

Enfermedad de Huntington

Reporte de dos casos en una familia hondureña y revisión de la literatura

*Huntington's disease. Report of two cases an honduran family
Review of the literature.*

Heike Hesse*, Marco Tulio Medina†, María Elisa Alonso‡, Petra Yescas‡,
Rosario Macías Ojeda‡, Carlos Armando Orellana§

RESUMEN. La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno genético caracterizado por movimientos anormales, demencia y trastornos neuro-conductuales, con una herencia autosómica dominante. Su etiología es debida a una expansión de tripletes repetidos CAG en el gen HD localizado en el cromosoma 4p16.3, causando 36-121 repeticiones. Describimos a dos pacientes hondureños, miembros de una misma familia, con diagnóstico molecular de EH. El paciente índice se presentó con dificultad para deambular, disartria, blefaroespasmos y movimientos involuntarios de manos, brazos y pies. Adicionalmente, pérdida de memoria, dificultad para la comprensión de tareas complejas, dificultad para realizar tareas de la vida diaria y pérdida de peso. Asimismo, se discuten las características neuropsiquiátricas de la enfermedad y asuntos éticos de importancia.

Palabras clave: Corea. Demencia. Enfermedad de Huntington. Honduras. Trinucleótidos.

ABSTRACT. Huntington's Disease is a genetic disorder characterized by movement abnormalities, dementia and neuro-behavioral symptoms, with an autosomal dominant inheritance. It is caused by a genetic expansion of CAG repeats in the HD gene of chromosome 4p16.3, causing 36-121 repetitions. We describe two Honduran patients from the same family with a molecular diagnosis. The index patient presented with abnormal gait, dysarthria, blepharospasm and involuntary movements of the hands, arms and legs. He also suffered loss of memory, comprehension difficulties, inability to perform activities of daily living and weight loss. We discuss the neuropsychiatric characteristics of the disease and important ethical issues.

Key words: Chorea. Dementia. Huntington's disease. Honduras.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington es una patología heredo-degenerativa mortal que comúnmente afecta a las perso-

* Neuróloga Clínica. Honduras Medical Center e Instituto de Neurociencias, Tegucigalpa, Honduras.

† Neurológico, Epileptólogo y Neurofisiólogo Clínico, Postgrado de Neurología. Universidad Nacional Autónoma de Honduras e Instituto de Neurociencias, Tegucigalpa, Honduras.

‡ Depto. de Genética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México, D.F., México.

§ Médico Internista. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Escuela, y Honduras Medical Center, Tegucigalpa, Honduras.

Dirigir correspondencia a: Dra. Heike Hesse. Honduras Medical Center, Quinto piso, Colonia Las Minitas, Tegucigalpa. Correo electrónico: hhesse@hmc.hn

nas durante la cuarta a quinta década de la vida. No hay tratamiento efectivo conocido, y la enfermedad progresa lenta- e inexorablemente a la discapacidad y muerte en 15 a 20 años. La persona afectada inicia generalmente con movimientos coreo-atetósicos en la cara y luego en las extremidades, cursando posteriormente con deterioro intelectual y trastornos neuro-psiquiátricos, constituyendo la clásica tríada de corea, demencia y trastornos psiquiátricos.^{1,2}

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1872 por el Dr. George Huntington, en una familia de Long Island, Nueva York.³ Actualmente, se estima que aproximadamente 0.11-10.0 / 100,000 personas son afectadas por la enfermedad, siendo uno de los trastornos neurológicos heredados mas comunes, particularmente en personas originarias del oeste de Europa.⁴⁻⁶ El gen que causa la enfermedad de Huntington se hereda de forma autosómica dominante y fue identificado en 1993 por J. Gusella y colaboradores, se localiza en el cromosoma 4p16.3 y es conocido con el nombre de *HD*. En personas normales, este gen contiene un segmento con repeticiones de las bases citosina-adenina-guanina (CAG) en número de 9 a 35 veces. En los pacientes afectados por la mutación, estas repeticiones de tripletes CAG ocurren en mayor número (36-121 repeticiones), e incluso pueden llegar a 250 (Ref. 7). Actualmente se tiene la posibilidad de confirmar el diagnóstico mediante técnicas de biología molecular en los pacientes y se puede realizar también el estudio en los familiares en riesgo para saber si heredaron la mutación, lo que se conoce como diagnóstico presintomático. Las personas que resulten positivas pueden someterse al respectivo asesoramiento genético.⁸

El gen *HD* parece codificar para una proteína anormal que es neurotóxica y ocasiona degeneración de neuronas en el cuerpo estriado de los ganglios basales.⁹ Esta proteína se conoce como *huntingtina*. Adicionalmente, hay evidencia que la proteína defectuosa impide la producción de factores de crecimiento vitales para estas zonas particulares del cerebro. Estas dos situaciones llevan finalmente a la expresión clínica de la enfermedad.¹⁰

A continuación describimos la familia del primer paciente reportado en la literatura nacional con diagnóstico molecular definitivo de enfermedad de Huntington.

DESCRIPCIÓN DEL CASO ÍNDICE

Paciente masculino de 47 años, diestro, mestizo, católico, procedente de La Lima, Cortés, casado, perito mercantil, evaluado intrahospitalariamente en Octubre del 2001, con el siguiente cuadro: Un año antes nota dificultad para deambular, pérdida del equilibrio, mareos ocasionales, disartria y movimientos involuntarios de manos, brazos y pies. Cierra involuntariamente los ojos de forma frecuente. Seis meses después, los familiares notan pérdida de memoria, dificultad para la comprensión de tareas complejas, olvidaba donde colocaba las cosas, no podía conducir su vehículo. Había perdido aproximadamente 30 lbs. de peso desde el inicio del cuadro.

Entre sus antecedentes se encontró que padeció: Tuberculosis pulmonar 15 años antes, cumplió tratamiento completo, ingesta frecuente de alcohol, usualmente en situaciones sociales. Negó tabaquismo o promiscuidad sexual. Los antecedentes familiares pueden observarlos en el árbol genealógico (Figura No. 1).

Al examen físico se encontró paciente en buen estado general, con movimientos coreiformes constantes de manos y pies, así como de hombro derecho; blefaroespasmofrecuente bilateral. No había rigidez, temblor, akinesia. Signos vitales fueron normales. El Examen segmentario sin alteraciones. El examen neurológico evidenció lo siguiente: Examen Minimental (MMSE) con deterioro leve (24/30), particularmente en las áreas de orientación temporal, memoria, comprensión, construcción. Marcha tambaleante. nervios craneales, sensibilidad, fuerza y reflejos de estiramiento muscular fueron normales.

Los resultados de los exámenes de laboratorio, entre ellos hemograma completo, frotis de sangre periférico, glicemia, pruebas renales y hepáticas, electrolitos, lípidos, VIH por ELISA, orina y pruebas tiroideas resultaron, en general sin anormalidades. La citoquímica, cultivos, estudios en fresco, y serología por toxoplasmosis y criptococosis en LCR fueron normales. Se realizó una tomografía axial computarizada de cerebro que se muestra en la Figura No. 2.

Se sospechó el diagnóstico de enfermedad de Huntington, por lo que se solicitó el análisis molecular, el cual resulto positivo para la enfermedad. El paciente fue heterocigoto tenía un alelo normal de 19 repeticiones del triplete CAG

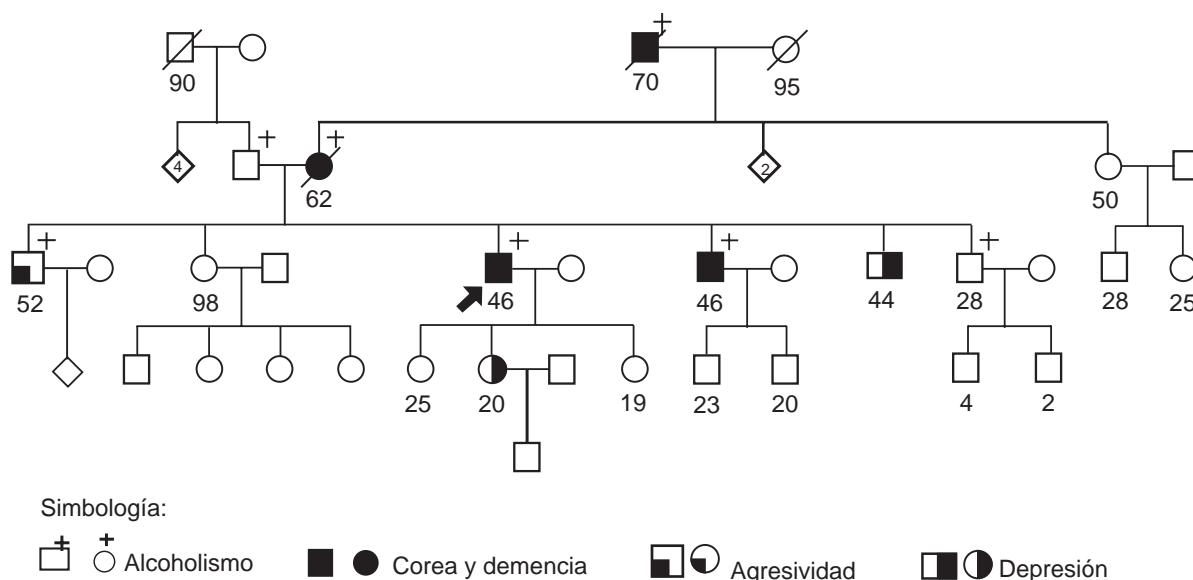


Figura No. 1. Árbol Genealógico del paciente con enfermedad de Huntington. Según nomenclatura internacional, la flecha señala el caso índice, las plecas los sujetos ya fallecidos, los cuadrados señalan personas del sexo masculino y los círculos personas de sexo femenino. Debajo de cada sujeto, se coloca la edad actual o de muerte. Nótese la herencia autosómica dominante de corea y demencia.

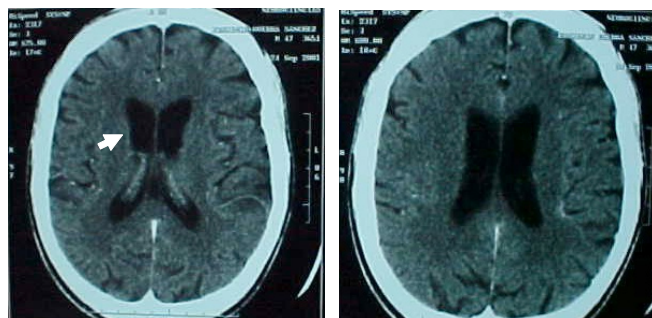


Figura No. 2. TAC cerebral del caso índice que muestra atrofia cerebral difusa y pérdida de los ángulos de núcleos caudados de forma bilateral (ver la flecha blanca en ángulo derecho).

y un alelo mutado con 45 repeticiones (rango normal de 9 a 35 repeticiones) (Figura No. 3).

El paciente exigió su alta hospitalaria; teniendo un control irregular. Se suicidó en Diciembre del 2001 antes de conocer su diagnóstico definitivo.

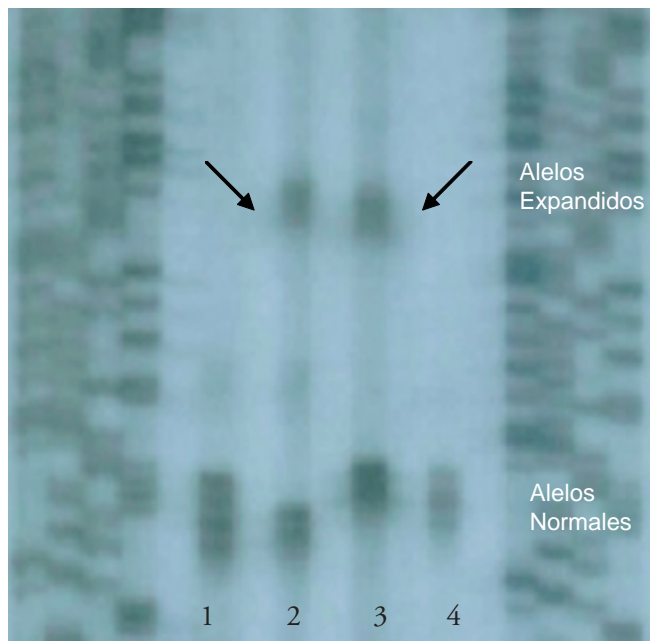


Figura No. 3. Autorradiografía que muestra el repetido CAG del gen HD en: sujetos sanos (1: 17/20 repetidos y 4: 19/22 repetidos), caso índice (2: 18/46 repetidos) y paciente mexicano conocido por enfermedad de Huntington (3: 21/44 repetidos). Obsérvese los alelos expandidos en los pacientes con la enfermedad (señalados con las flechas).

SEGUNDO PACIENTE

Paciente masculino de 44 años, diestro, hermano de padre y madre del caso índice, mestizo, católico, procedente de La Lima, Cortés, casado, Licenciado en Contaduría Pública, con el siguiente cuadro:

Historia de aproximadamente un año de evolución de presentar movimientos involuntarios de tipo coreiformes en brazos y piernas, asociados a disartria y en ocasiones, tics fonatorios. Presenta olvidos ocasionales. Hace aproximadamente seis meses con irritabilidad emocional y afecto depresivo.

Los antecedentes del paciente revelaron ingesta de alcohol desde la juventud, todos los fines de semana hasta embriagarse, hasta hacía 7 años. Negó tabaquismo o promiscuidad sexual. Durante la juventud tuvo algunos incidentes violentos. Los antecedentes familiares se presentan en el árbol genealógico (Figura No. 1).

El examen físico evidenció: Movimientos coreiformes constantes de brazos y cabeza, con tics fonatorios. Velocidad psicomotora disminuída en mano dominante. No hubo rigidez, temblor, sus movimientos distónicos. Pull test negativo. Sus signos vitales eran normales. El examen segmentario sin alteraciones.

Al examen neurológico se encontró: Marcha tambaleante, nervios craneales, sensibilidad, fuerza y reflejos de estiramiento muscular normales. El examen neuropsicológico: Examen Minimal (MMSE) = 27/30.

- Velocidad psicomotora (Test del 1-30) = Normal.
- COGNISTAT: Deterioro moderado de memoria de evocación y reconocimiento; deterioro moderado a severo de habilidades construccionales; deterioro severo de atención.
- Inventario Neuropsiquiátrico (NPI): Hay rasgos de irritabilidad/labilidad emocional y de desinhibición. Predomina la actividad motora aberrante y la ansiedad.
- Índice de Barthel de Actividades de la Vida Diaria: Independencia en sus actividades básicas de la vida diaria.

Los exámenes de laboratorio, entre ellos hemograma, química, serología y pruebas tiroideas, fueron normales. La tomografía axial computarizada de cerebro mostró atrofia cerebral difusa, sin otras particularidades.

La evaluación por Psiquiatría mostró trastorno de adaptación en fase de negociación y leves síntomas depresivos. Actualmente con haloperidol 2.5 mg VO TID y Stablon 12.5 mg VO c/día, así como manejo de su dislipidemia. Ha habido mejoría de movimientos anormales y sintomatología depresiva. Sus estudios genéticos demostraron la presencia de un alelo normal de 21 repetidos y un alelo mutado de 44 repetidos, siendo también heterocigoto para la enfermedad. Reside actualmente con su familia fuera de la capital y ha recibido asesoramiento genético. El resto de la familia conocida ha sido invitada a ser evaluada y someterse a asesoramiento.

DISCUSIÓN

Hemos descrito la primera familia reportada en la literatura hondureña con enfermedad de Huntington diagnosticada de forma definitiva por vía molecular. Se observa que esta familia cursa con las características clínicas típicas de la enfermedad, es decir la presencia de movimientos anormales de tipo coreico-atetósico, deterioro intelectual, y algunas manifestaciones neuro-psiquiátricas (agresividad y alcoholismo), todo ello con una herencia autosómica dominante.

Los dos pacientes examinados presentaban, adicionalmente, otros movimientos anormales, como ser blefaroespasmos, tics motores, tics fonatorios y velocidad psicomotora disminuída. Es imprescindible considerar a la enfermedad de Huntington en el diagnóstico diferencial de los pacientes que se presentan con estos tipos de alteraciones motoras.

Es interesante hacer notar las manifestaciones neuro-psiquiátricas de los pacientes. Ambos presentaban alcoholismo entre sus antecedentes, y uno de ellos había tenido incidentes violentos en su vida. Asimismo, se observa en el árbol genealógico la presencia en otros miembros de la familia de depresión, alcoholismo y agresividad, manifestaciones que en muchos casos preceden por varios años el inicio de otros síntomas y signos de la enfermedad,¹¹ y que hacen sospechar que estos miembros puedan también tener la mutación. No es de sorprender la prominencia de sintomatología afectiva, en vista de que la alteración anatómica de la enfermedad reside principalmente en los núcleos caudados, dónde se integran muchas reacciones y procedimientos emocionales.¹²

El paciente índice se suicidó antes de conocer su diagnóstico. Está bien establecido el mayor riesgo de suicidio en los pacientes con Enfermedad de Huntington.¹³ Por este motivo, los pacientes y familiares con sospecha de esta patología deben ser cuidadosamente evaluados por psiquiatras y psicólogos, y determinar la capacidad emocional de conocer o no su diagnóstico. Asimismo, el especialista en genética debe conocer el caso e intervenir activamente en el cuidado de la familia completa,¹⁴ así como conocer los períodos críticos que se han descrito por mayor riesgo de suicidio en pacientes con la enfermedad. Estos períodos son inmediatamente antes del diagnóstico formal (como en nuestro caso índice) y en etapas intermedias de la enfermedad, cuando la independencia funcional disminuye.¹⁵

La consejería genética en estos casos es fundamental. Recordemos que es una enfermedad con características genéticas desfavorables:¹⁶

- es incurable;
- se hereda de forma autosómica dominante, es decir, los descendientes tiene 50% de probabilidad de heredar el gen mutante;
- sus manifestaciones clínicas inician en una edad en que la mayor parte de los pacientes ya se han reproducido (no tienen elección a adoptar y no tener hijos biológicos con riesgo a la enfermedad);
- las manifestaciones neuro-psiquiátricas inherentes a la enfermedad provocan que en algunos casos los pacientes presenten inestabilidad emocional, alcoholismo, pobre control de impulsos.
- se asocia a suicidios en los pacientes al sospechar que puedan tener la enfermedad o al conocer el diagnóstico, particularmente cuando han visto a un familiar cercano sufrir la enfermedad.

Actualmente, la enfermedad de Huntington es incurable. Sin embargo, hay evidencia de que el tratamiento sintomático con moduladores del afecto, tipo valproato; los antidepresivos, tipo sertralina; los antipsicóticos del tipo del Haloperidol, Olanzapina o Clozapina; y sobre todo el apoyo psicológico al paciente y a los familiares son el manejo de elección.¹⁷⁻²¹

En conclusión, la enfermedad de Huntington es una patología presente en nuestro país. Se caracteriza por movimientos anormales de diversos tipos (particularmente, coreiformes o coreico-atetósicos), demencia, alteraciones neuro-psiquiátricas y herencia autosómica dominante. Es

una enfermedad grave, con importantes factores de riesgo psiquiátrico, lo que amerita un trabajo en equipo multidisciplinario que incluya neurólogos, genetistas, químicos, psiquiatras, psicólogos y trabajadores sociales, y un asesoramiento genético dinámico y efectivo.

AGRADECIMIENTO. Se le agradece a la Dra. Reyna Durón por comentarios y ayuda en la elaboración de las Figuras.

REFERENCIAS

1. Grove M, Vonsattel JP, Mazzoni P. *et al.* Huntington's disease. *Sci Aging Knowl Environ* 2003; 43:dn3.
2. Boll-Woehren C. Enfermedad de Huntington: características clínicas y diagnóstico. En: *Enfermedad de Huntington*. Ed. México, DF María Elisa Alonso Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" 2000. pp 5-21.
3. Huntington G. On Chorea. *Med Surg Rep* 1872; 26:317.
4. Sepcic J, Antonelli, L, Sepic-Grahovac, D, *et al.* Epidemiology of Huntington's Disease in Rijeka district, Yugoslavia. *Neuroepidemiology* 1989; 8(2):105-8.
5. Morrison PJ, Johnston WB, Nevin NC. The epidemiology of Huntington's Disease in Northern Ireland. *Med Genet* 1995; 32(7):524-30.
6. Squitieri F, Andrew SE, Goldberg YP, *et al.* DNA haplotype analysis of Huntington Disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum Mol Genet* 1994; 3:2103-14.
7. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72:971-983.
8. International Huntington Association and World Federation of Neurology: Research Group on Huntington's chorea Guidelines for the molecular genetics predictive testing in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44:1533-5
9. Dunlap, CB. Pathologic changes in Huntington's chorea, with special reference to corpus striatum. *Arch Neurol Psychiatry* 1927; 18:867.
10. Segovia, J. Estructura y posibles funciones de la Huntingtina. En: *Enfermedad de Huntington*. Ed. México, DF: María Elisa Alonso Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" 2000; pp 81-98.
11. Cummings, JL. Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's Disease. In: *Behavioral neurology* Eds: Weiner, WJ, Lang, AE. of movement disorders. *Advances in Neurology* New York: Raven Press, Ltd. 1995. Pag 179-86.
12. McHugh, PR. The neuropsychiatry of basal ganglia disorders: a triadic syndrome and its explanation. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1989. 2;239-47.
13. Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA *et al.* Increased rate of

- suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(12):1283-7.
14. World Federation of Neurology Research Committee Group on Huntington's chorea. Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. *J Med Genet* 1990; 27:34-3.
 15. Paulse JS, Hoth KF, Nehl, C, *et al.* Critical periods of suicide in Huntington's Disease. *Am J Psych* 2005;162(4):725-31.
 16. Alonso ME Yescas Gómez P. Diagnóstico molecular y consejo genético. En: Enfermedad de Huntington México, DF Ed: María Elisa Alonso Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", 2000. pp 42-56.
 17. Grove VE, Quintanilla J, DeVaney GT. Improvement of Huntington's disease with olanzapine and valproate. *N Engl J Med* 2000; 343:973-4.
 18. Ranen NG Lipsey, JR, Treisman G. Sertraline in the treatment of severe aggressiveness in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8:339-40.
 19. Barr AN, Fischer JH, Koller WC. Serum haloperidol concentration and choreiform movement's in Huntington's disease. *Neurology* 1988; 38:84-4.
 20. Bonucelli, U, Cervolo, R, Maremmani, C, *et al.* Clozapine in Huntington's chorea. *Neurology* 1994; 44:821-3.
 21. García de la Cadena D, Díaz C, Rodríguez Y. Los grupos de apoyo para pacientes neurológicos y psiquiátricos en México. *Salud Mental* 1994; 17:7-11.