

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Enfermedad de Huntington

Autor

Erick Fabián Villamar Solórzano

Curso & Paralelo

Cuarto semestre "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

Enero 2019

Manta- Manabí - Ecuador



RESUMEN

La enfermedad de Huntington es un desorden neurodegenerativo no habitual del sistema nervioso central que se caracteriza por movimientos coreanos involuntarios, demencia y desordenes de comportamiento. Su nombre es dado por el Dr. George Huntington, que descubrió en 1872 lo que él denominaba “corea hereditaria”. En 1993 los científicos lograron identificar el gen que causa la enfermedad. La EH es un trastorno hereditario autosómico dominante que es ocasionado por una repetición larga de CAG¹ en el brazo corto del cromosoma 4p16.3 en el gen de Huntingtina. La edad media en la que la enfermedad empieza a manifestarse es de 30-50 años. Entre más repeticiones de CAG existan, más anticipado será el comienzo de la enfermedad. El diagnóstico trata de analizar los signos clínicos y sintomatología en una persona que tenga un progenitor con EH diagnosticada, y es confirmado a través de la determinación del ADN. El diagnóstico prenatal se puede efectuar por medio del muestreo de vellosidades coriónicas y amniocentesis². En los Estados Unidos, la EH ocurre en aproximadamente 1 en 10000 personas. No hay una cura establecida hasta el momento. El tratamiento es multidisciplinario y se basa en el manejo de la sintomatología para mejorar la calidad de vida. Los agentes bloqueadores o de agotamiento del receptor de dopamina³ son los medicamentos usados para tratar la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: enfermedad de Huntington, gen de huntingtina, sistema nervioso central, movimientos involuntarios, corea.

¹ Citosina-adenina-guanina (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

² Punción de la cavidad amniótica, que se puede realizar por medio del abdomen o del cuello uterino (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

³ Son una tipo de receptores acoplados a proteínas G que es prominente en el SNC (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

ABSTRACT

Huntington's disease is an uncommon neurodegenerative disorder of the central nervous system that is characterized by involuntary Korean movements, dementia, and behavioral disorders. His name is given by Dr. George Huntington, who discovered in 1872 what he called "hereditary chorea". In 1993 scientists were able to identify the gene that causes the disease. HD is an autosomal dominant hereditary disorder that is caused by a long CAG repeat on the short arm of chromosome 4p16.3 in the Huntingtin gene. The average age at which the disease begins to manifest is 30-50 years. The more CAG repeats there are, the more anticipated will be the onset of the disease. The diagnosis is to analyze the clinical signs and symptoms in a person who has a progenitor with diagnosed HE, and is confirmed through the determination of DNA. Prenatal diagnosis can be made by chorionic villus sampling and amniocentesis. In the United States, HD occurs in approximately 1 in 10,000 people. There is no cure established so far. The treatment is multidisciplinary and is based on the management of symptoms to improve the quality of life. Dopamine receptor depleting or blocking agents are the drugs used to treat the disease.

KEYWORDS: Huntington's disease, huntingtin gene, central nervous system, involuntary movements, chorea.

INTRODUCCION

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno hereditario que causa que las células del cerebro, llamadas neuronas, mueran en varias áreas del cerebro, incluidas aquellas que ayudan a controlar el movimiento voluntario (intencional). Los síntomas de la enfermedad, que empeoran progresivamente, incluyen movimientos incontrolados (llamados corea⁴), posturas corporales anormales y cambios en el comportamiento, las emociones, el juicio y la cognición (Novak 2010). Las personas con EH también desarrollan problemas de coordinación, dificultad para hablar y dificultad para alimentarse y tragar. Por lo general, la enfermedad de Huntington comienza entre los 30 y los 50 años. Una forma de aparición más temprana llamada EH juvenil se presenta antes de los 20 años. Sus síntomas difieren algo de la EH del adulto e incluyen rigidez, lentitud, dificultad en los estudios, sacudidas musculares involuntarias rápidas llamadas mioclonos y convulsiones. Más de 30,000 estadounidenses presentan la enfermedad (Huntington's Disease Society of America 2010).

La enfermedad de Huntington es causada por una mutación en el gen de una proteína llamada huntingtina. El defecto hace que los bloques de construcción de ADN de citosina, adenina y guanina (CAG) se repitan muchas más veces de lo normal. Cada hijo de un padre con EH tiene una probabilidad de 50-50 de heredar el gen de EH. Un infante que no hereda el gen de la EH no desarrollará la enfermedad y generalmente no puede transmitirla a las generaciones posteriores. Una persona que hereda el gen de la EH eventualmente desarrollará la enfermedad. La EH generalmente se diagnostica con base en una prueba genética, historial médico, imágenes del cerebro y pruebas neurológicas y de laboratorio. No hay tratamiento que pueda detener o revertir el curso de la EH. La tetrabenazina y la deuterabenazina pueden tratar la corea asociada con la EH. Se pueden requerir medicamentos y atención no médica para la depresión y el comportamiento agresivo. La progresión de la enfermedad conduce a una dependencia completa en la vida diaria, lo que hace que los pacientes requieran atención de tiempo completo y, finalmente, la muerte. La causa más común de muerte es la neumonía, seguida del suicidio (Vázquez, Rodríguez y Arés 2009).

⁴ Presencia persistente de movimientos involuntarios, bruscos, de predominio distal, sin ninguna forma de patrón estereotipado que pueden presentarse de forma focal o generalizada (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

DESARROLLO

a. Historia

La naturaleza hereditaria de la corea se observó en el siglo XIX por varios médicos, pero la vívida descripción de George Huntington condujo a la designación del trastorno como enfermedad de Huntington (Huntington 1872). En las próximas décadas, se registró la distribución mundial del trastorno y su forma juvenil. El descubrimiento del gen causal de la EH (*tabla 1*) ha estimulado la investigación, y el trabajo se centra ahora en los mecanismos moleculares de la enfermedad.

Tabla 1. Historia de la enfermedad de Huntington (Walker 2007).

Año	Evento
1374	Se describe la coreomanía ⁵ epidémica
1500	Paracelso sugiere origen de SNC para la corea
1686	Thomas Sydenham describe la corea postinfecciosa
1832	John Eliotson identifica la forma heredada de corea
1972	George Huntington caracteriza la enfermedad de Huntington
1953	Estructura de ADN aclarada
1955	Enfermedad de Huntington descrita en la región del lago Maracaibo de Venezuela
1967	Reunión de la Federación Mundial de Neurología sobre la enfermedad de Huntington
1976	Primer modelo animal (ácido kaínico) de la enfermedad de Huntington descrito
1983	Marcador genético para la enfermedad de Huntington descubierto
1993	Se identificó el gen de la EH; se formaron 7 grupos de estudio de Huntington para ensayos clínicos
1996	Ratón transgénico desarrollado
2000	Medicamentos evaluados para la eficacia en modelos de animales transgénicos

b. Etiología

La enfermedad de Huntington es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por una repetición de CAG alargada en el brazo corto del cromosoma 4p16.3 en el gen de Huntingtina (Huntington's disease collaborative research group 1993). Este gen codifica para la proteína huntingtina y contiene el tracto CAG. La proteína de Huntingtin de tipo natural de contiene una repetición CAG, que codifica un estiramiento de poliglutamina en la proteína en ese sitio en el rango de 6 a 26. La enfermedad de Huntington se asocia con 36 repeticiones o más. La manifestación clínica definitiva ocurrirá si el número de repeticiones excede 40. El rango 36-39 conduce a una penetrancia incompleta de la enfermedad o a un inicio muy tardío. El

⁵ Fenómeno social que se produjo entre los siglos XIV y XVII en Europa y trataba de grupos de personas bailando de forma irregular (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

rango entre 29 y 35, los llamados alelos intermedios, es inestable, lo que significa que estos alelos son propensos a cambios durante la reproducción (Trottier, Biancalana y Mandel 1994).

Se ha descrito una correlación inversa entre la duración de la repetición y la edad de inicio, determinada por la primera manifestación motora. Cuanto más larga sea la repetición de CAG, más temprano será el inicio. Cuando la enfermedad comienza antes de la edad de 20 años, la llamada enfermedad de Huntington juvenil (EHJ), la repetición a menudo excede de 55 (Wheelock, y otros 2003). La única correlación descrita ahora es la pérdida de peso más rápida asociada con una repetición de CAG más larga. El fenómeno de anticipación se ve en las familias de Huntington en la línea paterna de la herencia.

La proteína de Huntingtina de tipo natural o normal desempeña un papel en la función sináptica, es necesaria en el período post-embriionario, posiblemente tiene una función antiapoptótica y posiblemente protege contra el mutante tóxico, la huntingtina (Aziz, y otros 2008).

c. Epidemiología

La enfermedad de Huntington muestra una prevalencia estable en la mayoría de las poblaciones de personas blancas de aproximadamente 5 a 7 individuos afectados por cada 100 000. En Japón, la prevalencia del trastorno es de 0,5 por 100 000, aproximadamente el 10% de la registrada en otros lugares, y la tasa es mucho menor en la mayor parte de Asia (Takano, Cancel y Ikeuchi 1998). Las poblaciones africanas muestran una prevalencia similarmente reducida, aunque en áreas donde se produce mucho matrimonio con personas de raza blanca, la frecuencia es mayor (Hayden 1981).

Actualmente, la mayor incidencia de la enfermedad de Huntington en las poblaciones blancas en comparación con las personas africanas o asiáticas se relaciona con la mayor frecuencia de alelos de huntingtina con 28–35 repeticiones de CAG en individuos blancos (Rubinsztein 2003).

d. Neuropatología

Los cambios neuropatológicos en la enfermedad de Huntington son sorprendentemente selectivos, con una pérdida celular prominente y atrofia en el

núcleo caudado⁶ y el putamen⁷ (*Imagen 1 y 2*) (Vonsattel y DiFiglia, Huntington disease 1998). Las neuronas espinosas del núcleo estriado son las más vulnerables. Aquellos que contienen encefalina⁸ y que se proyectan al globo pálido externo son más complicados que las neuronas que contienen la sustancia P y se proyectan al globo pálido interno (Gutekunst, Norfl us y Hersch 2002). Las interneuronas generalmente se salvan. Estos hallazgos concuerdan con la hipótesis de que la corea domina a principios del curso de la enfermedad de Huntington debido a la participación preferencial de la vía indirecta de los circuitos de los ganglios basales-tálamo-corticales.

Otras áreas del cerebro muy afectadas en personas con la enfermedad de Huntington incluyen la sustancia negra, las capas corticales 3, 5 Y 6 y la región CA1 del hipocampo, el giro angular en el lóbulo parietal, las células de Purkinje del cerebelo, los núcleos tubercles laterales del hipotálamo y el Complejo centromedial parafascicular del tálamo (Heinsen, Rub y Bauer 1999).

En las primeras etapas sintomáticas de la enfermedad de Huntington, el cerebro podría estar libre de neurodegeneración. Sin embargo, la evidencia de disfunción neuronal es abundante, incluso en individuos asintomáticos. Las neuronas corticales muestran una disminución en la tinción de las fibras nerviosas, neurofilamentos, tubulina y proteína asociada a los microtúbulos 2 y disminuyen las concentraciones de complexina 2 (DiProspero, y otros 2004). Estos elementos están asociados con la función sináptica, la integridad del citoesqueleto y el transporte axonal y sugieren un papel importante para la disfunción cortical en la patogénesis del trastorno.

Una de las características patológicas de la enfermedad de Huntington es la aparición de inclusiones nucleares y citoplásmicas que contienen huntingtina y poliglutamina mutantes. Aunque es indicativo del procesamiento patológico de la poliglutamina y aparente en los individuos afectados mucho antes de la aparición de los síntomas, la evidencia creciente sugiere que estas inclusiones no son factores predictivos de disfunción celular o actividad de la enfermedad, que en cambio parecen estar

⁶ Estructura que forma parte de los ganglios basales, un grupo de núcleos subcorticales que son necesarios para el funcionamiento normal del sistema nervioso y el comportamiento (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

⁷ Estructura cerebral localizada en el telencéfalo muy implicada en la regulación y el control del movimiento (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

⁸ Endorfina unida al receptor opioide corporal (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

mediadas por estadios intermedios de agregados de poliglutamina (Davies, Turmaine y Cozens 1997). En algunos modelos de ratones transgénicos de la enfermedad de Huntington, las inclusiones surgen solo después de que comienzan los síntomas. Las células que tienen inclusiones parecen sobrevivir más tiempo que las que no lo tienen, y se observa poca correlación entre los diversos modelos celulares y animales del trastorno y los humanos.

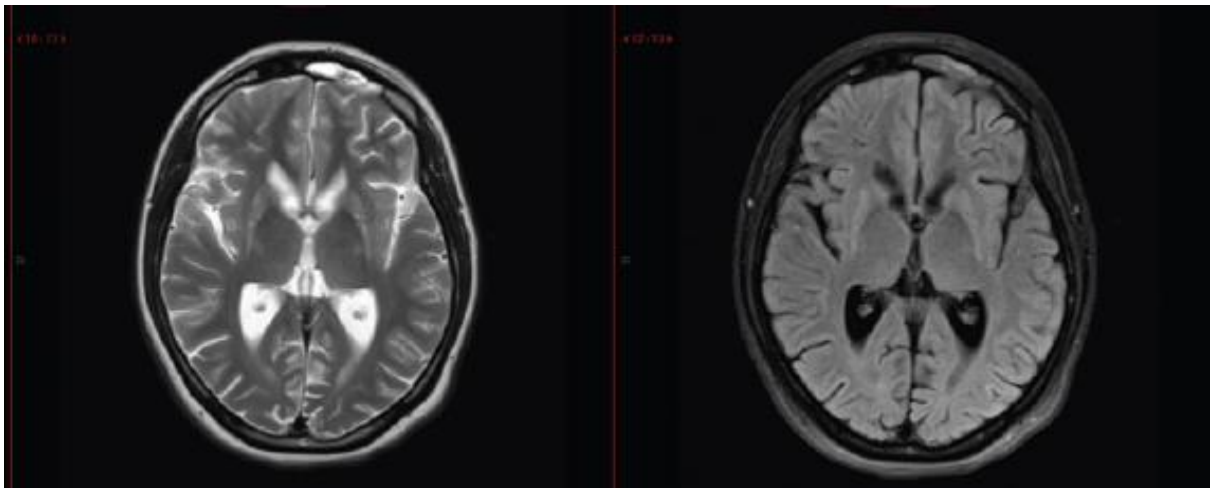


Imagen 1. Se observan cortes axiales de Resonancia de encéfalo simple, (a) A la izquierda - T2, a la derecha FLAIR: disminución apreciable del volumen de núcleo lenticular y de la cabeza del caudado (Meza y Garcia 2015).

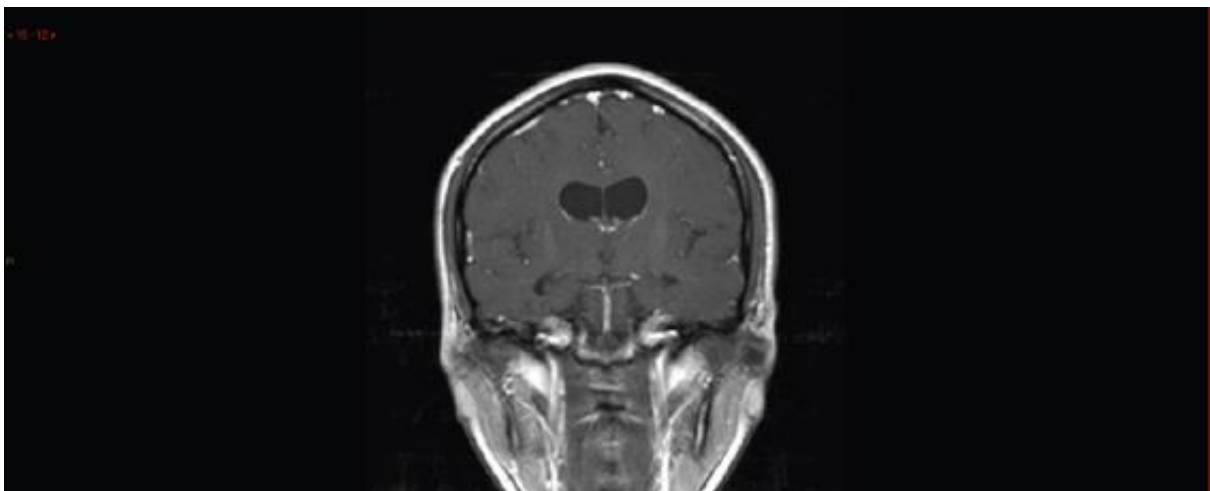


Imagen 2. Se observa un corte coronal de Resonancia de encéfalo contrastada que presenta disminución apreciable del volumen de la cabeza del caudado bilateral, mostrando el signo “square shaped” de los ventrículos laterales (Meza y Garcia 2015).

e. Manifestaciones clínicas

La enfermedad fue originalmente llamada corea de Huntington, sin embargo, más recientemente, el nombre cambió a enfermedad de Huntington para reflejar el hecho de que la corea no es la única manifestación importante de la enfermedad. Muchos síntomas no motores pueden ser más incapacitantes y angustiantes que los síntomas motores (Rothlind, y otros 1993).

Los síntomas característicos reflejan una tríada de manifestaciones motoras, cognitivas y psiquiátricas de la enfermedad (*cuadro 2*). El inicio de la enfermedad se define actualmente como el punto en el que se desarrollan los signos motores característicos (Huntington Study Group 1996); esto se da cuando un paciente pasa de ser un "portador genético premanifestado" a tener una enfermedad "manifiesta". Esta distinción es algo arbitraria porque la mayoría de los pacientes desarrollan síntomas cognitivos o psiquiátricos (o ambos) durante el período prodrómico, a menudo muchos años antes de que se vean signos motores (Tabrizi, y otros 2009).

Cuadro 2. Síntomas comunes de la enfermedad de Huntington. (Novak 2010)

Síntomas motores	Corea, distonía ⁹ , pérdida de reflejos posturales, bradicinesia ¹⁰ , rigidez
Síntomas cognitivos	Desorganización como resultado de dificultades con la planificación, iniciación y organización de pensamientos, actividades y comunicación; perseveración; impulsividad; distorsiones perceptivas; falta de perspicacia; distracción; dificultad para aprender nueva información
Psiquiátrico	Depresión, trastornos obsesivo-compulsivos, ansiedad, irritabilidad, apatía, hipersexualidad (infrecuente), psicosis (infrecuente)
Metabólico	Pérdida de peso, trastornos del sueño
Otros	Disfasia ¹¹ (combinación de dificultades motoras y del lenguaje), disfagia ¹² (combinación de problemas motores, impulsividad y distracción)

⁹ Contracciones musculares involuntarias que producen movimientos repetitivos o de torsión (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

¹⁰ Lentificación de los movimientos, sobre todo de los movimientos voluntarios complejos (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

¹¹ Trastorno o anomalía del lenguaje oral que trata de una falta de coordinación de las palabras y es causada una lesión cerebral (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

¹² Dificultad o imposibilidad de tragar (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

Síntomas motores

Los síntomas motores de la enfermedad de Huntington se pueden dividir en dos categorías: movimientos involuntarios agregados, como corea (*imagen 3*), y movimientos voluntarios impedidos, que causan falta de coordinación en las extremidades y función de la mano alterada. Estos síntomas se agravan por la pérdida de los reflejos posturales (Craufurd y Snowden 2002).

El patrón de los síntomas tiende a cambiar con el tiempo, con la disminución de la corea y la distonía, la rigidez y la bradicinesia cada vez más marcada.

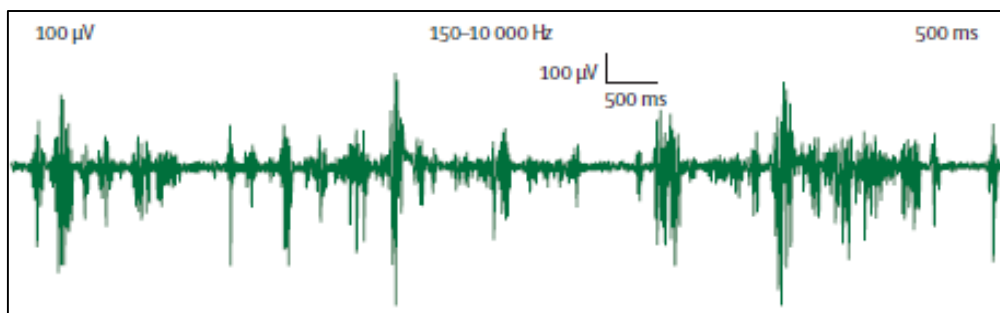


Imagen 3. Registro EMG de corea en paciente con enfermedad de Huntington en estadio I. Obsérvese el patrón irregular de descargas, con amplitud variable, duración y tiempos de aumento de cada ráfaga de EMG. Los individuos sanos en reposo no muestran actividad de EMG (Walker 2007).

Síntomas cognitivos

El deterioro cognitivo incluye la desaceleración del procesamiento del pensamiento y el deterioro de las funciones ejecutivas (procesos cognitivos de alto nivel que controlan otros aspectos de la función cognitiva). Por lo general, los pacientes reportan dificultades con la multitarea, la concentración y la memoria a corto plazo. El estilo de pensamiento se vuelve más concreto y menos eficiente, y la planificación, la iniciación y la organización del tiempo, los pensamientos y las actividades se vuelven más difíciles. Las personas con la enfermedad de Huntington a menudo son impulsivas y desarrollan perseveración¹³ psicomotora. La percepción visuoespacial también puede deteriorarse (Paulsen, y otros 2009).

¹³ Tendencia a mantener y a repetir el mismo tipo de respuesta ante preguntas, situaciones o estímulos distintos (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

Síntomas psiquiátricos

La depresión es uno de los síntomas psiquiátricos más comunes y se presenta como parte de la enfermedad, y no simplemente como una respuesta al diagnóstico. Una encuesta reciente de 2835 pacientes con la enfermedad encontró que el 40% tenía síntomas de depresión y el 50% informó haber buscado tratamiento para la depresión en el pasado. Otros síntomas psiquiátricos reportados incluyen síntomas obsesivo-compulsivos y psicosis (Vonsattel, y otros 1985).

Es importante reconocer los síntomas psiquiátricos en la enfermedad de Huntington para poder ofrecer un tratamiento sintomático. Esto puede ser difícil más adelante en la enfermedad porque los diagnósticos pueden estar ocultos por otras características de la enfermedad; La depresión, por ejemplo, puede ser difícil de detectar en un paciente que tiene expresiones faciales alteradas y tono de voz. Por el contrario, los síntomas metabólicos, como la pérdida de peso y los trastornos del sueño, pueden atribuirse erróneamente a la depresión.

Riesgo de suicidio

Los pacientes con enfermedad de Huntington son más propensos que los miembros de la población general a cometer suicidio de acuerdo con un metanálisis de estudios que informaron la mortalidad asociada con trastornos mentales. Una encuesta de 4171 portadores del gen de Huntington con la enfermedad premanifiesta y manifiesta encontró que el 17.5% tenía pensamientos suicidas en el momento de la evaluación o alrededor de este y el 10% de los encuestados había realizado al menos un intento de suicidio en el pasado (Paulsen, Hoth, y otros 2005). La ideación suicida era más alta en los portadores de genes que se acercaban al umbral de ser diagnosticados con enfermedad manifiesta (aquellos con signos motores suaves de la enfermedad de Huntington), y en aquellos que estaban comenzando a perder su capacidad funcional e independencia (aquellos con enfermedad en etapa 2). Los factores de riesgo para el suicidio en la enfermedad de Huntington incluyen depresión e impulsividad (Craufurd y Snowden 2002). Algunas personas con la enfermedad también tienen pensamientos suicidas en ausencia de depresión: para algunos, los pensamientos suicidas parecen ser una respuesta racional a su inminente pérdida de independencia.

Síntomas metabólicos

La enfermedad de Huntington causa síntomas metabólicos, que incluyen pérdida de peso catabólica, disfunción endocrina y trastornos del sueño (Van der Burg, Bjorkqvist y Brundin 2009).

Enfermedad avanzada

En el momento en que los pacientes tienen enfermedad terminal, están profundamente discapacitados. La comunicación puede ser muy limitada y el silencio es común. Sin embargo, la enfermedad de Huntington no causa demencia global y la capacidad de reconocer e interactuar con las personas a menudo se conserva. La enfermedad de Huntington es una condición catabólica, y esto, combinado con una marcada disfagia, significa que es difícil de mantener una buena nutrición para mantener el peso de un paciente (Novak 2010).

f. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los síntomas y signos clínicos en una persona con un padre con EH comprobada. Primero, es obligatorio obtener un historial preciso de la persona con síntomas seguido de un historial familiar detallado. Cuando se ha obtenido toda la información, el diagnóstico no es muy difícil, aunque los cuadros clínicos no específicos pueden ser engañosos. Además, cuando el padre no se conoce o falleció debido a otra causa a una edad temprana, el cuadro clínico puede ser difícil de reconocer. A menudo es necesario solicitar información antigua en forma de registros médicos e informes de autopsia. El estándar de oro actual es la determinación de ADN, que muestra una repetición de CAG de al menos 36 en el gen de la huntingtina en el cromosoma 4p16.3.

Los criterios clínicos actualmente necesarios son cambios motores con o sin cambios psiquiátricos o cognitivos. Sin embargo, en la mayoría de los casos está presente una combinación de los tres signos principales. La combinación con la historia familiar es suficiente para el diagnóstico. Las imágenes, los análisis de sangre generales u otras herramientas de diagnóstico son útiles. Se están realizando amplios estudios para detectar biomarcadores (clínicos, sanguíneos, IRM) y, por lo tanto, los parámetros determinantes de la transición (Asociación Corea de Huntington Española 2009).

Varios estudios ahora se centran en cambios en la función y cambios en las imágenes del cerebro (IRM) antes de que esté presente la manifestación clínica manifiesta. Al parecer el volumen cerebral y las conexiones cerebrales muestran cambios varios años antes de que se presente cualquier manifestación clínica (Neri, y otros 2016).

Diagnóstico prenatal

Como la prueba puede realizarse en cualquier célula con un núcleo que contenga ADN, también es posible el diagnóstico prenatal. Entre las semanas 10 y 12 de embarazo, se puede realizar una muestra de vellosidades coriónicas y entre las semanas 15 y 17 de amniocentesis y se pueden realizar pruebas de ADN. El procedimiento solo se inicia si los padres ya conocen su propio estado genético para evitar la divulgación no deseada de dos personas al mismo tiempo. El procedimiento se inició con la intención de interrumpir el embarazo si el gen HD se encuentra en el embrión.

Si los padres aún no han sido genotipados, se puede optar por una prueba de exclusión comparando el estado genético del embrión con el de los abuelos. En esta situación, el resultado es un riesgo del 0% para el feto, por lo que el padre mantiene su estado del 50% o el 50% de riesgo para el feto. El feto ha recibido un cromosoma del abuelo afectado, pero no se sabe a qué cromosoma está acoplado el gen de la EH. En este caso, el feto tiene un riesgo del 50%, comparable al de los padres, y los padres pueden decidir abortar a un bebé en riesgo del 50% (Decruyenaere, y otros 2007).

g. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la enfermedad de Huntington es sencillo en pacientes con síntomas típicos y antecedentes familiares. Sin embargo, la atrofia dentatorubropallidoluyoliana¹⁴, la enfermedad de Huntington tipo 2 (frecuente en los estadounidenses negros y sudafricanos), y algunos otros trastornos familiares son fenotípicamente indistinguibles de la enfermedad (Walker 2007).

¹⁴ Trastorno progresivo de ataxia y cambios en la inteligencia o carácter de los enfermos (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

Además, alrededor del 8% de los pacientes no tienen un familiar afectado conocido. La neuroacantocitosis¹⁵ también puede simular la enfermedad de Huntington, pero la fibremia, la creatina quinasa elevada y la presencia de acantocitos son distintivos. La enfermedad de Huntington no se debe confundir con la discinesia tardía, la corea grávida, la corea hipertiroidea, la hemicorea vascular, la corea postinfecciosa a veces unilateral (de Sydenham) y la corea asociada con los anticuerpos contra los fosfolípidos. En comparación con la enfermedad de Huntington, estos trastornos tienen un curso temporal diferente, no son familiares y no tienen impersistencia motora y deterioro cognitivo como características (Almqvist, y otros 2001). En los jóvenes, la enfermedad de Huntington puede confundirse con la degeneración hepatolenticular y la panencefalitis esclerosante subaguda. Los diagnósticos diferenciales que ocurren con frecuencia para la corea de signos del motor se dan en la *cuadro 3*.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial por corea (Raymund 2010).

Hereditario	Enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, atrofia dentatorubropallidoluyoliana (DRPLA), enfermedad de Wilson
Trastornos reumáticos	Corea de sydenham, corea grávida
Inducción de drogas	Medicamentos neurolépticos, medicamentos anticonceptivos orales, fenitoina ¹⁶ , levodopa ¹⁷ , cocaína
Trastornos sistémicos	Lupus eritematoso sistémico, tirotoxicosis, policitemia vera, hiperglicemia, SIDA, paraneoplástico

h. Tratamiento

A pesar del hecho de que la patogenia de la EH aún no se ha resuelto y no existe una cura, existen muchas opciones terapéuticas para tratar los síntomas y signos con el fin de mejorar la calidad de vida. Aunque muchos signos y síntomas pueden tratarse, no siempre es necesario hacerlo. Las limitaciones del paciente en la vida diaria determinan si se requieren o no medicamentos. Hay muy poca evidencia disponible sobre el medicamento o la dosis para prescribir cualquier signo y síntoma. El tratamiento farmacológico es, por lo tanto, individualizado y basado en la opinión de expertos y la práctica diaria. El tratamiento consiste en prescripción de medicamentos y asesoramiento sin medicación. El tratamiento quirúrgico no juega un papel

¹⁵ Grupo de varias enfermedades genéticas que involucran alteraciones del movimiento y glóbulos rojos espiculados (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

¹⁶ Antiepiléptico de uso común (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

¹⁷ Precursor metabólico de la dopamina, es el medicamento aislado con mayor eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Clínica Univesidad de Navarra s.f.).

importante en la EH y se abordará solo brevemente (Asociación Corea de Huntington Española 2009).

Cuadro 4. Tratamiento con medicamentos para la EH (Raymund 2010).

Tiaprida	Max 600 mg
Olanzapina	Max 20 mg
Tetrabenazina	Max 200 mg
Pimozida	Max 6 mg
Risperidona	Max 16 mg
Flufenazina	Max 10 mg

Cuadro 5. Tratamiento con medicamentos para la depresión y agresión (Raymund 2010).

Depresión		Agresión	
Citalopram	Max 60 mg	Citalopram	Max 60 mg
Fluoxetina	Max 60 mg	Sertralina	Max 200 mg
Mirtazipina	Max 45 mgr	Olanzapina	Max 20 mg
Ácido valproico	Max 2000 mg	Dipiperon	Max 360 mg
Carbamazepina	Max 1600 mg	Haloperidol	Max 10 mg

Señales motoras

La corea se trata con agentes bloqueadores o de agotamiento del receptor de dopamina. Los fármacos más comúnmente utilizados para la corea son los neurolépticos atípicos o típicos (bloqueo del receptor de dopamina) y tetrabenazina (agotador de dopamina). La clozapina y la olanzapina son neurolépticos atípicos. Ambos tienen un efecto anti-corea. La clozapina requiere control de glóbulos blancos en la sangre y, por lo tanto, es menos práctica, lo que hace que la olanzapina sea el fármaco preferido. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados son el aumento de peso y los efectos antidepresivos (Meza y Garcia 2015). De pequeños estudios de casos se puede encontrar cierto apoyo para la prescripción de quetiapina, zotepina, ziprasidona y risperidón. Sin embargo, solo la tetrabenazina, un fármaco que reduce la dopamina, se ha demostrado en un ensayo controlado para reducir significativamente la corea. Los efectos secundarios más comunes son la depresión y la sedación. Existe una larga lista de medicamentos sin o con un resultado muy limitado, principalmente en estudios de casos abiertos: α -tocopherol, amantadine, baclofen, cannabidiol, chlordiazepoxide, choline, clonazepam, creatine, deanol, dextromethorphan, fluoxetine, idebenone, ketamine, lamotrigine, levatiracetam,

milacemida, minociclina, muscimol, OPC 14117, PUFA, remacemida, riluzol (Raymund 2010).

Hasta la fecha, a pesar de varias afirmaciones, no se dispone de ningún medicamento con efecto neuroprotector o retrasador de la enfermedad. Se desarrollan fármacos modificadores de la enfermedad, pero no están disponibles. Además, los implantes de células embrionarias, aún en estudio, no son opciones de tratamiento comprobadas en este momento (Wheelock, y otros 2003).

Signos psiquiátricos

Como la depresión y el comportamiento agresivo son los más devastadores para la vida familiar, la mayoría de los medicamentos se recetan para estos síntomas.

Además de medicamentos, muchas otras medidas de cuidado se encuentran disponibles. Es importante encontrar la terapia adecuada para la persona. Las intervenciones no médicas disponibles son: fisioterapia, terapia ocupacional, terapia del habla, dietista, psicóloga, trabajadora social y enfermera (Vázquez, Rodríguez y Arés 2009).

El tratamiento médico y no médico debe adaptarse individualmente, ya que los síntomas y signos difieren según la persona y con el tiempo enormemente. Lo ideal es que el tratamiento de los pacientes y sus familias sea organizado por un equipo multidisciplinario. El tratamiento está destinado a mejorar la calidad de vida. Hasta la fecha, desafortunadamente no hay cura disponible.

CONCLUSION

El manejo de las múltiples facetas de la enfermedad de Huntington puede ser un desafío. Si bien las alteraciones motoras y neurológicas en la EH son progresivas e incapacitantes, los tratamientos disponibles actualmente ayudarán a las personas con EH y a las personas que cuidan de ellos con el manejo sintomático. Las estrategias que ayudan con conductas complicadas también beneficiarán los síntomas relacionados con el movimiento. El reconocimiento y diagnóstico de trastornos motores y neurológicos específicos determinarán una mejor terapia. El equipo adaptativo, el tratamiento farmacológico y la atención en equipo multidisciplinario, incluida la derivación temprana a especialistas en salud aliados, beneficiarán a las personas con EH, optimizarán las capacidades funcionales y proporcionarán alivio a los síntomas. Las medidas paliativas efectivas en la etapa avanzada de la EH abordan la rigidez y la inmovilidad, el mantenimiento de una adecuada nutrición y alivio del dolor. En el futuro, los tratamientos podrían iniciarse en la fase premanifestada, con la esperanza de retrasar o detener el proceso de la enfermedad en sí.

BIBLIOGRAFIA

- Almqvist, E, D Elterman, P MacLeod, y M Hayden. «High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia.» Clin Genet, 2001.
- Asociación Corea de Huntington Española. «Enfermedad de Huntington.» 2009.
- Aziz, N, J van der Burg, G Landwehrmeyer, y P Brundin. «Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number.» Neurology, 2008.
- Craufurd, D, y J Snowden. «Neuropsychological and neuropsychiatric 4 aspects of Huntington's disease.» Oxford University Press,, 2002.
- Davies, S, M Turmaine, y B Cozens. «Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation.» Cell, 1997.
- Decruyenaere, M, G Evers-Kiebooms, A Boogaerts, K Philippe, y K Demyttenaere. «The complexity of reproductive decision-making in asymptomatic carriers of the Huntington mutation.» Eur J Hum Genet, 2007.
- DiProspero, N, E Chen, V Charles, M Plomann, y J Kordower. «Early changes in Huntington's disease patient brains involve alterations in cytoskeletal and synaptic elements.» J Neurocytol, 2004.
- Gutekunst, C, F Norfl us, y S Hersch. «The neuropathology of Huntington's disease.» Oxford University Press, 2002.

- Hayden, M. «Huntington's chorea.» Springer, 1981.
- Heinsen, H, U Rub, y M Bauer. «Nerve cell loss in the thalamic mediodorsal nucleus in Huntington's disease.» *Acta Neuropathol*, 1999.
- 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.
- Huntington Study Group. «Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency.» *Mov Disord*, 1996.
- Huntington, G. «On chorea.» *Med Surg Rep*, 1872.
- Huntington's Disease Society of America. «La Enfermedad de Huntington.» 2010.
- Meza, M, y V Garcia. «Enfermedad de Huntington variedad Westphal:» *Red Mex Neuroci*, 2015.
- Neri, G, M López, I Estrada, y H Carrasco. «Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington.» *Arch Neurocién (Mex)*, 2016.
- Novak, M, Tabrizi, S. «Huntington's disease.» *BMJ*, 2010.
- Paulsen, J, D Langbehn, J Stout, E Aylward, C Ross, y M Nance. «Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009.
- Paulsen, J, K Hoth, C Nehl, y L Stierman. «Critical periods of suicide risk in Huntington's disease.» *Am J Psychiatry*, 2005.
- Raymund, A. «Huntington's disease: a clinical review.» *Orphanet J Rare Dis*, 2010.
- Rothlind, J, F Bylsma, Peyser C, y Brandt, J Folstein S. «Cognitive and 2 motor correlates of everyday functioning in early Huntington's disease.» *J Nerv Ment Dis*, 1993.
- Rubinsztein, D. «Molecular biology of Huntington's disease (HD) and HD-like disorders.» Academic Press, 2003.
- Tabrizi, S, D Langbehn, B Leavitt, y R, Durr, A, Craufurd, D Roos. «Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data.» *Lancet Neurol*, 2009.
- Takano, H, G Cancel, y T Ikeuchi. «Close associations between prevalences of dominantly inherited spinocerebellar ataxias with CAG-repeat expansions and frequencies of large normal CAG alleles in Japanese and Caucasian populations.» *Am J Hum Genet*, 1998.
- Trottier, Y, V Biancalana, y J Mandel. «Instability of CAG repeats in Huntington's disease: relation to parental transmission and age of onset.» *J Med Genet*, 1994.

- Van der Burg, J, M Bjorkqvist, y P Brundin. «Beyond the brain: widespread 12 pathology in Huntington's disease.» Lancet Neurol, 2009.
- Vázquez, F, E Rodríguez, y A Arés. «Actualización en coreas.» Rev Neurol, 2009.
- Vonsattel, J, R Myers, T Stevens, R Ferrante, E Bird, y E Richardson.
«Neuropathological classification of Huntington's disease.» J Neuropathol Exp Neurol, 1985.
- Vonsattel, J, y M DiFiglia. «Huntington disease.» J Neuropathol Exp Neurol, 1998.
- Walker, F. «Huntington's disease.» Lancet, 2007.
- Wheelock, V, T Tempkin, K Marder, y M Nance. «Huntington Study Group.
Predictors of nursing home placement in Huntington disease.» Neurology, 2003.