

Enfermedad de Huntington

Asociación Corea de Huntington Española

1. RESUMEN

Nombre: Enfermedad de Huntington (EH), OMIM: 143100.

Definición: Enfermedad hereditaria y neurodegenerativa del sistema nervioso central caracterizada por movimientos coreicos involuntarios, trastornos conductuales y psiquiátricos, y demencia.

Frecuencia: La prevalencia en la población caucásica es de 1/10.000-1/20.000. En 2016 se estimó una prevalencia a nivel mundial de 2,7 por 100.000 habitantes. Los estudios realizados en España situaron la EH en 2013 en una prevalencia puntual de 4,0 por 100.000 habitantes en la región de Murcia, una prevalencia media anual en el periodo 1996-2008 de 4,6 en el Principado de Asturias y una prevalencia estimada en el periodo 1987-1992 de 5,4 en la Comunidad Valenciana.

Causas:

La EH está causada por una expansión de repeticiones del triplete CAG en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) en el gen *HTT* que codifica para la proteína huntingtina. Cuanto mayor es la expansión de repeticiones CAG, antes aparece la enfermedad y más acusados son sus síntomas.

La EH se considera de penetrancia completa cuando se igualan o superan las 40 repeticiones CAG. En el rango de 28 a 39 repeticiones CAG se establece una enfermedad de Huntington con penetrancia incompleta.

En casos de enfermedad de Huntington juvenil, a menudo se superan las 55 repeticiones. Mientras que en los casos de Huntington infantil se superan las 80 repeticiones CAG.

Herencia: Autosómica dominante. Una persona afectada de EH puede transmitir la enfermedad a su descendencia con una probabilidad del 50% en cada embarazo, sin diferencia entre sexos tanto de progenitores como de descendientes.

Otros nombres: Corea de Huntington.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La EH se caracteriza por una combinación de alteraciones motoras (movimiento), psiquiátricas (de personalidad o carácter) y cognitivas (pensamiento). Los síntomas de la EH varían de una persona a otra en amplitud, severidad, edad de comienzo y velocidad de progresión, incluso entre los miembros de una misma familia.

Al comienzo de la enfermedad, este exceso de movimiento involuntario es poco frecuente y no muy amplio. Los pacientes con EH también muestran lentitud para el inicio de los movimientos voluntarios, lo

cual es muy sutil y se denomina bradicinesia (lentitud de los movimientos). Según va progresando la enfermedad, estos síntomas se hacen más evidentes.

En los estadios intermedios de la enfermedad pueden darse movimientos más amplios en los músculos de las piernas, cara y tronco. La lentitud en los movimientos puede que haya empeorado pero esto puede estar enmascarado por el corea. Así mismo, la distonía puede ser evidente. Por lo tanto, los síntomas motores de la EH son una combinación de corea, bradicinesia y distonía, lo que afecta de forma importante a la postura, el equilibrio y la marcha. En algunos casos, la persona puede parecer tiesa y rígida. Las alteraciones oculomotoras también son fre-

cuentes. Gradualmente, el habla del paciente es menos clara (disartria) y pueden aparecer dificultades para tragar alimentos (disfagia), lo que conlleva pérdida de peso.

Además de las alteraciones del movimiento mencionadas anteriormente, en la EH se producen cambios en la personalidad y en el comportamiento (carácter). Los síntomas psiquiátricos más frecuentes en la EH son depresión, apatía, ansiedad, irritabilidad, arrebatos de cólera, impulsividad, comportamientos obsesivo-compulsivos, alteraciones del sueño y aislamiento social. Ocasionalmente también se observan ilusiones y alucinaciones.

La EH también se caracteriza por una alteración progresiva de las capacidades cognitivas, que abarcan la comprensión, el razonamiento, el juicio y la memoria. Los síntomas cognitivos incluyen lentitud de pensamiento, dificultad para la concentración, la organización, la planificación, la toma de decisiones y la capacidad para responder preguntas, así como problemas de memoria a corto plazo y alteración de la capacidad para retener y entender información nueva y para solucionar problemas.

Existe otro tipo de síntomas que aparecen según progresa la enfermedad, como la pérdida de peso, las alteraciones del sueño y la incontinencia urinaria.

También hay que señalar que la tasa de suicidio de las personas con EH quintuplica a la de la población en general.

3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se basa en síntomas y signos clínicos compatibles en un individuo con un progenitor con EH probada, y se confirma mediante análisis genético.

Diagnóstico genético

Se extrae el ADN de las células sanguíneas del posible portador. El análisis genético es una prueba de ADN que determina el número de repeticiones CAG del gen HTT y, por lo tanto, detecta la mutación de la

EH. El análisis puede dar como resultado si se es portador del gen mutado o no, pero no puede determinar cuándo se desarrollará la enfermedad.

Se pueden diferenciar cuatro tipos de resultados:

- Por debajo de 27 repeticiones CAG, significa que se es una persona sana.
- Entre 28 y 35 repeticiones, significa que se es una persona que aunque porta la mutación no experimentará sintomatología clínica, sin embargo su descendencia tiene un 50% de posibilidades de heredar la enfermedad y que el número de repeticiones CAG aumente en generaciones futuras.
- Entre 36 y 39 repeticiones, el resultado es anormal, la descendencia mantiene el nivel de riesgo pero hay posibilidades de que la enfermedad sí que se desarrolle aunque su sintomatología clínica no tendrá un desarrollo completo, probablemente aparezca a una edad más avanzada o resulte de menor gravedad.
- Por encima de 40 repeticiones, enfermedad de Huntington con penetrancia completa, descendencia en riesgo y desarrollo de la sintomatología asociada dentro de los rangos habituales.

Utilidad clínica del diagnóstico genético

Dependiendo del estadio de la enfermedad en el que se encuentre y de si la condición genética afecta a otras personas, puede ser muy importante comunicar la situación a las personas que rodean al paciente. Por ejemplo, el cónyuge o pareja debería saber que el paciente es portador del gen. Si los síntomas de la enfermedad empiezan a afectar al rendimiento laboral, el paciente debería informar a sus jefes. Pero ha de tener en cuenta que a veces informar a otros implica pérdida de contacto social, así como discriminación en el trabajo y por parte de las compañías aseguradoras. Antes de tomar una decisión al respecto, el paciente debería consultar a un especialista en aspectos legales relacionados con la EH. Debe tenerse siempre en cuenta que la EH es mortal a muy largo plazo. La duración media de la enfermedad desde el comienzo de los síntomas hasta el fallecimiento es

de unos 15 a 20 años, por lo que tomar cualquier tipo de decisión desde el momento en que se conozca que se es portador, debe ser realizado con las mayores garantías y seguridad de que es lo más conveniente.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial comprende otras causas de corea, incluyendo enfermedades sistémicas y causas iatrógenas. Se han observado fenocopias (casos diagnosticados clínicamente de EH sin la mutación genética).

4. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

Aunque no hay cura para la EH de momento, algunos tratamientos pueden controlar los síntomas de la enfermedad (tratamientos sintomáticos) y mejorarla calidad de vida. Estos tratamientos se dividen en farmacológicos (medicamentos) y no farmacológicos. Los tratamientos farmacológicos son cualquier medicina que se utilice para tratar los síntomas de la EH. Los tratamientos no farmacológicos pueden mejorar tanto los síntomas físicos como los psicológicos de la enfermedad, y entre ellos se cuentan la psicoterapia, la fisioterapia, la terapia respiratoria, la logopedia o la terapia cognitiva. Se ha comprobado que estas terapias mejoran el estado de ánimo, el control motor, el habla, el equilibrio o la deglución; en otras palabras la calidad de vida del enfermo.

Los síntomas que causan más problemas son: corea, bradicinesia, irritabilidad, apatía, depresión, ansiedad y trastornos del sueño. Estos síntomas se pueden tratar con diferentes fármacos. Algunos fármacos antipsicóticos (neurolepticos) se utilizan para tratar el corea y las hiperkinesias; los antidepresivos para la depresión, la apatía y otras alteraciones del ánimo; los ansiolíticos para la ansiedad; y los somníferos para tratar las alteraciones del sueño. Sin embargo, muchas medicinas pueden tener efectos secundarios o adversos. Además los mismos medicamentos pueden producir diferentes efectos en distintas personas. Por lo tanto, el tratamiento ideal lo ha de determinar para cada persona un especialista con experiencia en la EH, acorde con los síntomas y el efecto de los fármacos

5. CONSEJO GENÉTICO

Modo de herencia

Autosómica Dominante. Una persona afectada de EH puede transmitir la enfermedad a su descendencia con una probabilidad del 50% en cada embarazo, sin diferencia entre sexos tanto de progenitores como de descendientes.

Riesgo de los familiares

Cada hijo de una persona portadora del gen de la EH tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen alterado. Si una persona tiene un riesgo del 50% de haber heredado el gen y decide no pasar el test predictivo, estadísticamente, sus hijos tienen un riesgo del 25% cada uno. Si una persona no hereda el gen alterado de la EH, no desarrollará la enfermedad y no se la puede transmitir a la siguiente generación. La EH no se salta ninguna generación, pero los síntomas de la enfermedad sí pueden hacerlo; por ejemplo, si la persona portadora (28 repeticiones CAG o más) de la enfermedad fallece antes de que estos empiecen a manifestarse, lo que hace más difícil seguir la historia familiar.

Otras consideraciones dentro del consejo genético

La decisión de tener hijos o no siendo portador/a de la EH es una cuestión personal que solo el paciente y su cónyuge/pareja pueden tomar. Hoy en día hay ciertas técnicas genéticas disponibles para que los embriones estén 100% libres de la mutación causante de la EH.

Una de las técnicas genéticas disponibles en la actualidad permite realizar el análisis al feto, es decir, un análisis prenatal (antes del nacimiento). El análisis prenatal se puede hacer de dos maneras: mediante amniocentesis (también llamada análisis de líquido amniótico), un procedimiento en el que, utilizando una aguja, se extrae y analiza el líquido amniótico, que contiene todo el material genético del feto, habitualmente tras la semana 14.^a de embarazo; o mediante el análisis de una muestra del cordón umbilical (material de la placenta), que se puede hacer antes (entre la 9.^a y la 12.^a semana de embarazo) pero tiene más riesgo para el feto. Existe un análisis que se



llama "de exclusión", que compara el patrón genético del feto con el de los abuelos.

Si el paciente tiene dudas, la forma menos intrusiva y menos traumática, es la posibilidad de concebir un hijo que no tenga el gen de la EH. La técnica empleada se denomina análisis genético preimplantacional (PGD) o análisis embrionario, y es un procedimiento moderno que se realiza en combinación con la técnica de fertilización in vitro (FIV) donde los embriones son analizados antes de proceder a su implantación. Mediante esta técnica solo se implantan aquellos que no tienen el gen alterado de la EH, por lo tanto, el PGD proporciona la posibilidad de concebir un hijo sin el gen mutado de la enfermedad, con independencia de que sea la madre o el padre el portador de la mutación.