



## Ensayo

*Joseph Eduardo Córdova Ramírez*

*1er Parcial*

*Ensayo de patología molecular*

*Biología Molecular en la Clínica*

*Dr. Carlos Omar Pineda Gutierrez*

*Licenciatura en Medicina Humana*

*8vo semestre*

*Grupo: C*

*Comitán de Domínguez 07 de marzo del 2025*

## Contenido

ENFERMEDAD DE HUNTIGTON. ....	3
PREVALENCIA. ....	4
INCIDENCIA.....	5
BASE MOLECULAR. ....	6
ASOCIACION POLIMORFICA EN LA EH.....	7
EVALUACION CLINICA Y DIAGNOSTICO DE LA EH. ....	8
SINTOMAS NEUROPSIQUIATRICOS. ....	8
SINTOMAS MOTORES.....	9
DIAGNOSTICO E IMAGEN. ....	9
TRATAMIENTO.....	11
ESPERANZA DE VIDA. ....	13

## ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario causada por repeticiones anormales del triplete CAG en el gen IT-15. Se caracteriza por una tríada de síntomas motores, psiquiátricos y cognitivos progresivos que resultan de la pérdida de neuronas estriatales. La EH es más prevalente en países occidentales, y se ha informado una prevalencia particularmente alta en América Latina. En este artículo, presentamos una revisión del estado de la cuestión de la EH, que incluye la identificación de diferentes marcadores polimórficos en los genes que codifican UCHL1, HIP1, PGC1 $\alpha$ , GRIK2, TBP, BDNF y ZDHHC17, los cuales podrían estar asociados con la edad de inicio de los signos motores en presencia de repeticiones anormales de CAG.

A pesar de los avances significativos en el conocimiento de la enfermedad, aún existen brechas en la comprensión de su fisiopatología y no existe un objetivo terapéutico efectivo para prevenir el inicio clínico de la enfermedad o retrasar su progresión. El manejo farmacológico actual es paliativo y la evidencia para generalizar enfoques quirúrgicos como la palidotomía es insuficiente. Recientemente, diferentes terapias que se dirigen a la neurodegeneración y la síntesis de la Huntingtina mutante (mHtt) han mostrado resultados prometedores, así como el trasplante de células neurales fetales en el estriado, que se ofrece como una opción quirúrgica que brinda esperanza para el desarrollo de un tratamiento modificador de la enfermedad que permita la recuperación de las funciones motoras y cognitivas a través de la integración anatómica y funcional de las neuronas injertadas. Esta revisión narrativa tiene como objetivo proporcionar un enfoque sobre los aspectos más relevantes de la EH, desde su patogenia y los polimorfismos genéticos asociados hasta las opciones de tratamiento actuales.

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno autosómico dominante causado por una repetición anormal del triplete CAG, que desencadena la mutación de la proteína llamada Huntingtina (Htt). La Htt predomina en el citoplasma, aunque

algunos fragmentos N-terminales se encuentran dentro del núcleo. La localización nuclear de la huntingtina mutante (mHtt) es aún mayor, por lo tanto, podría asociarse a las alteraciones en la transcripción de genes con la toxicidad.

## PREVALENCIA.

A pesar de los grandes avances en la comprensión de la enfermedad, desde su descubrimiento hasta la actualidad, aún quedan muchas preguntas sobre su fisiopatología; no existe un tratamiento curativo y el manejo sintomático sigue siendo un desafío. La EH es más prevalente en países occidentales: se informó una prevalencia de 10-15/100,000 habitantes tanto en caucásicos como en personas de ascendencia europea, con 12/100,000 y 6.4/100,000 para Inglaterra e Irlanda, respectivamente. En 2015, aproximadamente 30,000 personas en Estados Unidos y Canadá fueron diagnosticadas con EH, y 150,000 estaban en riesgo de desarrollar la enfermedad. Por el contrario, Japón presenta la prevalencia más baja, seguida de Sudáfrica y Finlandia.

Escasas publicaciones en América Latina muestran una prevalencia alta; la mayoría de los casos de EH se informaron en 2015 en Maracaibo, Venezuela (700 casos/100,000 habitantes) y en la Ciudad de México (4/100,000).<sup>9</sup> Para 1975, la población con la segunda prevalencia más alta de EH en el mundo era Cañete, Perú, con 40/100,000. Pese a las pocas publicaciones científicas en Colombia que respalden datos estadísticos sobre la prevalencia real de la EH, en 2011 algunos informes la estimaron en 250/100,000, con un total de aproximadamente 4,566 afectados, lo que podría significar que Juan de Acosta, Colombia, es una de las poblaciones con mayor densidad de casos de EH a escala mundial.

La falta de investigación científica en las poblaciones latinoamericanas posiblemente se relaciona con la negligencia social y la desinformación entre los habitantes debido a la disponibilidad limitada de estudios sobre EH. La intervención gubernamental en el tratamiento de los pacientes con EH en estas poblaciones ayudaría a desarrollar nuevos estudios destinados a comprender mejor los mecanismos subyacentes de la enfermedad, la expresión de polimorfismos locales y la identificación de posibles objetivos terapéuticos.

## INCIDENCIA.

Incidencia global:

La incidencia de la enfermedad de Huntington varía en función de la población y la región geográfica. En general, la incidencia estimada es la siguiente:

**Incidencia anual:** Se estima que la incidencia anual de la enfermedad de Huntington es de aproximadamente 0.5 a 1.5 casos por cada 100,000 personas en poblaciones de Europa y América del Norte.

**Incidencia acumulada:** A lo largo de la vida, la probabilidad de desarrollar la enfermedad en individuos portadores del gen mutado es del 50%, ya que es una enfermedad autosómica dominante. Esto significa que, en promedio, uno de cada dos hijos de un paciente afectado heredará el gen mutado y desarrollará la enfermedad en la edad adulta.

Factores que afectan la incidencia:

La incidencia puede verse influenciada por varios factores, entre los que se incluyen:

**Predisposición genética:** Las personas que tienen antecedentes familiares de la enfermedad tienen una probabilidad del 50% de heredar el gen mutado y desarrollar la enfermedad en la edad adulta.

**Regiones geográficas:** La incidencia puede variar según las regiones del mundo. Por ejemplo, en las poblaciones de Europa, América del Norte y Sudamérica, la incidencia es más alta debido a la mayor frecuencia de la mutación genética en estas poblaciones. En contrastes, en algunas regiones de Asia y África, la incidencia es más baja debido a la menor prevalencia del gen mutado en estas áreas.

**Edad de aparición:** La enfermedad generalmente comienza entre los 30 y 50 años, pero la incidencia en poblaciones más jóvenes (por ejemplo, en la forma juvenil de la enfermedad de Huntington) es mucho menor y menos frecuente.

Variaciones en la incidencia entre subgrupos:

Formas juveniles de la enfermedad: La enfermedad de Huntington juvenil (cuando los síntomas comienzan antes de los 20 años) es mucho más rara. Su incidencia es mucho más baja en comparación con la forma adulta, representando solo alrededor del 5% de todos los casos de la enfermedad.

Subgrupos étnicos y geográficos: La incidencia es más alta en personas de ascendencia europea y más baja en poblaciones asiáticas y africanas, lo que refleja diferencias en la frecuencia de la mutación en diferentes poblaciones.

Impacto del diagnóstico temprano:

Diagnóstico genético: Con el desarrollo de las pruebas genéticas, la identificación temprana de personas con la mutación del gen HTT se ha hecho más precisa. Esto ha permitido mejorar el pronóstico y el manejo de los pacientes al ofrecer un diagnóstico antes de que se desarrollen los síntomas. Sin embargo, muchos pacientes no se diagnostican hasta que los síntomas motores y/o cognitivos son evidentes, lo que generalmente ocurre en la mediana edad.

Tendencias de la incidencia:

La incidencia global de la enfermedad de Huntington ha permanecido relativamente estable a lo largo de las décadas, con las tasas de incidencia más altas en países con mayor acceso a pruebas genéticas y diagnósticos precisos. Las mejoras en el diagnóstico y el manejo de la enfermedad también han impactado las tasas de incidencia, ya que los avances en la genética permiten detectar más casos en familias en riesgo.

## BASE MOLECULAR.

Las alteraciones en el NST producen una disminución en la actividad del complejo globo pálido/sustancia negra pars reticulata interna (GPi/SNpr).

El proceso degenerativo estriatal comienza en la subpoblación de neuronas GABA encefalina, lo que conduce a la disfunción del circuito indirecto y a la subsiguiente inhibición del NTS por parte del globo pálido externo (GPe).

Al disminuir el efecto excitatorio del STN sobre el complejo GPi/SNpr, su efecto inhibitorio sobre el tálamo disminuye, lo que aumenta la actividad talamocortical y produce la aparición de los movimientos involuntarios que son característicos de la EH17.

### ASOCIACION POLIMORFICA EN LA EH.

Múltiples investigaciones se han centrado en otra asociación: la relación inversa entre el número de repeticiones del triplete CAG y la edad de inicio (AO, por sus siglas en inglés). Se espera que cuanto mayor sea el número de repeticiones de esta secuencia en el paciente, los síntomas motores aparezcan a una edad más temprana. La longitud de la repetición de CAG varía entre los individuos debido a su inestabilidad en la transmisión; en los hombres, prevalece la inestabilidad del triplete, por lo que hay un aumento en la longitud de la repetición cuando la mutación es transmitida por el padre, lo que provoca que los individuos presenten la EH a una edad más temprana.

Además de las repeticiones de CAG, se ha sugerido que los factores ambientales jugarían un papel importante en la AO de la EH. Tanaka et al. identificaron que después de la suplementación oral con trehalosa al 2%, un disacárido presente en diferentes alimentos, se observó un efecto protector en modelos murinos, que reducía la atrofia cerebral y la dilatación ventricular ( $p = 0.008$ ).

De manera similar, se informó un retraso en la aparición de los síntomas motores cuando los ratones transgénicos R6/1 EH fueron expuestos a un ambiente enriquecido, que implicaba la exposición a objetos novedosos de diferentes formas, tamaños, texturas y composiciones. En los seres humanos, aunque estos factores siguen en su mayoría sin ser identificados, hay evidencia preclínica y clínica emergente de que la actividad física y cognitiva, el estrés y la dieta podrían actuar como posibles moduladores del inicio y la progresión de la EH. En este sentido, se ha encontrado una asociación entre un estilo de vida pasivo y un inicio más temprano de 4.6 años.

## EVALUACION CLINICA Y DIAGNOSTICO DE LA EH.

La EH incluye una tríada de síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos. Otros signos prevalentes son la pérdida de peso, alteraciones del ritmo circadiano y disfunción del sistema nervioso autónomo.

Aunque la progresión de la EH varía, se puede dividir en 3 etapas: etapa inicial, que incluye cambios sutiles en la coordinación, velocidad de procesamiento alterada, estado de ánimo irritable e incluso depresión; etapa intermedia, cuando los trastornos del movimiento se convierten en problemas principales, así como cambios en el pensamiento y el razonamiento, además de disartria y disfagia con riesgo de broncoaspiración, y etapa tardía, cuando el paciente depende completamente de los demás para su cuidado debido a la incapacidad para llevar a cabo actividades diarias como caminar y hablar, en esta etapa, el paciente presenta deterioro del lenguaje, falta de iniciativa y reconocimiento deficiente de familiares y amigos.

## SINTOMAS NEUROPSIQUIATRICOS.

Los principales cambios en la EH incluyen habilidades psicomotoras y ejecutivas, cognición social, procesamiento emocional y memoria. La velocidad psicomotora alterada tiene un impacto considerable en la vida diaria y se demuestra más comúnmente en tareas cronometradas como la sustitución de símbolos o dígitos y la realización de trazos. Este síntoma es el más temprano y es el mejor predictor de la progresión de la EH.

Asociadas a la velocidad cognitiva alterada, se ven afectadas las habilidades ejecutivas, incluyendo problemas de atención, planificación y multitarea. Además, se informa una alteración de la memoria, que compromete no solo la memoria declarativa sino también la memoria procedural. Se muestran alteraciones en la cognición social y el procesamiento emocional, junto con dificultades en el reconocimiento y procesamiento de expresiones vocales y faciales. Del mismo modo, el déficit en el reconocimiento de emociones negativas, como ira, disgusto, miedo y tristeza, constituye un importante signo prodromal detectado en pacientes con mayores síntomas motores. Los trastornos psiquiátricos son manifestaciones



frecuentes de la EH e incluyen síntomas esquizofreniformes, cambios de personalidad, trastornos afectivos, ilusiones, alucinaciones, paranoia, disminución de la libido, trastornos del sueño y descuido de la higiene personal. La apatía, la ansiedad y la depresión también son características neuropsiquiátricas comunes en la EH, al igual que en otros trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson.

### SINTOMAS MOTORES.

Los síntomas motores son una característica central de la EH, que incluye corea, distonía, bradicinesia, rigidez, mioclonus, tics, temblor y pérdida de movimientos voluntarios. El corea prevalece como el síntoma cardinal de esta patología que establece el diagnóstico diferencial, y se define como movimientos excesivos, involuntarios y de corta duración, que son semi intencionales. El corea es componente de un conjunto de signos conocido colectivamente como síndrome hipocinético, que también se caracteriza por bradicinesia, rigidez muscular y, a menudo, epilepsia.

Es importante destacar que la EH tiene dos fases, una fase hiperquinética con corea prominente en las etapas iniciales, que tiende a estabilizarse, y una segunda fase caracterizada por el síndrome hipocinético mencionado anteriormente, asociado con la duración de la enfermedad y la longitud del CAG, a diferencia del corea. El tipo de movimiento afectado también está relacionado con la etapa en la que aparece; las alteraciones del movimiento involuntario ocurren en adultos, especialmente en la etapa temprano moderada, mientras que la disfunción del movimiento voluntario ocurre en etapas posteriores. Otras características motoras incluyen posturas anormales debido a contracciones musculares sostenidas inapropiadas (es decir, distonía).

### DIAGNOSTICO E IMAGEN.

El diagnóstico final se basa principalmente en estudios de neuroimagen como la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y tomografía por

emisión de positrones (PET), utilizando marcadores radiactivos que identifican las áreas cerebrales alteradas en la EH. Algunos estudios revelan una disminución en la actividad metabólica de los ganglios basales, incluyendo el núcleo lenticular y caudado, a través de la PET. La presencia de estos hallazgos en el núcleo caudado se correlaciona con un deterioro de la capacidad funcional general del paciente, mientras que, cuando está presente en el putamen, se correlaciona con una mayor gravedad de los síntomas motores.

Estudios de imagen funcional y estructural han determinado que los pacientes con EH presentan hipometabolismo frontal y estriatal junto con hipermetabolismo talámico. El uso de la PET SCAN puede confirmar la disminución de los marcadores neurotransmisores en el inicio temprano de la EH en el estriado. Numerosos estudios postmortem e in vivo que utilizaron PET han confirmado una disminución en la unión de ligandos de los receptores D1 y D2 en el estriado y la corteza frontal de los pacientes con EH, así como una disminución en la unión de opiáceos y benzodiazepinas a los receptores de GABA, que se han documentado en el estriado, la corteza prefrontal medial y el núcleo caudado.

La RM permite la identificación de la atrofia en el estriado, así como la degeneración a nivel hipotalámico. Estos cambios se han observado en pacientes con la mutación asintomática, lo que sugiere que los eventos degenerativos comienzan antes de que puedan observarse signos.

El análisis de ADN se puede realizar en sangre periférica u otros tejidos, en busca de repeticiones de CAG en el cromosoma 4. Además, es posible realizar un diagnóstico prenatal mediante el análisis de ADN de cualquier célula

embrionaria nucleada obtenida por amniocentesis entre las semanas 15 y 17 de gestación, o una muestra obtenida de las vellosidades coriónicas entre las semanas 10 y 12. En algunos países, también está disponible otra alternativa que permite el diagnóstico preimplantacional para la fecundación in vitro, que consiste en obtener una célula embrionaria durante la fase de ocho células y analizar su ADN con el objetivo de implantar en el útero materno un embrión que no contenga la elongación patológica de CAG.

## TRATAMIENTO.

El tratamiento de la enfermedad de Huntington se centra principalmente en aliviar los síntomas, ya que no existe una cura para la enfermedad. Dado que se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo, el manejo se orienta a mejorar la calidad de vida de los pacientes, retrasar la progresión de los síntomas y brindar apoyo psicosocial. A continuación, te presento un desglose bien estructurado de los enfoques terapéuticos disponibles:

- Tratamiento farmacológico

Los medicamentos son fundamentales en el manejo de los síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos asociados con la enfermedad de Huntington.

- Tratamiento de los síntomas motores

Antipsicóticos (neurolépticos): Se utilizan para controlar los movimientos involuntarios (corea), que son característicos de la enfermedad. Los medicamentos más comúnmente utilizados son:

Tetrabenazina: Ayuda a reducir el corea al bloquear la dopamina en el cerebro.

Deutetrabenazina: Es similar a la tetrabenazina, pero tiene un perfil de efectos secundarios más favorable.

Antipsicóticos atípicos como clozapina, olanzapina y quetiapina: Son efectivos para controlar los movimientos involuntarios y también pueden ayudar con los síntomas psiquiátricos.

Benzodiacepinas: En algunos casos, se utilizan para reducir la ansiedad o los espasmos musculares, aunque su uso debe ser cuidadoso debido a sus posibles efectos sedantes.

- Tratamiento de los síntomas psiquiátricos

Antidepresivos: Dado que la depresión es común en los pacientes con enfermedad de Huntington, los antidepresivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) como fluoxetina o sertralina se utilizan para mejorar el estado de ánimo.

Estabilizadores del ánimo: Fármacos como el litio o el valproato de sodio pueden ser útiles para manejar los cambios en el estado de ánimo y la irritabilidad.

Antipsicóticos: Para tratar síntomas como la psicosis, los antipsicóticos atípicos pueden ser necesarios para controlar alucinaciones o delirios.

- Tratamiento de los síntomas cognitivos

Aunque no hay tratamientos específicos para los déficits cognitivos en la enfermedad de Huntington, algunos fármacos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (usados en otras formas de demencia) han sido probados, pero con resultados limitados en esta enfermedad.

- Tratamiento no farmacológico

Además de los medicamentos, los tratamientos no farmacológicos son esenciales para mejorar la calidad de vida y el bienestar general de los pacientes.

#### a) Terapias físicas y ocupacionales

Terapia física: Ayuda a los pacientes a mantener su movilidad y prevenir complicaciones asociadas con la inmovilidad, como las contracturas musculares. Los fisioterapeutas pueden trabajar en ejercicios para mejorar el equilibrio y la coordinación.

Terapia ocupacional: Se centra en ayudar a los pacientes a realizar actividades de la vida diaria (como vestirse, comer, etc.) con mayor autonomía. Los terapeutas ocupacionales pueden usar dispositivos adaptativos para facilitar estas tareas.

#### b) Terapia del habla y lenguaje

A medida que la enfermedad progresa, los pacientes pueden experimentar dificultades para hablar y tragar. Los logopedas (terapeutas del habla) trabajan con los pacientes para mejorar su capacidad de comunicación y seguridad al comer.

## ESPERANZA DE VIDA.

La esperanza de vida en una persona con enfermedad de Huntington puede variar significativamente según diversos factores, como el momento del diagnóstico, el inicio de los síntomas, el acceso a tratamientos, y las complicaciones asociadas a la enfermedad. Sin embargo, a grandes rasgos, la esperanza de vida de las personas con esta enfermedad suele ser aproximadamente de 15 a 20 años después de la aparición de los síntomas.

Factores que influyen en la esperanza de vida:

Edad de inicio: Inicio temprano (juvenil): Si la enfermedad se presenta antes de los 20 años (enfermedad de Huntington juvenil), la progresión suele ser más rápida y la esperanza de vida puede ser más corta, generalmente de 10 a 15 años después de la aparición de los síntomas.

Inicio en la edad adulta: Si los síntomas comienzan entre los 30 y los 50 años, la esperanza de vida suele ser más larga, típicamente de 15 a 20 años tras el diagnóstico.

Gracias...