

# Retraso en el diagnóstico de un cuadro grave de enfermedad de Huntington juvenil: un reporte de caso

## *Delayed diagnosis of juvenile Huntington's diseases: case report*

Dr. Luis Enrique Meza Escobar<sup>a,b</sup>, Dr. Jorge Luis Orozco<sup>c</sup>, Dra. Yuri Takeuchi<sup>a,c</sup>, Dr. Yoseth Ariza<sup>a</sup> y Dr. Harry Pachajoa<sup>a,d</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta con alteraciones motoras descritas típicamente como movimientos coreiformes, cambios en el estado de ánimo y pérdida de funciones cognitivas. El patrón de herencia de esta enfermedad es autosómico dominante. La alteración genética comprende una expansión inestable del triplete citosina, adenina, guanina en el gen que codifica la proteína huntingtina. La prueba molecular confirma el diagnóstico. El consejo genético debe ser prudente debido al alto riesgo de suicidio. Se presenta el caso de un joven de 14 años con una pobre red de apoyo y un cuadro clínico grave de esta enfermedad en el contexto de un patrón de herencia poco claro.

### SUMMARY

Huntington's disease is a neurodegenerative disease that is clinically manifested as mood and personality changes, loss of cognitive functions and choreiform movements. The pattern of inheritance is autosomic dominant. It is due to the gradual expansion of a cytosine, adenine, guanine trinucleotide in a gene that codifies the protein Huntington. The molecular diagnosis must be performed to confirm the diagnosis. Genetic counseling must be carefully done due to the high suicide risk among these patients. We present the case of a fourteen-year-old male with a severe disease, poor social support and an unclear pattern of inheritance.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e23>

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y devastadora. Inicialmente, se manifiesta con cambios en el estado de ánimo y en la personalidad y luego con pérdida de funciones

cognitivas y alteraciones motoras. El diagnóstico se debe sospechar ante la presencia de este cuadro clínico asociado al antecedente familiar para esta enfermedad y se confirma mediante una prueba molecular.<sup>1</sup> Usualmente, afecta los ganglios basales y el córtex cerebral y se inicia en la tercera década de la vida, aunque puede iniciarse a edades tempranas y se conoce como enfermedad de Huntington juvenil.<sup>2</sup>

### Reporte de caso

Joven de catorce años sin antecedentes personales relevantes, quien consulta por cuadro clínico progresivo e incapacitante de dos años de evolución, que consiste inicialmente en irritabilidad y afecto lábil, y a los 8 meses de instaurado, aparición de movimientos coreiformes en miembros superiores y marcha atáxica. Con el examen físico neurológico, se encuentra un paciente sin alteración en el estado de conciencia, sin alteración en pares craneales, con movimientos coreiformes marcados en cuello, miembros superiores e inferiores de predominio derecho y marcha con base de sustentación amplia y signo de Romberg negativo.

El núcleo familiar del caso es originario de la ciudad de Cali, Colombia. El padre del paciente presentó sintomatología similar a los 33 años y falleció en un accidente de tránsito a los 35 años. El abuelo, la bisabuela y el tío paterno presentaron similar sintomatología, aunque no se pudo determinar el transcurso clínico detallado de la enfermedad en estos familiares. Puesto que el antecedente se registra en la familia paterna, la madre del caso, quien suministra la información, desconoce detalles sobre edades y curso clínico de los otros miembros potencialmente afectados (*Figura 1*).

Después de dos años de sintomatología y poca claridad en el diagnóstico, acude a la consulta de neurología y genética de nuestra institución. Se consideró una enfermedad neurogenética de patrón de herencia autosómico dominante, como primera posibilidad Huntington juvenil, por lo cual se solicitó estudio molecular (expansión

- Centro de Investigación en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi, Cali Colombia.
- COLICIENCIAS, Cali, Colombia.
- Departamento de Medicina Interna, Servicio de Neurología, Fundación Clínica del Lili, Cali, Colombia.
- Departamento de Pediatría, Fundación Clínica del Lili, Cali, Colombia.

Correspondencia:  
Dr. Harry Pachajoa: [hmpachajoa@icesi.edu.co](mailto:hmpachajoa@icesi.edu.co)

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-11-2012  
Aceptado: 28-10-2013

de tripletes citosina, adenina, guanina –CAG–), que evidenció 85 repeticiones del triplete CAG en el locus 4p16.3 (Figura 2), lo cual confirma el diagnóstico sugerido y evidencia un fenómeno de anticipación por la aparición temprana de la enfermedad en el paciente. No se realizaron estudios adicionales una vez confirmado el diagnóstico.

Se brindó manejo multidisciplinario con los equipos de terapia física, social, ocupacional y

psicología. Para el manejo de los movimientos coreiformes, se utilizó terapia antidopaminérgica. A los 12 meses de haberse realizado el diagnóstico clínico y molecular, el paciente continúa vivo. Se ha hecho un seguimiento telefónico cada tres meses y clínico en dos ocasiones, en el que se ha evidenciado deterioro neurológico, ausentismo escolar y aislamiento social a pesar del manejo instaurado.

Se explicó el resultado de la prueba molecular

FIGURA 1. *Familiograma. El caso índice IV-7 ha sido señalado con una flecha*

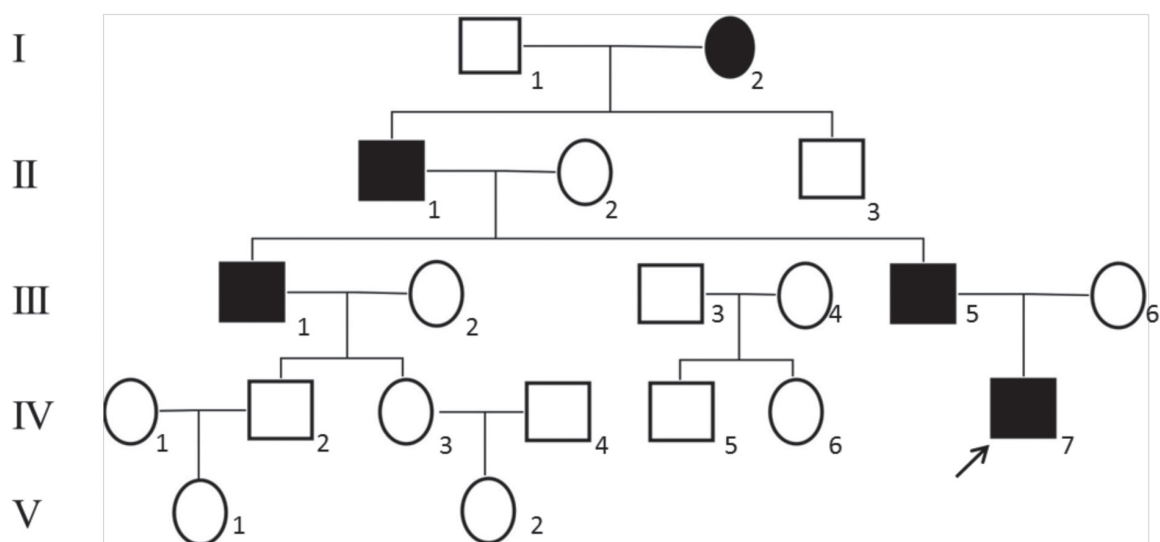
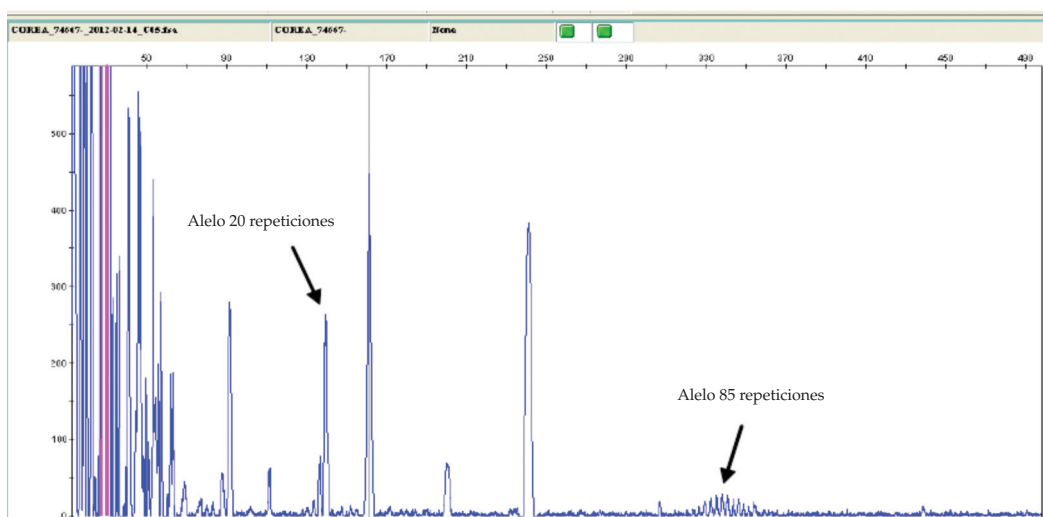


FIGURA 2. *Estudio molecular de la enfermedad de Huntington juvenil*



a la madre; se señaló que ella tiene la misma probabilidad que cualquier otra mujer no afectada de tener otro hijo con la enfermedad, puesto que el tipo de herencia es autosómico dominante y el padre era el individuo afectado.

## DISCUSIÓN

La EH es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y grave. La prevalencia de la EH es de alrededor de 5 a 10 por cada 100 000 individuos y, específicamente, la prevalencia de la enfermedad de Huntington juvenil es de 0,5-1 por cada 100 000. La enfermedad de Huntington juvenil ocurre en individuos menores de 21 años.<sup>2</sup> Ha sido reportada en todas las razas, aunque es más común en caucásicos y menos común en personas de origen asiático, africanos o nativos americanos.<sup>2</sup>

El patrón de herencia de esta enfermedad es autosómico dominante. El gen (HTT) para esta enfermedad se encuentra localizado en el cromosoma 4, locus 4p16.3, y codifica la proteína huntingtina.<sup>2</sup> La alteración genética comprende una expansión inestable del triplete CAG en el extremo N-terminal de dicho gen, lo que resulta en una proteína mutada. Los alelos en este sitio contienen normalmente repeticiones de estos tripletes, en general menores de 27. El diagnóstico se hace con un número mayor de 36 repeticiones y, ante un número mayor de 40 repeticiones, se considera que la enfermedad es 100% penetrante.<sup>3</sup> La medición de la expansión de tripletes CAG en población general es un método indirecto de estimar la prevalencia de enfermedad de Huntington en una población, puesto que entre más larga sea la expansión de tripletes, mayor es la inestabilidad del gen y el riesgo de enfermedad.<sup>4</sup>

Se ha encontrado una correlación negativa entre el número de repeticiones CAG y la edad de inicio de sintomatología clínica, de tal modo que pacientes con mayor número de repeticiones expresan la enfermedad a menor edad, como es el caso de la enfermedad de Huntington juvenil.<sup>5</sup>

El fenómeno de anticipación o la aparición de la enfermedad a menor edad en la descendencia de los pacientes afectados sucede porque las repeticiones de estos trinucleótidos CAG son inestables durante la replicación celular de los gametos y permiten una expansión mayor de los tripletes durante ella. Esta inestabilidad es mayor en la espermatogénesis que en la ovogénesis. Estos hallazgos explican el mayor número de tripletes y el predominio de herencia paterna en

los individuos con enfermedad de Huntington juvenil.<sup>2</sup>

Los cambios neuropatológicos en la enfermedad de Huntington son estrictamente selectivos y causan atrofia y pérdida celular en los núcleos caudado y putamen. Estudios histopatológicos han mostrado que las neuronas que se proyectan al globo pálido externo se encuentran más afectadas que las neuronas que se proyectan al globo pálido interno, lo que ocasiona movimientos coreiformes en los pacientes afectados debido a una afectación preferencial de la vía motora indirecta.<sup>6</sup> Inicialmente, se manifiesta con cambios en el estado de ánimo y en la personalidad, lo cual se conoce como etapa presintomática de la enfermedad, de difícil diagnóstico puesto que el paciente no es consciente de estos síntomas.<sup>7</sup> Posteriormente, en la fase diagnóstica, aparecen la pérdida de funciones cognitivas y alteraciones motoras, típicamente movimientos coreiformes, distonía, falta de coordinación, deterioro cognitivo y trastornos de conducta. Aunque es clave para el diagnóstico, la corea es un pobre marcador de gravedad de la enfermedad. Es más marcada durante el inicio de la enfermedad y luego desaparece debido a la presencia de otras alteraciones motoras, tipo rigidez y distonías. Pacientes con enfermedad de Huntington juvenil pueden no presentar corea y evidenciar como única alteración motora la rigidez, lo cual hace difícil el diagnóstico.<sup>8</sup> En un estudio realizado por el Departamento de Neurología y Genética Clínica en la Universidad de Leiden con 53 pacientes con enfermedad de Huntington juvenil, se encontró en 21 de ellos un cuadro clínico de predominio coreiforme y en los 32 restantes de predominio rígido.<sup>9</sup> Otro hallazgo motor importante es la presencia clínica como electromiográfica de no-persistencia motora, que se entiende como la incapacidad de mantener una contracción muscular voluntaria en un nivel constante y se puede evidenciar al darle la mano al paciente.<sup>10</sup>

La disfunción cognitiva en la enfermedad de Huntington afecta primordialmente las funciones ejecutivas y el aprendizaje de nuevas habilidades motoras sin afectar la memoria a largo plazo.<sup>6</sup> La tasa de intentos e ideación suicida es mucho mayor que en pacientes sanos. Es probable que este hallazgo se deba al conocimiento que poseen estos pacientes del desenlace de la enfermedad debido a la afectación de uno de sus padres.<sup>11</sup>

El curso clínico de esta enfermedad es usualmente devastador y progresivo. Por lo

general, los síntomas motores y cognitivos se tornan graves y los pacientes mueren de caídas, inanición, disfagia o broncoaspiración con una media de supervivencia desde el inicio de síntomas de aproximadamente 20 años.<sup>12,13</sup> En una serie de casos reportada en población argentina, que incluyó a 59 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Huntington en la cual el 83% era de descendencia europea, se encontró que los síntomas comportamentales fueron la manifestación inicial en 64,4% de estos pacientes, mientras que los síntomas motores fueron la manifestación inicial en 32,2% de ellos. El promedio de repeticiones CAG en el alelo afectado fue 45,1 y en el alelo no afectado, 18,9. No se logró demostrar una relación entre el inicio de síntomas y el número de repeticiones en el alelo no afectado. El 16,9% de esta población estaba representado por casos de enfermedad de Huntington juvenil con un promedio de repeticiones CAG de 53 y un promedio de edad de inicio de síntomas de 15 años.<sup>14</sup>

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otro tipo de enfermedades genéticas, como las ataxias hereditarias, la atrofia dentato-rubro-pallidolusian y la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, al igual que con enfermedades metabólicas que pueden presentar distonía y/o rigidez, como la enfermedad de Wilson.<sup>2</sup>

La consejería genética debe ser cuidadosa puesto que un resultado positivo en la evaluación predictiva de un individuo en etapa presintomática puede llevar al suicidio. Se debe realizar un diagnóstico molecular, ya que es costoso, provee información a quienes presentan síntomas de esta enfermedad y permite descartar esta patología en casos de diferente etiología.<sup>15</sup>

El manejo de la enfermedad de Huntington está actualmente restringido a aliviar los síntomas; no existe una terapia específica. Para los problemas psiquiátricos y comportamentales, se han utilizado múltiples antidepresivos, estabilizadores del afecto, antipsicóticos y ansiolíticos. Para el manejo de las alteraciones motoras, se han utilizado medicamentos antidopaminérgicos de acción central y ocasionalmente antiparkinsonianos y antiespásticos. Asociadas a la terapia farmacológica, a estos pacientes se les debe brindar psicología, terapia ocupacional, física y de lenguaje.<sup>2</sup> ■

## Agradecimientos

Agradecemos a COLCIENCIAS por financiar al joven investigador Dr. Luis Enrique Meza en la realización del proyecto Vigilancia Epidemiológica de Defectos Congénitos en un hospital de segundo nivel de la ciudad de Cali, Colombia, gracias al cual se pudo asistir a este paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quarrell O. Juvenile Huntington's disease (and other trinucleotide repeat disorders). Oxford: Oxford University Press; 2009.
2. Nance MA, Myers RH. Juvenile onset Huntington's disease-clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7(3):153-7.
3. ACMG/ASHG statement. Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. The American College of Medical Genetics/ American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group. *Am J Hum Genet* 1998;62(5):1243-7.
4. Warby SC, Visscher H, Collins JA, Doty CN, et al. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet* 2011;19(5):561-6.
5. Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, Fenton I, et al. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4(4):393-7.
6. Bates G, Harper PS, Jones L. Huntington's disease. 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2002.
7. Snowden JS, Craufurd D, Griffiths HL, Neary D. Awareness of involuntary movements in Huntington disease. *Arch Neurol* 1998;55(6):801-5.
8. Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S, Group HS. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 2003;61(8):1085-92.
9. Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Roos RA. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatr Neurol* 1997;17(1):37-43.
10. Gordon AM, Quinn L, Reilmann R, Marder K. Coordination of prehensile forces during precision grip in Huntington's disease. *Exp Neurol* 2000;163(1):136-48.
11. Farrer LA. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet* 1986;24(2):305-11.
12. Folstein SE. *Huntington's disease: a disorder of families*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1989.
13. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(1):52-6.
14. Gatto E, Parisi V, Persi G, Converso DP, et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Huntington's Disease from Argentina. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(2):166-9.
15. Almqvist EW, Brinkman RR, Wiggins S, Hayden MR, Testing CCoP. Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Clin Genet*. 2003;64(4):300-9.