sempre após os 20 anos de idade e mesmo aqueles que tiveram início antes dos 30 anos de idade, o quadro clínico era bastante característico.

Nos casos sem história familiar positiva o diagnóstico diferencial inclui várias entidades nosológicas que podem ser agrupadas de acordo com a faixa etária. Se a instalação se dá nas primeiras décadas da vida a distinção deve ser feita com a coréia de Sydenham. Os casos esporádicos que ocorrem na idade adulta oferecem certa dificuldade diagnóstica quando há predomínio da oligocinesia e rigidez (variante de Westphal<sup>3</sup>), ou quando predomina o quadro demencial. Na primeira situação a diferenciação deve ser feita com a doença de Parkinson e, na segunda, com as demências pré-senis. Deve-se lembrar, ainda como diagnóstico diferencial, infartos múltiplos do "striatum" que podem determinar o aparecimento de um quadro semelhante ao da CH. Nos raros casos em que a doença se inicia tardiamente, a partir da sétima década, a diferenciação é feita com relação à coréia senil, em que as alterações mentais são menos acentuadas e a instalação do quadro muitas vezes é ictal, sugerindo etiologia vascular. Observe-se que apenas o caso 8 não tinha história familiar positiva, mas foi incluído por apresentar quadro clínico característico: síndrome coreica associada a demência, evolução progressiva desde há 9 anos e estudo tomográfico mostrando atrofia subcortical difusa. Deve ser lembrado, ainda no diagnóstico diferencial da CH, uma entidade de descrição recente, a coréia associada a acantocitose, que tem características clínicas quase que superponíveis às da CH. É uma doença mais rara que a CH, de caráter hereditário autossômico recessivo, acometendo adultos jovens. No quadro clínico sobressaem, além da coréia, sinais de comprometimento de nervos periféricos e as alterações mentais são mais discretas que aquelas encontradas na CH. Dos 16 casos, em 11 foram realizados estudos hematológicos que não revelaram acantocitose. Nos 5 (casos 3, 5, 12, 13 e 15) em que esse estudo não foi realizado, o comprometimento mental era grave e os reflexos miotáticos eram hiperativos, permitindo excluir a córeo-acantocitose.

No grupo estudado, a manifestação inicial na maioria dos casos foi a coréia. É possível que, em alguns desses casos, alterações psíquicas discretas precedendo o aparecimento dos movimentos coreicos tenham ocorrido, explicando a nítida predominância da coréia como manifestação inicial. Na série de Heathfield<sup>8</sup> essa predominância da coréia como sintoma inicial é menor. Nas grandes séries de CH relatadas na literatura não se observa diferença de incidência com relação ao sexo. A observada em nossa casuística (9 pacientes do sexo masculino e 7 de sexo feminino) provavelmente é uma distorção decorrente da pequena amostragem. A idade de instalação média foi de 40,3 anos e situa-se um pouco acima da encontrada por Chandler e col.<sup>4</sup> (35,3) e um pouco abaixo da referida por Heathfield<sup>8</sup> (44,2). Os dados de história familiar permitem algumas observações de interesse. Nos casos com história familiar mais completa foi possível caracterizar padrões de herança de tipo dominante. Na maioria dos casos (8) a doença foi herdada do pai. Essa predominância é também relatada por Merritt e col. (cit. por Bird<sup>1</sup>). Apenas um paciente (caso 8) tinha outros parentes afetados. Embora possam correr casos esporádicos o mais provável nessa situação é que a história familiar seja incompleta ou que os parentes afetados morreram antes de desenvolver a doença.

Em que pese a precariedade das informações sobre os distúrbios psíquicos neste estudo, em dois pacientes (casos 4 e 9) foi possível constatar a evolução clássica da doença no que se refere às alterações mentais ou, seja, distúrbios do humor, como irritabilidade e depressão numa fase inicial e, posteriormente, sinais de demenciação. Os 16 pacientes apresentavam movimentos coreicos cujo padrão básico era uniforme embora variassem de intensidade de paciente para paciente. Os movimentos coreicos na CH são mais lentos e de início menos bruscos que aqueles observados na coréia de Sydenham. A disartria, observada em 13 pacientes, costuma ser freqüente na CH e pode ser uma das manifestações precoces, embora habitualmente surja em fases avançadas da doença. O grau de disartria geralmente acompanha a intensidade dos movimentos coreicos, fato observado também nesta série. As alterações da fala na CH são atribuídas à dificuldade de protrusão da língua e principalmente a movimentos coreicos do palato, língua, lábios e mandíbula. A disfagia ocorre com menor freqüência que a disartria e geralmente se manifesta tardiamente, tendo sido observada em 9 pacientes. Marcha com base alargada em 5 pacientes. Em outros dois, o tipo de alteração da marcha não foi especificada e o caso 16 apresentava abasia. O alargamento da base durante a marcha é clássico na CH e é atribuído a movimentos coreicos de tronco e membros inferiores que dificultam a deambulação, chegando a provocar quedas freqüentes em alguns pacientes, fato observado em um paciente (caso 10). A presença de sinais piramidais em 9 pacientes, pode ser atribuída a extensão da lesão cortical às áreas motoras. Realmente, os estudos anatomopatológicos referidos na literatura mostram que, embora não haja redução do número de células piramidais de Betz, estas exibem alterações histológicas significativas<sup>3</sup>. Em um paciente (caso 16) a presença de sinais piramidais estava relacionada a acidente vascular cerebral. O tono muscular estava diminuído em 9 pacientes. A rigidez,

que é freqüente na coréia de Huntington juvenil, mas que pode também ser vista na forma do adulto, principalmente nas fases avançadas, não foi constatada em nenhum caso.

Os exames complementares, embora de importância secundária no diagnóstico da CH, merecem alguns comentários. O estudo radiológico, através de pneumencefalograma ou tomografia computadorizada, realizado em 10 casos, mostrou em 8 dilatação ventricular correspondente a atrofia subcortical, atingindo principalmente o núcleo caudado. Em um caso havia dilatação ventricular associada à redução do espaço subaracnóideo na convexidade dos hemisférios. Essa dilatação ventricular provavelmente tinha um componente hipertensivo, já que a cisternocintilografia mostrava refluxo para o sistema ventricular. Em 6 casos havia nítido alargamento dos sulcos corticais, mostrando o acometimento de córtex cerebral. Não se encontrou uma correspondência definida entre a severidade do quadro clínico e o grau de atrofia cortical ou subcortical, fato igualmente relatado em vários estudos radiológicos de CH<sup>2,15,16</sup>. O eletrencefalograma, realizado em 10 casos, mostrou em três traçado de baixa voltagem. Esse tipo de anormalidade é ressaltado por Margerson e Scott<sup>10</sup> em pacientes com CH, porém carece de especificidade.

O controle dos movimentos coreicos foi obtido em 9 casos com o uso de Haloperidol em doses que variaram de 2 a 10 mg por dia. Em dois pacientes (caso 6 e 8) essa droga foi empregada em doses elevadas, sem sucesso. Nestes mesmos pacientes foi usada a fisostigmina, por via parenteral, sem qualquer resultado. No caso 8, a substituição de Haloperidol (20 mg/dia) por clorpromazina (100 mg/dia) trouxe excelente resposta. A clorpromazina foi empregada também com resultado satisfatório nos casos 3 e 14. No caso 5, após 6 meses de tratamento com Haloperidol com bom controle dos movimentos coreicos, o paciente suspendeu a medicação por conta própria, e, surpreendentemente, os movimentos não reapareceram, mesmo mediante o emprego de L-Dopa. Estudos bioquímicos sobre CH mostram redução da concentração de GABA no striatum<sup>11</sup>. Com base nesse achado tem sido tentado o uso de drogas que aumentam a concentração de GABA no sistema nervoso central (SNC), no tratamento da CH. A isoniazida é uma dessas drogas e atua inibindo a GABA — aminotransferase, a primeira de duas enzimas sequenciais que degradam GABA no SNC. Perry e col.<sup>12</sup>, utilizando isoniazida em altas doses (10 a 18 mg/dia), relatam bons resultados em alguns pacientes com CH. Esse tratamento foi tentado nos casos 1 e 6 com doses de 600 mg/dia de hidrazida sem que houvesse qualquer resposta. Em relação ao caso 4, que apresentava CH associada a hidrocefalia de pressão normal, não foi indicada a derivação ventrículo-atrial devido à doença de base.

#### RESUMO

São apresentados 16 casos de coréia de Huntington estudados do ponto de vista neuropsiquiátrico, hereditário e terapêutico. No aspecto clínico foi enfatizado o diagnóstico diferencial. Os achados da presente casuística foram comparados aos de literatura.

## SUMMARY

*Huntington's chorea: study of 16 cases.*

The neuropsychiatric aspects and both hereditary and therapeutic study from 16 patients with Huntington's chorea are presented. The differential diagnosis from a clinical approach has been emphasized. The results of this research and those of the literature were compared.

## REFERENCIAS

1. BIRD, E. D. — Ann Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:533, 1980.
2. BLINDERMAN, E. E.; WEIDNER, W. & MARKHAM, C. H. — The pneumoencephalogram in Huntington's chorea. Neurol. (Minneapolis) 14:601, 1964.
3. BRUYN, G. W. — Huntington's chorea: historical, clinical and laboratory synopsis. In Vinken, P. J. & Bruyn, G. W. (eds.) — Handbook of Clinical Neurology 6:298. North Holland Publ. Co. Amsterdam, 1968.
4. CHANDLER, J. H.; REED, T. E. & De JONG, R. N. — Huntington's chorea in Michigan: clinical observations. Neurol. (Minneapolis) 10:148, 1960.
5. DAMASIO, H.; ANTUNES, L. & DAMASIO, A. R. — Familiar non progressive involuntary movements of childhood. Ann. Neurol. 1:602, 1977.
6. FOLSTEIN, S.; ABBOTT, M.; MOSER, R.; PARHAD, I.; CLARK, A. & FOLSTEIN, M. — A phenocopy of Huntington's disease: lacunar infarcts of corpus striatum. Johns Hopkins med. J. 148:104, 1981.
7. FOLSTEIN, S. E.; FOLSTEIN, M. F. & McHUGH, P. R. — Psychiatric syndromes in Huntington's Disease. In Chase, T. N. (ed.) — Advances in Neurology 23:281. Raven Press. New York, 1979.
8. HEATHFIELD, R. W. G. — Huntington's chorea: investigation into the prevalence of this disease in the area covered by North East Metropolitan Regional Hospital Board. Brain 90:203, 1967.
9. LANCE, J. W. — Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. Ann. Neurol. 2:285, 1977.
10. MARGERISON, J. H. & SCOTT, D. I. — Huntington's chorea: clinical, EEG and neuropathological findings. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 19:314, 1965.
11. PERRY, T. L.; HANSEN, S. & KLOSTER, M. — Huntington's chorea: deficiency of gamma-aminobutyric acid in brain. New England J. Med. 288:337, 1973.
12. PERRY, T. L.; WRIGHT, J. M.; HANSEN, S. & MACLEOD, P. M. — Isoniazid therapy of Huntington disease. Neurol. (Minneapolis) 29:370, 1979.
13. SAKAI, T.; MAWATARI, S.; IWASHITA, H.; GOTO, I. & KUROIWA, Y. — Choreoacanthocytosis: clues to clinical diagnosis. Arch. Neurol. (Chicago) 38:335, 1981.
14. SCAFF, M.; BARBOSA, E. R.; ASSIS, J. L. & CANELAS, H. M. — Parkinsonismo juvenil: considerações a respeito de 10 casos. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 38:385, 1980.
15. SAX, D. S. & MENZER, L. — Computerized tomography in Huntington disease. Neurol. (Minneapolis) 27:388, 1977.
16. TERRENCE, C. F.; DELANEY, J. F. & ALBERTS, M. C. — Computed tomography of Huntington's disease. Neuroradiol. 13:173, 1977.