



Mi Universidad

Síndrome de Huntington

Nombre de la alumna; Odalis Poleth Moreno Guillen

Parcial: IV

Nombre de la materia: Genética Humana

Nombre del profesor: Quim. Hugo Nájera Mijangos

Nombre de la licenciatura: Medicina Humana

Semestre: Tercero

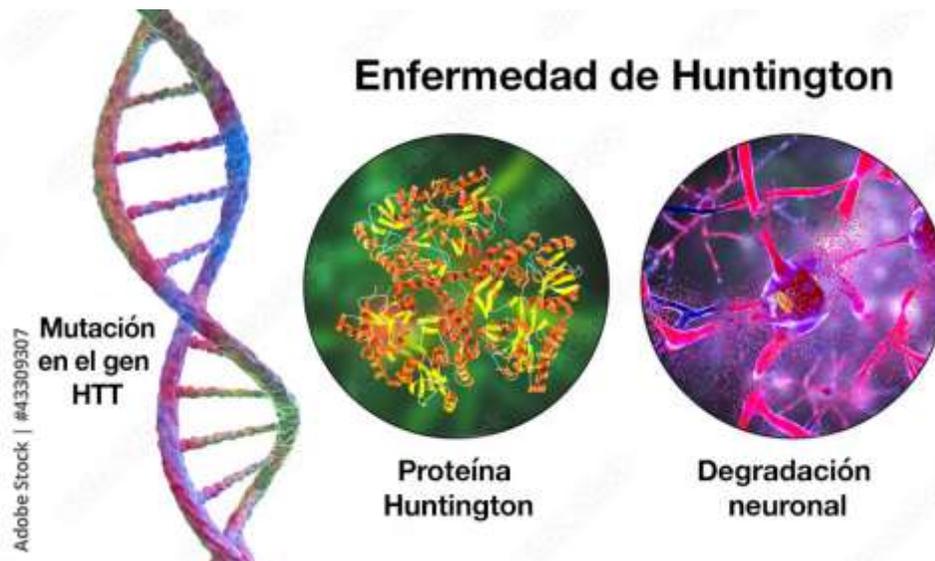
Introducción.

La enfermedad de Huntington EH, es un trastorno neurológico hereditario y degenerativo, como resultado de una mutación en el gen IT-15, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 4. La EH se hereda de manera autosómica dominante, es decir, que basta con una sola copia del gen mutado para que la enfermedad se manifieste. El origen del trastorno se debe a una repetición anormal del triplete de bases CAG, es decir, la cadena Citosina-Adenina-Guanina, lo que afecta la producción de una proteína llamada Huntingtina Htt, lo que contribuye a la acumulación de fragmentos tóxicos en el citoplasma y en mayor edad, en el núcleo de las células cerebrales.

A medida que la repetición del triplete CAG aumenta, se incrementa también la probabilidad y gravedad de la enfermedad, afectando tanto a la estructura como a la función de las neuronas.

La edad de inicio de la EH varía considerablemente, incluso entre individuos con una cantidad similar de repeticiones CAG, lo que indica que además de la expansión del triplete, existen otros factores genéticos y ambientales que influyen en el curso de la enfermedad. La Huntingtina mutante, es altamente toxica para las células del cerebro, provocando disfunción neuronal, atrofia cerebral y manifestaciones clínicas que incluyen movimientos involuntarios, deterioro cognitivo progresivo y alteraciones psiquiátricas, afectando gravemente la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad, la investigación ha identificado factores adicionales que modulan el desarrollo de la EH, como la inestabilidad del triplete y ciertos modificadores genéticos, lo que explica por qué algunas personas presentan la enfermedad a edades tempranas o más tardías, a pesar de tener una longitud de repetición similar, Aunque todavía no existe una cura definitiva, comprender estos mecanismos es fundamental para el desarrollo de futuros tratamientos que puedan retrasar el inicio o progresión de esta devastadora enfermedad.



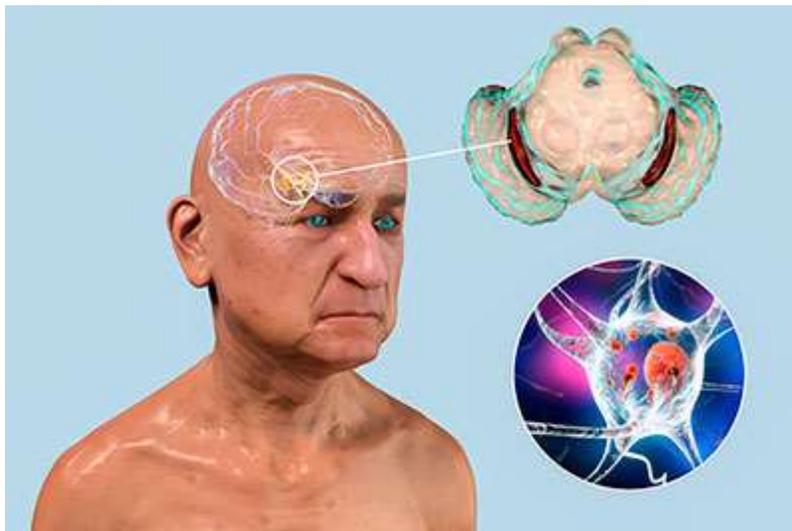
Definición

Toma su nombre del Dr. George Huntington, un médico de Long Island, Nueva York que describió lo que el llamo “crea hereditaria”, en el año 1872, la corea proviene de la palabra griega que significa danza y se refiere a los movimientos involuntarios que son un síntoma común de esta enfermedad.

La enfermedad de Huntington es una condición neurodegenerativa que causa la muerte progresiva de células nerviosas del cerebro, afectando tanto las capacidades físicas, como mentales y emocionales de quienes la padecen. Los primeros síntomas suelen manifestarse en la mediana edad, entre los 30 y 50 años, y la enfermedad tiende a progresar durante un periodo de 10 a 25 años. Sin embargo, en algunos casos puede aparecer antes, afectando incluso a niños y adolescentes o de manera tardía en adultos mayores.

Lo que hace especialmente compleja a la EH es su amplia gama de síntomas, que pueden variar significativamente de persona a persona, incluso entre los miembros de la misma familia. Los síntomas más comunes son los movimientos involuntarios llamados corea, pero también existen otros menos evidentes como la pérdida de la memoria, cambios de personalidad, impulsividad o depresión. Estos síntomas suelen aparecer de manera gradual, permitiendo a los pacientes tener cierto grado de independencia durante los primeros años de la enfermedad. Pero a medida que la enfermedad avanza los síntomas cambian y pueden intensificarse afectando gravemente la calidad de vida de los pacientes.

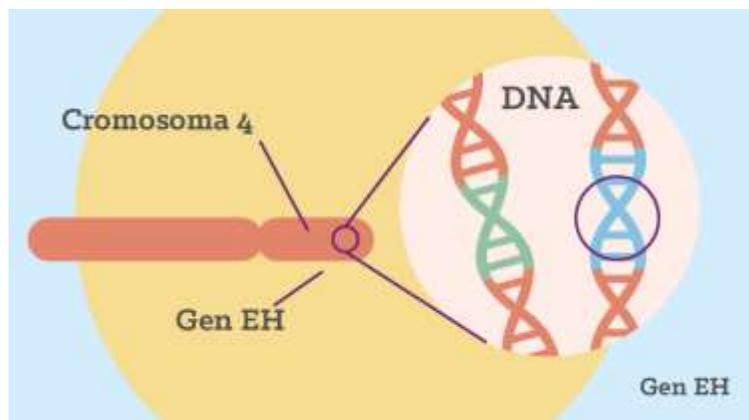
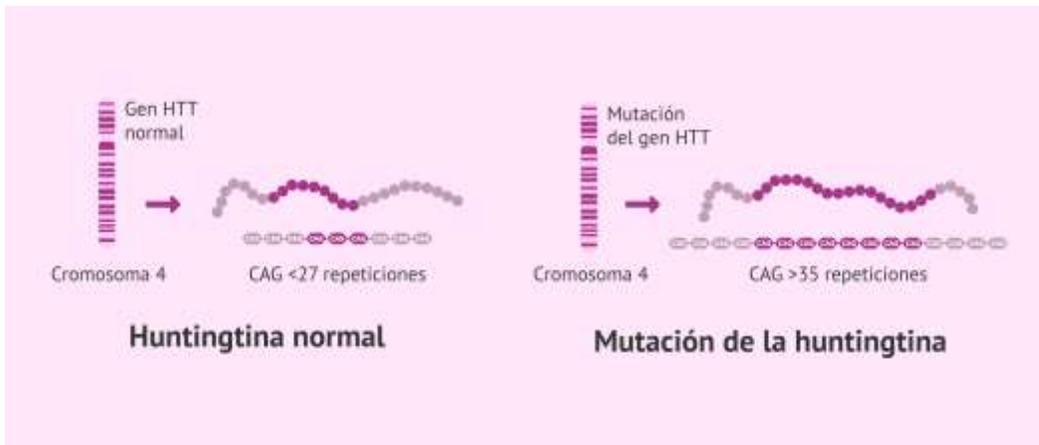
Aunque no existe una cura para esta enfermedad, el diagnóstico temprano y la atención multidisciplinaria pueden ayudar a gestionar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes durante el tiempo que conservan su independencia.



Herencia

La enfermedad de Huntington es conocida como una enfermedad hereditaria, lo que significa que afecta principalmente a las familias con el gen defectuoso. Aunque todas las personas tienen el gen EH ubicado en el brazo corto del cromosoma 4 conocido como IT-15, la enfermedad ocurre solo cuando existe una copia anormal de este gen. Esta mutación se transmite de padres a hijos, pero es importante señalar que la EH no es contagiosa, solo aquellas personas que heredan la copia del gen pueden desarrollar la enfermedad o transmitirla a la siguiente generación. La mutación ocurre en el exón 1 del gen IT-15 y causa una extensión anormal de glutaminas en la proteína huntingtina, desencadenando los síntomas neurodegenerativos de la enfermedad.

La EH se hereda de manera autosómica dominante, lo que significa que cada hijo de un padre o madre afectado tiene un 50% de probabilidad de heredar el gen mutado. Esta probabilidad es igual tanto para hombres como para mujeres. Aquellos que no heredan la mutación no desarrollarán la enfermedad ni podrán transmitirla a sus descendientes. Además, la EH no salta generaciones, es decir, si un hijo no hereda el gen, sus descendientes tampoco estarán en riesgo de padecer el gen mutado.



Enfermedad de Huntington Juvenil

En alrededor del 10% de los casos, la EH se presenta en la infancia o adolescencia, una forma conocida como Enfermedad de Huntington Juvenil. Esta variante de la enfermedad muestra diferencias importantes respecto a la forma clásica de inicio en la edad adulta. En lugar de los movimientos involuntarios característicos, los síntomas de la EHJ suelen incluir rigidez muscular, problemas para caminar y un aumento notable en la torpeza motora. Además, pueden presentarse cambios en el habla, como dificultad para pronunciar palabras con claridad.

En cuanto a las capacidades cognitivas, los niños y adolescentes afectados pueden experimentar una disminución en su habilidad para aprender nueva información, y en algunos casos, una pérdida de habilidades previamente adquiridas, lo que afecta su rendimiento escolar y su desarrollo general. La EHJ tiende a progresar de manera más rápida que la forma de inicio en adultos, lo que implica un deterioro acelerado de las funciones motoras, cognitivas y emocionales.

Dado que la EHJ aparece antes de los 20 años, su diagnóstico y manejo requieren un enfoque especializado, ya que los síntomas y la progresión de la enfermedad difieren significativamente de los casos adultos.



Diagnóstico Clínico

Aunque la mutación genética causante de la enfermedad, está presente desde el nacimiento, el diagnóstico clínico generalmente se establece cuando comienzan a aparecer los síntomas. Debido a la complejidad de la enfermedad, el diagnóstico debe realizarse a través de una evaluación neurológica exhaustiva, idealmente llevada a cabo por un especialista en la EH o en trastornos del movimiento. Este proceso incluye una revisión detallada del historial médico, la observación de signos motores y cognitivos y pruebas de habilidades mentales.

Para confirmar o descartar el diagnóstico, se puede realizar una prueba genética, la cual analiza la presencia de la repetición anormal del triplete CAG en el gen IT-15. Esta prueba es altamente precisa y puede determinar si una persona ha heredado la mutación causante de la EH. Sin embargo, un resultado positivo en la prueba genética, no es suficiente por si sola para establecer un diagnóstico clínico, ya que la presencia del gen no implica necesariamente la manifestación inmediata de los síntomas.



Etapas de la EH

La enfermedad de Huntington, progresa de manera gradual y se suele dividir en tres etapas: inicial, intermedia y tardía. Aunque los síntomas y su gravedad pueden variar ampliamente de una persona a otra, estas etapas ayudan a entender el curso típico de la enfermedad y sus efectos en los pacientes.

- ***Etapas Inicial:***

los síntomas son sutiles y pueden incluir cambios en la coordinación motora, como torpeza o tropiezos, así como la aparición de algunos movimientos involuntarios conocidos como corea. También es común observar problemas cognitivos, como dificultad para concentrarse o resolver problemas complejos, junto con alteraciones del estado de ánimo, como depresión e irritabilidad. En esta fase, los medicamentos suelen ser eficaces para tratar los síntomas emocionales, mejorando la calidad de vida del paciente. Aunque los síntomas son leves, el impacto en la vida diaria puede ser notable, haciendo que el paciente tenga más dificultades para desempeñarse en el trabajo y en las actividades cotidianas del hogar

- ***Etapas Intermedia;***

A medida que la enfermedad avanza a la etapa intermedia, los problemas de movimiento se intensifican y pueden volverse más difíciles de manejar. Los movimientos involuntarios pueden aumentar en frecuencia y severidad, por lo que a menudo se recurre a medicamentos específicos para la corea, con el fin de aliviar estos síntomas. En esta fase, la terapia física y ocupacional juega un papel fundamental para ayudar a los pacientes a mantener el control sobre los movimientos voluntarios y a adaptarse a los cambios en sus habilidades cognitivas. También pueden surgir dificultades para hablar y tragar, lo que requiere el apoyo de un patólogo del habla y lenguaje. Las tareas diarias, como vestirse o comer, se vuelven cada vez más complicadas, afectando significativamente la independencia del paciente.

- ***Etapas Tardía;***

En la etapa tardía de la EH, la persona suele estar completamente dependiente del cuidado de otros. Los movimientos involuntarios pueden volverse extremadamente severos o, en algunos casos, desaparecer por completo, dejando al paciente con rigidez muscular extrema. Las complicaciones aumentan, siendo el atragantamiento una preocupación seria debido a la dificultad para tragar. El paciente generalmente pierde la capacidad de caminar y hablar, pero aún puede entender el lenguaje y reconocer a sus familiares y amigos. A pesar de la grave afectación física, la consciencia y la percepción de su entorno suelen mantenerse hasta cierto punto

Cuando una persona con EH fallece, suele ser a causa de complicaciones secundarias, como infecciones (por ejemplo, neumonía) o asfixia debido a dificultades para tragar, y no directamente por la enfermedad. En todas las etapas de la EH, es común que los pacientes experimenten pérdida de peso, lo que puede agravar otros síntomas. Es esencial ajustar la dieta para mantener un adecuado aporte calórico y asegurar que el paciente conserve su apetito, ya que una nutrición deficiente puede acelerar la progresión de la enfermedad y el deterioro general.

Las 3 etapas de la EH

Comprender el profundo impacto de la enfermedad de Huntington (EH) es fundamental para que los familiares y amigos puedan brindar el apoyo necesario a la persona afectada a lo largo de su enfermedad. La EH es una condición neurodegenerativa compleja que, con el tiempo, afecta todas las facetas de la vida del individuo. Los cambios ocurren en el cerebro y se manifiestan a través de alteraciones en el movimiento, la cognición, las emociones y el comportamiento, creando un efecto en cadena donde las dificultades en un área suelen influir en otras

1. Trastorno del Movimiento

Los movimientos anormales son uno de los síntomas más evidentes y visibles de la enfermedad de Huntington. En sus primeras etapas, los pacientes pueden mostrar señales sutiles, como torpeza, pérdida de equilibrio y una sensación general de inquietud. A medida que la enfermedad progresa, los problemas del movimiento se vuelven más pronunciados y variados.

Uno de los síntomas más característicos es la corea, que se manifiesta como movimientos involuntarios rápidos e impredecibles, parecidos a una "danza" involuntaria. Estos movimientos suelen afectar diferentes partes del cuerpo, incluyendo las extremidades y la cara, y pueden interferir con actividades diarias como caminar, escribir o comer.

Otro trastorno del movimiento común en la EH es la distonía, una condición en la que los músculos se contraen involuntariamente, causando posturas anormales o torsiones del cuerpo. Además, la enfermedad provoca una reducción en la velocidad y precisión de los movimientos finos, dificultando tareas que requieren destreza, como abotonar una camisa o sostener utensilios.

Estos síntomas de movimiento tienden a empeorar con el estrés o la excitación, lo que puede intensificar la corea y la distonía, afectando aún más la capacidad del paciente para moverse y realizar tareas cotidianas. La combinación de estos problemas motores complica significativamente la vida diaria de las personas con EH, haciendo que actividades simples se vuelvan un desafío constante

Tratamiento;

Hacer frente a los trastornos de movimientos voluntarios en la EH requiere un enfoque amplio. Mientras no existen actualmente tratamientos que pueden detener el avance de la enfermedad, la terapia Física (TP), la terapia ocupacional (TO), la terapia del Habla, nutrición y dispositivos de asistencia pueden hacer más fácil el ajuste al cambio de las capacidades y prolongar la calidad de vida. Por ejemplo, un TO puede recomendar poner guardias en las esquinas de los muebles o la instalación de pasamanos en el hogar para evitar golpes o caídas, mientras que un patólogo habla y el lenguaje puede introducir ejercicios para ayudar a mantener la claridad del lenguaje o las técnicas de deglución para ayudar con la alimentación.

2. **Trastornos Cognitivos**

La enfermedad de Huntington (EH) no solo afecta el movimiento, sino también las funciones cognitivas, alterando la capacidad para organizar, planificar y retener información. Estos cambios cognitivos, que pueden aparecer desde etapas tempranas, incluyen dificultades para organizar tareas, controlar impulsos, y resolver problemas, así como problemas de memoria y atención. Esto puede ser frustrante tanto para el paciente como para la familia, ya que el olvido y la desorganización no son voluntarios, sino síntomas de la enfermedad. Estrategias útiles incluyen establecer rutinas diarias, usar recordatorios, dividir tareas en pasos simples y reducir distracciones. Un entorno paciente y comprensivo también mejora el manejo de estos síntomas.

3. **Trastornos emocionales y del comportamiento**

La enfermedad de Huntington causa daño progresivo a las células nerviosas del cerebro que regulan los pensamientos y emociones. Esta alteración provoca cambios de humor, irritabilidad y respuestas exageradas a situaciones cotidianas. Los pacientes pueden decir cosas hirientes o mostrar un comportamiento agresivo, no porque lo deseen, sino debido a los cambios en su cerebro. Es crucial que familiares y cuidadores comprendan que, en estas situaciones, es la enfermedad la que "habla", y no el paciente en sí, para responder con empatía y comprensión

Tratamiento

La depresión es frecuente en personas con enfermedad de Huntington (EH) y está relacionada directamente con el daño cerebral, no solo con la reacción emocional ante la enfermedad. Afortunadamente, suele responder bien a los tratamientos estándar. Sin embargo, los pacientes con EH son especialmente sensibles a los efectos secundarios de los medicamentos, por lo que es fundamental que las dosis sean ajustadas y supervisadas por un médico. El tipo de tratamiento puede variar, por lo que se recomienda consultar a un neurólogo con experiencia en la EH para personalizar el manejo de la depresión.

Prueba Genética

En 1993, tras la identificación del gen causante de la enfermedad de Huntington (EH), se desarrolló una prueba genética que permite a las personas determinar si portan el gen anormal y, por ende, si desarrollarán la enfermedad en algún momento de su vida. Aunque esta prueba es altamente precisa, no puede predecir cuándo comenzarán los síntomas, cómo se manifestarán o qué tan graves serán.

Hacerse la prueba genética plantea un desafío emocional y ético para las personas en riesgo, especialmente porque actualmente no existe una cura ni un tratamiento efectivo para la EH. Algunas personas prefieren evitarla, ya que no perciben un beneficio inmediato en conocer su diagnóstico. Otras, en cambio, desean saber para tomar decisiones informadas sobre su futuro. Esta decisión es profundamente personal, y no hay una respuesta universalmente correcta. La Sociedad Americana de la Enfermedad de Huntington (HDSA) sugiere que quienes consideren realizarse la prueba lo hagan en un centro especializado que siga sus directrices. Este proceso incluye múltiples sesiones con profesionales expertos en EH, abarcando consejería genética, un examen neurológico, evaluación psicológica, discusión de resultados y un plan de seguimiento.

La prueba genética, que se realiza mediante una muestra de sangre, puede tardar varias semanas en completarse, pero ofrece un marco de apoyo y orientación para las personas que enfrentan esta compleja decisión.

Las pruebas genéticas para la enfermedad de Huntington (EH) suelen estar restringidas en niños menores de 18 años para protegerlos de presiones externas y asegurar que comprendan plenamente las implicaciones de los resultados. Sin embargo, en casos de sospecha de EH juvenil, un niño puede someterse a la prueba tras un examen neurológico exhaustivo para confirmar el diagnóstico.

En el contexto de planificación familiar, existen diversas opciones para parejas con riesgo de transmitir la enfermedad. Estas incluyen;

1. Prueba prenatal directa o no divulgadora: Permite determinar si el feto porta el gen anormal sin revelar el estado genético del progenitor a riesgo
2. Diagnóstico preimplantacional: Se analiza el gen de embriones fertilizados in vitro, implantando únicamente aquellos libres del gen mutado, manteniendo la privacidad del estado genético de los padres
3. Amniocentesis: Identifica si el feto porta el gen mutado, ofreciendo la posibilidad de decidir sobre la continuidad del embarazo
4. Adopción, como alternativa para evitar el riesgo genético

Artículo Científico

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo transmitido con rasgo autosómico dominante. La pérdida neuronal selectiva en el estriado produce corea y deterioro cognitivo. Se trata de una enfermedad progresiva que comienza en la mitad de la vida adulta, evoluciona de manera crónica durante muchos años y para la que no existe en la actualidad un tratamiento curativo.

La palabra corea proviene del griego "χορεία" (choreia) que significa danza. Este término fue utilizado por primera vez por el médico alquimista Paracelso (1493- 1541) para describir la Corea o "baile de San Vito" (Chorea Sancti Viti), la cual probablemente se trató de una forma epidémica de corea histérica, que ocurrió en un contexto de fervor religioso. La corea es un trastorno involuntario del movimiento, tipo hipercinético, caracterizado por movimientos espontáneos, sin propósito, excesivos, abruptos, arrítmicos, no sostenidos, irregulares en tiempo, distribuidos en forma aleatoria, con cambios en velocidad y dirección, que migran de una parte del cuerpo a otra, dando la apariencia de danza. En algunos casos los movimientos pueden ser rápidos y abruptos como en la corea de Sydenham, en otros pueden ser más lentos y fluctuantes, ejemplo de ello, es la enfermedad de Huntington, prototipo clásico de las coreas

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH), conocida también como el "mal de San Vito" fue reconocida en 1872 por el médico norteamericano George Summer Huntington, quien hizo la primera descripción clínica completa y clara de una enfermedad familiar, cuyos pacientes había estudiado junto a su abuelo y su padre en Long Island, Nueva York. El seguimiento familiar de los afectados condujo posteriormente hasta dos hermanos, que en 1630 partieron con sus familias desde Essex (Inglaterra) hacia Boston (EUA). En los tres siglos siguientes, unos 1000 descendientes padecieron la enfermedad; muchos de ellos fueron acusados de brujería, al ser interpretados sus movimientos anormales como «burla a Jesucristo en la cruz»

La EH se define como un trastorno neurodegenerativo progresivo de transmisión autosómica dominante ⁴. Clínicamente se caracteriza por la combinación de corea y otros movimientos anormales, deterioro cognitivo progresivo, y síntomas psiquiátricos y conductuales

Epidemiología

La enfermedad está distribuida en todo el mundo en igual proporción entre hombres y mujeres. La prevalencia se considera entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes, algo menor en países del este asiático y en la población de raza negra. La incidencia anual varía entre 1 y 4 casos por millón de habitantes. Los estudios genealógicos permiten situar el origen de la enfermedad en el oeste de Europa (Francia, Alemania y Holanda), con posterior dispersión hacia América, Inglaterra, Sudáfrica y Australia. Las mayores tasas de prevalencia se dan en la región del lago de Maracaibo de Venezuela, en la isla de Tasmania (Sur de Australia) y en Moray Firth de Escocia.

Etiología

La EH se trata de una de las 10 enfermedades hereditarias autosómicas dominantes, con excepción de la atrofia bulboespinal de Kennedy (herencia recesiva ligada al cromosoma X), producidas por expansión excesiva de tripletes CAG (citosina-adenina-guanina) en sus respectivas proteínas

Una amplia colaboración científica pudo identificar, una mutación expansiva (CAG) en el primer exón del gen *IT15*, situado en el cromosoma 4p16.3. Este gen se expande 210 kb y codifica para la huntingtina, una proteína de 348 kDa, de expresión ubicua en el núcleo o citoplasma de las células de diversos tejidos, incluidas las neuronas. La proteína mutante forma agregados nucleares, pero los mecanismos del proceso de neurodegeneración todavía hoy se desconocen.

El número de copias de este triplete en un individuo normal es menor de 35. Cuando hay 40 o más repeticiones, se produce la EH. Si las repeticiones están entre 36 y 39 la penetrancia de la enfermedad es incompleta. Las expansiones entre 40 y 50 repeticiones de CAG son vistas con frecuencia en personas que presentan síntomas entre los 30 y 50 años. La EH juvenil (EHJ) se asocia con casos que sobrepasan las 70 repeticiones.

El *laboratory Committee by the Huntington Disease Working Group*, en Bethesda, Maryland, propuso la siguiente clasificación:

1. Alelos normales: alelos con ≤ 26 repeticiones CAG, no son patológicos y segregan como repeticiones polimórficas estables en $>99\%$ de las meiosis. Los alelos más comunes son los de 17 y 19 repeticiones CAG.
2. Alelos normal-mutados: alelos con 27 a 35 repeticiones CAG, intervalo referido como rango de inestabilidad meiótica o alelos intermedios. No producen el fenotipo de la EH pero pueden ser meióticamente inestables en las células germinales masculinas.
3. Alelos HD con penetrancia reducida: alelos con 36 a 39 repeticiones, meióticamente inestables y que pueden producir la EH.
4. Alelos HD con penetrancia completa: tienen más de 40 repeticiones CAG y producen el fenotipo de la EH.
5. Mosaicismo: se debe a la inestabilidad mitótica y meiótica, y se ha descrito en cerebro y células germinales masculinas, además, parece ser más pronunciado en los casos de inicio juvenil asociados con grandes expansiones.

El conocimiento actual de la EH aún no permite predecir con exactitud el momento en que los síntomas van a aparecer, sin embargo, la detección de los portadores de la enfermedad en fases presintomáticas es posible gracias a las técnicas de biología molecular. Aunque existen ciertos problemas legales y éticos en el uso del consejo genético, en estos casos se debe tener en cuenta que permite a los padres calcular la probabilidad de tener un hijo o hija que va a desarrollar la EH.

Las mutaciones por expansión de segmentos de trinucleótidos se denominan dinámicas o inestables, ya que tienden a aumentar de una generación a la siguiente. El tamaño de la expansión de la secuencia CAG se correlaciona con la edad de inicio y gravedad de la enfermedad. De este modo, a mayor tamaño de la expansión, la enfermedad se inicia en edades más tempranas y es de progresión más rápida, y viceversa; explicándose así con el análisis molecular el fenómeno de la anticipación genética

Dicha anticipación es mayor si la enfermedad la transmite un varón (*imprinting o impronta genética*). El tamaño de las expansiones es particularmente inestable en los espermatozoides y probablemente la meiosis repercute en gran medida en su inestabilidad, provocando aumento del número de repeticiones CAG, lo que explica que la transmisión paterna es la que provoca, con mayor frecuencia, el fenómeno de la anticipación. Dentro del propio Sistema Nervioso Central (SNC) la longitud de las expansiones es diferente según la región considerada; así, en el estriado y la corteza cerebral las expansiones CAG son más largas que en la corteza cerebelosa.

Anatomía patológica y cambios neuroquímicos

El cerebro presenta una atrofia cortical en relación directa con el grado de evolución de la enfermedad. En los cortes coronales el hallazgo característico es la atrofia del estriado, fundamentalmente del núcleo caudado, lo que condiciona un incremento en el tamaño de las astas frontales de los ventrículos laterales al perder la impronta de la cabeza del núcleo caudado. A diferencia de lo que ocurre en las enfermedades degenerativas ya desarrolladas, en la EH existe una lesión microscópica característica. El proceso degenerativo recae muy selectivamente en las neuronas estriatales espinosas de mediano tamaño.

Neuroquímicamente los niveles de sustancias neurotransmisoras como GABA y su enzima sintética descarboxilada del ácido glutámico están marcadamente disminuidos en los ganglios basales. Los niveles de acetilcolina, sustancia P y encefalinas también se encuentran reducidas. La espectroscopia por resonancia magnética en personas vivas afectadas muestra niveles elevados de lactato en los ganglios basales.

Las interneuronas estriatales, que carecen de espinas dendríticas, no están afectadas por el proceso degenerativo, y los neurotransmisores que manejan estas interneuronas (acetilcolina, somatostatina y neuropéptido) se encuentran preservados



Fisiopatología

La EH se produce como consecuencia de una inactivación funcional o de una lesión en el NST (núcleo subtalámico), que conduce a una disminución de la actividad del complejo GPi/SNpr (globo pálido interno/sustancia nigra pars reticulata).

La presencia de discinesia se vincula al hecho de que el proceso degenerativo en las neuronas del estriado se inicia en la subpoblación GABA-encefalina, conduciendo a una reducción del output inhibitorio en el circuito indirecto, lo que da lugar a una inhibición excesiva del NST por el GPe (globo pálido externo). Al disminuir el efecto excitador del NST sobre el complejo GPi/SNpr, disminuye el efecto inhibitorio de éste sobre el tálamo, lo que conduce a un aumento de la actividad talamocortical y, en último término, a la aparición de movimientos involuntarios. Durante el proceso neurodegenerativo la progresiva afectación del circuito directo (subpoblación GABA-sustancia P) explica la disminución de la corea y la aparición paradójica de acinesia durante el curso de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La EH se puede identificar clínicamente en presencia de: alteraciones del comportamiento, alteraciones afectivas y cognitivas asociadas a una disfunción motora progresiva y antecedentes familiares compatibles con una transmisión autosómica dominante.

La edad media de inicio de los síntomas es 38 años, con unos límites que pueden variar entre la segunda y la séptima décadas de la vida, pues como se expresó anteriormente la edad de inicio y gravedad de la enfermedad dependen del tamaño de la expansión de la secuencia CAG.

De forma característica los signos iniciales son la inquietud generalizada, alteraciones del sueño, cambios en el comportamiento, así como ansiedad y depresión.

Trastornos motores: al inicio los movimientos anormales son muy sutiles, integrados en el seno de los movimientos voluntarios o aparecen espontáneamente sin relación con estos. A medida que avanza la enfermedad los trastornos motores se hacen más prominentes, no son suprimibles y causan trastorno funcional. Con la evolución de la enfermedad la corea empeora afectándose el equilibrio de la marcha y los movimientos voluntarios. En estadios avanzados puede aparecer parkinsonismo, a menudo por el tratamiento anticoreico, así como posturas distónicas. El lenguaje se torna disártrico por las hiperkinesias, siendo la comprensión normal. La hiperreflexia es común y en el 10% de los casos hay signo de Babinski.

En dependencia de la edad de inicio se han establecido tres formas clínicas. En la forma clásica la sintomatología comienza en la mayor parte de los pacientes entre los 20 y los 45 años de edad, generalmente entre 35 y 45, comportándose como explicamos anteriormente. La EH definida por un comienzo antes de los 21 años de edad, representa alrededor del 10% de los pacientes con EH. Estos casos de comienzo precoz suelen caracterizarse por el

predominio de un trastorno motor de carácter rígido-acinético-distónico (*variante de Westphal*), mayor deterioro intelectual y evolución más dramática de las manifestaciones clínicas.

Las crisis epilépticas son más frecuentes en la EHJ. Los síntomas psiquiátricos, la depresión y la psicosis son también frecuentes al inicio y durante la enfermedad. La forma senil, que inicia después de los 55 años se caracteriza por una corea pura, sin deterioro intelectual y progresión más lenta. La EH cursa además con otras alteraciones motoras como trastornos de la motilidad ocular voluntaria, que van desde el enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos hasta una dificultad severa de la motilidad ocular voluntaria. La impersistencia motora se manifiesta por la incapacidad para mantener los brazos extendidos durante algunos segundos o la lengua protruida durante 20 segundos o por un apretón de manos en el que el paciente no sostiene la contracción de la mano, sino que aprieta y suelta de forma repetitiva y ondulante (signo del apretón del lechero). Otros trastornos frecuentes en fases avanzadas de la enfermedad son la incoordinación motora, la ataxia, los trastornos del lenguaje y de la deglución, así como incontinencia urinaria en fase terminal.

Trastornos psiquiátricos: muchas veces constituyen el primer síntoma de la EH y hacen que los enfermos sean recluidos en centros psiquiátricos, incluyen cambios de personalidad, trastornos afectivos (depresión y menos frecuentemente manía), ilusiones y alucinaciones, paranoia y cuadros esquizofreniformes, agitación o apatía, disminución de la libido, inatención para seguir conversaciones, descuido del aseo personal y trastornos del sueño como somnolencia diurna e insomnio nocturno. Es frecuente la tendencia al suicidio

Trastornos cognitivos: inicialmente consisten en alteración de la memoria reciente y el juicio, hasta desarrollar demencia que lleva a la incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria. La demencia es de tipo "subcortical", con predominio de bradifrenia (enlentecimiento del pensamiento), déficit de atención y de funciones ejecutivas con ausencia de alteraciones corticales como afasia, apraxias y agnosias

Diagnóstico nosológico y diferencial

El diagnóstico se basa en los datos clínicos y la comprobación de una transmisión vertical de herencia autosómica dominante. Las pruebas de neuroimagen (IRM y TC) ponen de manifiesto atrofia de la cabeza del núcleo caudado y de la corteza cerebral. La confirmación de la enfermedad, así como el diagnóstico prenatal y presintomático (estos dos últimos aún son temas de debate dado que estos aspectos no están exento de problemas legales y éticos) puede efectuarse mediante técnicas de genética molecular que demuestran la expansión patológica del triplete CAG en el gen IT15

El diagnóstico diferencial de la EH se debe realizar con las otras causas de corea hereditaria y también de causas adquiridas, entre ellas:

Causas de corea hereditaria

- Enfermedad de Huntington HDL 1 y otras enfermedades por priones hereditarias HDL 2 HDL 3 Ataxias espinocerebelosas : SCA 17 (HDL 4), SCA 1-3 Atrofia dentatorrubropalidoluysiana Neuroacantocitosis: corea-acantocitosis y síndrome de McLeod Corea hereditaria benigna Neurodegeneración con cúmulo cerebral de hierro Enfermedad de Wilson Ataxia de Friedreich
- Enfermedades mitocondriales

Causas adquiridas

- Patología focal (enfermedad cerebrovascular y lesiones ocupantes de espacio) Coreas de base inmune: corea de Sydenham, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipídico primario, corea gravídica, corea inducida por anticonceptivos orales y síndromes paraneoplásicos Corea de causa infecciosa: virus de inmunodeficiencia humana, nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, tuberculosis Encefalopatías tóxicas y metabólicas: degeneración hepatolenticular crónica adquirida (no wilsoniana), hiperglucemia no cetósica, hipertiroidismo y policitemia rubra vera
- Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, valproato, gabapentina

Tratamiento

El tratamiento debe ser multidisciplinario y aportar apoyo no solo al paciente sino también a sus familiares, por lo que es recomendable que intervengan asistentes sociales, genetistas, psicólogos y enfermeras conocedoras de la problemática de estos pacientes, además del neurólogo.

Aunque no existen tratamientos eficaces para ralentizar la progresión o retrasar el comienzo de la EH pueden y deben ser tratados los síntomas como la corea la depresión y la ansiedad

Los únicos fármacos que se han demostrado eficaces en el control de la corea son los antagonistas de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado (butirofenonas y neurolépticos) y los inhibidores del almacenamiento o liberación de la dopamina (tetrabenazina y reserpina)

Si bien los bloqueadores de la dopamina son moderadamente eficaces en la corea, pueden agravar la bradicinesia y la distonía. Los antipsicóticos atípicos como la clozapina, la risperidona y la olanzapina son mejor tolerados, pero no tan eficaces. Las indicaciones para el tratamiento de la corea incluyen interferencia en las actividades cotidianas y vergüenza social

No existe tratamiento eficaz para la demencia, el aspecto más invalidante de la enfermedad. El donepezilo, una droga procolinérgica que es usada en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, es inefectiva en el tratamiento de las alteraciones cognitivas producidas por la EH 32.

La depresión responde al tratamiento antidepresivo estándar. El tratamiento debe vigilarse cuidadosamente ya que

puede producir manía o desencadenar suicidio, un problema muy grave en la EH. La ansiedad responde a la administración de benzodiazepinas y al tratamiento eficaz de la depresión. Se recomiendan las benzodiazepinas de acción prolongada más que las de acción breve, debido a su menor potencial de abuso y excitación paradójica. Se ha propuesto la utilidad de la coenzima Q10 (coQ10), isoniacida, muscinol y creatina, medicamentos aún en fase de evaluación.

En esta enfermedad es fundamental un consejo genético apropiado. La detección de los portadores de la enfermedad, en fases presintomáticas, es posible gracias a las nuevas técnicas de biología molecular; dado que la aplicación de éstas no está exenta de problemas legales y éticos (anteriormente explicado), en algunos lugares, se crea comités en los que participan enfermos, médicos, juristas y expertos en ética médica con el fin de asesorar en cada caso sobre la conveniencia de ponerlas en práctica.

En cuanto a la rehabilitación, el equipo de rehabilitación neurológica trabaja con el paciente y su familia, el cual contribuye a establecer objetivos de recuperación a corto y largo plazo.

Los objetivos de un programa de rehabilitación neurológica suelen ayudar al paciente a recuperar el máximo nivel posible de funcionalidad e independencia y a mejorar su calidad de vida general tanto en el aspecto físico, como en los aspectos psicológico y social. Un programa típico de rehabilitación neurológica ayuda a

- Realizar las actividades cotidianas como comer, vestirse, bañarse, ir al baño, escribir a mano, cocinar y las tareas básicas de la casa. Terapia del lenguaje: ayudarle a expresar sus ideas, su forma de hablar, la dicción y la comunicación. Asesoría (para combatir la angustia y la depresión). Actividades para mejorar el control y el equilibrio de los músculos del tronco, la pelvis y la cintura escapular. Un programa de ejercicios para mejorar la funcionalidad, seguridad y eficacia de los movimientos, para evitar o posponer la debilidad causada por la falta de uso, para controlar los espasmos y el dolor, para mantener la amplitud de los movimientos, y para desarrollar al máximo las capacidades potenciales de los músculos, los huesos y la respiración. Rehabilitación social Rehabilitación de la marcha y el equilibrio Asesoría nutricional Participación en los grupos de apoyo de la comunidad Actividades para mejorar los problemas cognoscitivos, como por ejemplo las dificultades de concentración, atención, memoria y juicio Educación con respecto a la enfermedad y su proceso
- Establecimiento de objetivos (a corto y largo plazo) contando con la participación del paciente y su familia

La rehabilitación vocacional no suele dar resultados satisfactorios por la dificultad de aprender tareas nuevas.

En cuanto al tratamiento quirúrgico en la EH se ha estudiado la cirugía del globo pálido (palidotomía y estimulación cerebral profunda) y los trasplantes fetales.

Pronóstico

La enfermedad progresa lentamente y produce la muerte 15-20 años después del inicio de los síntomas. Las causas principales de muerte son: la neumonía por broncoaspiración secundaria a la disfagia y la inanición. Las formas juveniles evolucionan a mayor velocidad. No hay tratamientos efectivos para evitar la progresión de la enfermedad. La

terapéutica se encamina al tratamiento sintomático de los problemas que surgen a lo largo de la evolución de dicha entidad

Referencias;

- Rodríguez Pupo, J. M., Díaz Rojas, Y., Rojas Rodríguez, Y., Rodríguez Batista, Y., & Núñez Arias, E. (2013). Actualización en enfermedad de Huntington. *Correo Científico Médico*, 17, 546–557. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-43812013000500003&script=sci_arttext&tIng=en
- Enfermedad De Huntington, L. (n.d.). *Serie de Guías Familiares*. https://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/03/7_la-enfermedad-de-huntington.pdf