

Enfermedad de Huntington infantil: reporte del primer caso en Costa Rica confirmado por análisis molecular

Infantile Huntington`s disease: first case in Costa Rica confirmed by molecular genetic analysis

Melissa Vásquez Cerdas¹, Fabricio Sevilla Acosta², Alfonso Gutiérrez Mata³, Fernando Morales Montero⁴, Patricia Cuenca Berger⁵.

1. Bióloga. M.Sc en Biología con énfasis en Genética y Biología Molecular. Sección Genética-Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

2. Médico Cirujano, Residente de Pediatría. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, San José, Costa Rica.

3. Médico Cirujano, Especialista en Neuropediatría. Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

4. Biólogo. Ph.D en Filosofía, profesor catedrático. Sección Genética-Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

5. Bióloga. Ph.D en Ciencias Naturales, profesora catedrática pensionada. Sección Genética-Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

Correspondencia: Melissa Vásquez Cerdas, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA). Universidad de Costa Rica. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. Código postal: 2060 San José, Costa Rica. Tel: (506)2511-2150 / 2511-3375. Fax: (506)2511-5130. Email: melissa.vasquez@ucr.ac.cr

Resumen

La enfermedad de Huntington (HD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, con una prevalencia en la población caucásica de 10.6-13.7 casos por 100 000 habitantes. La prevalencia de la forma juvenil (<20 años de edad) es de 0.5-1 caso por 100 000 habitantes. Hay cuatro formas de presentación de la enfermedad, que dependen de la edad en la que inician los síntomas. La forma de inicio infantil (< 10 años de edad) es la menos frecuente (1-3% de los pacientes); además se asocia con un gran número de repeticiones de tripletes CAG (citosina-adenina-guanina) en el gen HTT.

La enfermedad de Huntington juvenil es una variante poco frecuente que se caracteriza por trastornos motores, psiquiátricos y cognitivos un tanto distintos a la presentación del adulto, así como una progresión más severa. Al ser una enfermedad incurable su diagnóstico es crucial para dar un óptimo manejo interdisciplinario así como asesoramiento genético oportuno a los pacientes y familiares.

Se describe el primer caso de enfermedad de Huntington infantil en Costa Rica, confirmado por análisis genético molecular, en una niña de siete años de edad que presentó retraso global en el desarrollo psicomotor, problemas de aprendizaje, síndrome rígido-acinético y epilepsia. La resonancia magnética (RM) documentó atrofia difusa cortico-subcortical, del cerebelo y ganglios de la base (caudado y putamen). Los análisis moleculares revelaron un alelo mutado de 125 repeticiones CAG, heredado de su padre, quien posee un alelo con 55 repeticiones CAG.

Palabras clave: diagnóstico molecular, Enfermedad de Huntington infantil, repeticiones CAG.

Abstract

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disease, with a prevalence in the Caucasian population of 10.6-13.7 patients per 100 000 inhabitants and a prevalence for the juvenile form (<20 years) of 0.5-1 per 100 000. There are four forms of presentation of HD based on age of onset of symptoms; the childhood form (<10 years old) is the less frequent (1-3% of patients), and is associated with a larger number of CAG (cytosine-adenine-guanine) repeats in the HTT gene.

Juvenile HD is a rare variant characterized by motor, cognitive and psychiatric disorders, different from the adult form and with a more severe progression. As HD is an incurable disease, its diagnosis is essential to give an optimal interdisciplinary management and genetic counseling to patients and families.

It is described the first case of infantile HD in Costa Rica, confirmed by molecular genetic analysis of a seven-year-old female who presented psychomotor development global retardation, learning disabilities, rigid-akinetic syndrome and epilepsy. Magnetic resonance imaging (MRI) showed cortical-subcortical diffuse atrophy in cerebellum and basal ganglia (caudate and putamen). Molecular analysis revealed that the patient had a mutated allele of 125 CAG repeats inherited from his father, who presents 55 CAG repeats.

Keywords: molecular diagnosis. Infantile Huntington`s disease (HD). CAG repeats.

Introducción

La enfermedad de Huntington (HD) fue descrita por George Huntington en 1872. Es la enfermedad neurológica monogénica hereditaria más frecuente de los países desarrollados, con una prevalencia en la población caucásica de Europa occidental de 10.6-13.7 pacientes por cada 100000 habitantes, aunque algunas poblaciones tienen una frecuencia más alta.¹⁻⁵

Esta enfermedad se caracteriza por presentar signos motores (principalmente corea, distonía y parkinsonismo); cognitivos (problemas de atención, reconocimiento de emociones, disminución de la capacidad de aprendizaje) y neuropsiquiátricos (depresión, irritabilidad, apatía, agresividad). La pérdida neuronal progresiva de células dentro del circuito corteza-estriado-tálamo-corteza, principalmente en el cuerpo estriado (caudado y putamen), conduce a esta presentación clínica.⁶

La HD se transmite de forma autosómica dominante, por lo que un individuo portador de la mutación (afectado o asintomático) tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a sus descendientes. La mutación que la causa es una expansión de la tripleta CAG (citocina-adenina-guanina) inestable localizada en el exón 1 del gen llamado Huntingtin (HTT, anteriormente llamado IT15) que se encuentra en el cromosoma 4p16.3.

La repetición es polimórfica en la población general, donde normalmente hay entre 6 y 35 repeticiones CAG, mientras que los individuos afectados presentan 40 ó más repeticiones. Los sujetos que presentan entre 36-39 repeticiones CAG pueden o no desarrollar síntomas asociados con la enfermedad (penetrancia incompleta), además, tienen un riesgo de transmitir a sus hijos un tamaño mayor de repeticiones, (>40 CAG), con lo que expresarían la enfermedad.⁷⁻⁸

Las tripletas CAG están en una región codificante (exón 1 del gen HTT) para un tramo de residuos del aminoácido glutamina en la proteína llamada huntingtina. Cuando hay 40 o más repeticiones CAG, se alteran las propiedades estructurales y bioquímicas de la huntingtina, ésta se acumula de forma mutada y se cree que los fragmentos N-terminales desdoblados

producen toxicidad y muerte celular.^{9,10}

Existe una fuerte asociación entre la longitud de la repetición CAG y la edad de aparición de la enfermedad, entre más repeticiones se tengan, la enfermedad tiene un inicio más temprano. La edad de inicio está fuertemente ligada con la expresión clínica tanto de características motoras como cognitivas.^{6,11,12}

Se han descrito cuatro formas de presentación de la HD, que dependen de la edad de inicio de los síntomas: HD clásica (30-50 años de edad) que representa la mayoría de los pacientes, HD de inicio tardío (>50 años de edad) que representa el 20% de los pacientes, HD juvenil (JHD) (\leq 20 años de edad) que representa el 5-10% de los pacientes y la HD infantil (< 10 años de edad) que representa 1-3%. En algunas fuentes literarias se describe una variante infanto-juvenil, que afecta tanto a niños como a adolescentes, con inicio en menores de 21 años. El pronóstico de supervivencia de la enfermedad, una vez que inician los síntomas motores, es en promedio de 18 años (con un rango que va desde los dos hasta los 40 años).¹³⁻¹⁴

En este artículo se describe el primer caso de HD infantil en Costa Rica, transmitido por línea paterna, diagnosticado en el Hospital Nacional de Niños (HNN) Dr. Carlos Sáenz Herrera. El caso fue confirmado mediante análisis genético molecular en el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) de la Universidad de Costa Rica (UCR). La HD es un trastorno raro y aún más cuando se presenta a tan corta edad, como la reportada en esta paciente. Se describen además las principales características de la HD con inicio en la infancia, subrayando las diferencias con los pacientes con HD de inicio en la edad adulta (HD clásica).

Caso Clínico

Se trata de una niña de siete años y seis meses de edad, vecina de la provincia de Limón, en la región caribeña de Costa Rica. La paciente nació de un cuarto embarazo (madre con 4 gestaciones, 3 partos y una pérdida gestacional), el parto fue intradomiciliar sin complicaciones, se clasificó como una recién nacida de término, adecuada para la edad gestacional. No hubo historia de sufrimiento fetal agudo ni

requirió de maniobras de reanimación neonatal o de hospitalización al nacer.

Durante el crecimiento, se documentó un retraso global en el desarrollo psicomotor, en especial en las áreas motora fina y lenguaje. La niña fijó la mirada al nacimiento, sostuvo la cabeza al mes, se sentó sin ayuda a los seis meses, caminó al año y seis meses, sin embargo se caía frecuentemente, presentaba marcha inestable y de base amplia, sus movimientos eran lentos y con tremor de intención en ambas extremidades superiores. Respecto al lenguaje, balbuceó palabras al año, pero aún a sus siete años y medio no formaba frases ni oraciones y no se lograba entender bien lo que decía. No asistió a la escuela, la madre relató que la niña siempre tuvo problemas de aprendizaje y se relacionaba poco con otros niños.

Dentro de los antecedentes personales patológicos destacó la presencia de desnutrición proteico-calórica, así como epilepsia, la cual inició a los siete años, con crisis descritas como tónico-clónicas generalizadas y se estaba tratando con valproato de sodio.

En los antecedentes heredofamiliares resaltó que la madre tuvo tuberculosis pulmonar (TB), recibió tratamiento adecuado y la niña tuvo profilaxis con isoniacida por seis meses, cuando tenía cuatro años y medio de edad. Otros tres familiares de la menor fueron diagnosticados de TB poco antes del ingreso hospitalario de la niña, todos viven en la misma casa. Uno de los casos tuvo TB extrapulmonar.

Por el antecedente anterior, se le realizó una prueba de tuberculina (PPD) a la niña, la cual evidenció un halo de induración de 20 mm, motivo por el cual fue referida al HNN para descartar TB meníngea.

En su arribo al hospital, se describió una niña alerta, hidratada y eupneica, con evidente retraso en el lenguaje. En la exploración neurológica se encontró: pares craneales íntegros, fuerza muscular conservada proximal y distalmente en todas las extremidades, reflejos osteotendinosos normales. El tono muscular estaba aumentado en forma general, sin tremor de intención, pero con disdiadococinesia y dismetría de miembros superiores, predominante en el lado derecho. La marcha la paciente era festinante, con clara bradiquinesia y giros en bloque, con postura en flexión de la cabeza y los puños cerrados.

En la valoración por Neuropediatría, se encuentra el antecedente familiar de HD (Ver Figura 1). El abuelo paterno tuvo diagnóstico clínico de HD a los 39 años, falleció a la edad de 46 años. El padre de la niña, presentó síntomas después de los 20 años y se le realizó diagnóstico molecular de HD en el INISA a los 24 años. La niña tiene dos hermanos, ambos hijos del mismo padre, actualmente asintomáticos, con edades de 10 y 12 años. El tercer embarazo de la madre fue un aborto a los tres meses de gestación sin causa aparente.

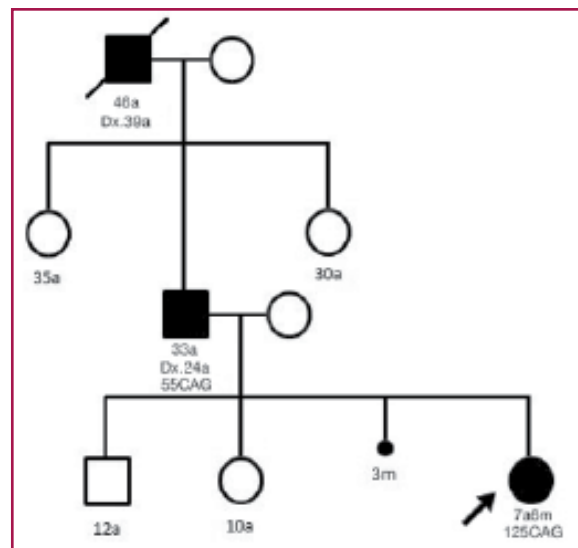


Figura 1. Genealogía del probando. El primer número debajo del símbolo representa la edad de muerte o edad actual del individuo, en años. Para el abuelo y el padre se muestra también la edad del diagnóstico (Dx) de HD. En el padre y en el probando se indica el número de repeticiones CAG. La flecha indica el probando.

Dentro de los estudios complementarios realizados a la paciente, se hizo una punción lumbar que descartó la sospecha de meningitis tuberculosa. Los estudios de reacción en cadena de polimerasa (PCR) por Mycobacterium, tinción de auramina para Mycobacterium y cultivo por BK fueron negativos, tanto en jugo gástrico como en líquido cefalorraquídeo (LCR). El resto de analítica básica no mostró alteraciones. Se descartó por tanto infección pulmonar o extrapulmonar por TB.

La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo mostró atrofia cortico-subcortical, con

ventriculomegalia exvacuo y folias cerebelosas prominentes. El electroencefalograma (EEG) demostró una pobre estructuración del ritmo de base, con presencia de frecuentes paroxismos de punta-onda parieto-temporales derechos (T4-T6) y brotes generalizados de ondas agudas, de mayor amplitud del lado derecho, en montajes referenciales. La resonancia magnética (RM) documentó atrofia difusa cortico-subcortical de cerebelo y ganglios de la base, predominantemente del núcleo caudado y putamen (Ver Figura 2).



Figura 2. RM de la paciente. Se observa atrofia cortico sub-cortical difusa con ventriculomegalia secundaria e importante atrofia de cabeza de núcleos caudados.

Tomando en cuenta los hallazgos clínicos, el antecedente heredofamiliar y los hallazgos en neuroimágenes, se siguieron los criterios propuestos por Nance¹⁵ para establecer un diagnóstico de HD en pacientes con inicio antes de los 10 años. Los criterios incluyen: una historia familiar conocida de HD (a menudo, pero no exclusivamente, el padre) y dos o más de los siguientes criterios: deterioro cognitivo, problemas de comportamiento, rigidez de las extremidades o el tronco, disfunción motora oral (disartria, disfagia, babeo) y convulsiones. Debido a que la niña cumplía con varios de estos criterios, fue referida por neurología pediátrica del HNN al INISA,

para realizar el análisis genético molecular para la HD (análisis de repeticiones CAG en el gen HTT), con el fin de confirmar el diagnóstico clínico.

Se le tomó a la paciente una muestra de sangre periférica de donde se obtuvo el ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir de leucocitos mediante extracción con fenol-cloroformo según los procedimientos usuales.¹⁶ La muestra de ADN de la niña se usó para realizar el diagnóstico molecular de la HD en el INISA.

Para determinar el número de repeticiones CAG, se realizó la PCR específica para la región donde se encuentra la repetición CAG en el gen HTT, usando el protocolo descrito por Liu y colaboradores con algunas modificaciones.¹⁷ Los productos de la PCR fueron extraídos del gel y purificados con el Kit QIAquick Gel Extraction (QIAGEN). Posteriormente, los productos purificados se secuenciaron con el Kit Big Dye V3.1 (AppliedBiosystems) en un secuenciador automático ABI PRISM 377 (AppliedBiosystems). Las secuencias fueron analizadas con el programa 4Peaks (mekentsj.com), con el fin de determinar el número exacto de repeticiones CAG. Además, se realizó una hibridación de Southern Blot de los productos de PCR, mediante metodología ya estandarizada en el laboratorio del INISA.¹⁸

Los análisis moleculares que se hicieron al ADN genómico de la paciente revelaron que la niña presenta un alelo normal de 27 repeticiones y un alelo mutado de aproximadamente 125 repeticiones del trinucleótido CAG en el gen HTT, con lo cual se confirmó el diagnóstico de HD. Según la base de datos que se tiene en el INISA, el padre de la niña tiene un alelo normal de 15 repeticiones CAG y un alelo mutado con aproximadamente 55 repeticiones de la tripleta CAG, lo que comprueba la inestabilidad de estas repeticiones, ya que se observa un incremento significativo en el número de repeticiones CAG (aproximadamente 70 de más) entre una generación y la siguiente. Así se evidenció el fenómeno de la anticipación genética (inicio más temprano y aumento en la gravedad de los síntomas en la descendencia, conforme pasan las generaciones). No se realizaron estudios adicionales una vez confirmado el diagnóstico de HD.

Discusión

La HD es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y grave. Específicamente, la JHD es una condición bastante rara, con una prevalencia de 0.5-1 por cada 100 000. En un metaanálisis reciente se muestra que la proporción de pacientes con JHD en el norte de Europa y América del Norte es de 4.81 % (95% intervalo de confianza), lo que significa que hay aproximadamente unos 5 casos por millón de habitantes. En nuestro país no se cuenta con datos de prevalencia de esta forma de la enfermedad; el caso infantil aquí descrito es el primero confirmado por biología molecular.^{15,19}

La primera descripción de JHD fue realizada por Hoffmann en 1888, quien usó los datos de tres generaciones de pacientes. Él identificó a dos hermanas (quienes heredaron la enfermedad de su madre) con inicio de la enfermedad a los cuatro y 10 años de edad, quienes mostraban rigidez, hipoquinesia y convulsiones.²⁰

Las características clínicas de la JHD (llamada también variante de Westphal) difieren de aquella con inicio en edad adulta. La JHD está dominada por un síndrome hipoquinético-rígido y un curso más rápido, mientras que la HD del adulto (HD clásica) se presenta con un síndrome coreico y una progresión menos severa de las características motoras (principalmente corea) y no motoras.⁶

En adultos, la HD se caracteriza principalmente por corea, cambios de personalidad y demencia. Sin embargo, la corea es muy rara como síntoma de presentación en la primera década de vida. En los adolescentes, los síntomas tienden a ser más parecidos a la HD del adulto, con predominio de corea y alteraciones severas del comportamiento, como manifestaciones iniciales más comunes.²¹

En contraste, en los niños predomina la bradiquinesia, rigidez de las extremidades y el tronco, disfunción orofaríngea como disfagia y disartria, distonía y crisis epilépticas. La JHD incluye además deterioro cognitivo, retraso del habla y el lenguaje, parkinsonismo y mioclonías. Además, los trastornos

o problemas de la conducta son muy comunes y han llevado a diagnósticos erróneos como por ejemplo, déficit de atención con hiperactividad, incluso con una historia familiar conocida de HD.^{13,21-24}

En un estudio de 1980 se observó que la epilepsia se encuentra en alrededor del 90% de los pacientes con inicio de la enfermedad antes de los cinco años, y en un 80% en aquellos con su inicio entre los seis y diez años. Las crisis convulsivas más comúnmente descritas son las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, aunque también se han reportado ausencias atípicas y crisis mioclónicas.^{13,25,26}

Como se puede apreciar, la paciente aquí reportada presenta muchas de las características descritas anteriormente: retraso global en el desarrollo psicomotor, problemas del lenguaje, problemas de aprendizaje, síndrome rígido-aquinético y epilepsia.

En niños se describen tres fases de la enfermedad: una fase inicial de trastorno de conducta, dificultad de aprendizaje, trastorno de la marcha y corea leve; una fase florida con signos de deterioro mental, rigidez, problemas para el lenguaje y convulsiones; y una fase terminal de encamamiento, hipotonía y convulsiones en aumento. La evolución de la enfermedad es más rápida en niños, con una supervivencia media de 8 años desde el diagnóstico.^{27,28}

En un reporte de 12 pacientes con JHD en Iowa, se encontró que había antecedentes heredofamiliares en 100% de los pacientes. La edad media del diagnóstico en los pacientes de JHD fue de 7.9 años, el número de repeticiones estuvo entre 66-130 CAG y la transmisión fue por vía paterna en 8 pacientes (67%). Las manifestaciones iniciales más frecuentes fueron los problemas cognitivos, seguidos por la disfunción orofaríngea, problemas con la habilidad motora fina, la marcha, trastorno conductual y convulsiones. A lo largo de la enfermedad, la corea se documentó en el 58% de los pacientes, un síndrome rígido-aquinético en el 75% y tremor en 25% de los casos.¹³

Como en otros trastornos de trinucleótidos repetidos, en la HD existe una correlación inversa significativa entre el número de repeticiones y la edad de aparición de la enfermedad. La tasa de deterioro

motor, cognitivo y medidas funcionales aumenta cuando se tiene un mayor número de repeticiones CAG.^{29,30}

El factor fundamental que influye la edad de inicio en la HD es el número de repeticiones CAG. Las expansiones entre 40 y 50 repeticiones CAG son vistas con frecuencia en personas en quienes la enfermedad se presenta entre los 30 y 50 años (HD Clásica), mientras que la JHD se manifiesta, por lo general, cuando se sobrepasan las 60 repeticiones.

Aunque la inestabilidad se presenta tanto por herencia materna o paterna, se ha visto que en el 70-80% de los pacientes de JHD, la transmisión es por vía paterna y se asocia con tamaños de repeticiones muy grandes, como en este caso.²¹

El sexo del progenitor transmisor es uno de los elementos más importantes que influyen en la estabilidad de los alelos en la HD. Varios estudios han mostrado que los alelos expandidos son particularmente inestables durante la transmisión a través de la línea germinal masculina, y es más probable que las transmisiones paternas produzcan grandes expansiones causantes de la JHD. Se señala a la gametogénesis como la fuente principal de la inestabilidad, sin embargo, se desconoce el mecanismo molecular exacto que causa grandes expansiones durante la gametogénesis en los varones.³¹

Específicamente para Costa Rica, hay un reporte de un caso clínico de HD infantil, no confirmado a nivel molecular, con historia familiar por línea materna, estudiado en el Hospital San Juan de Dios en el año 1974, época en la cual aún no se había descubierto el gen ni la mutación causante de la HD. Era una niña que a la edad de cinco años inició con movimientos coreicos y episodios convulsivos, además de presentar un importante deterioro mental, anormalidades del lenguaje y atrofia cortical y subcortical.³²

Es extremadamente improbable que la JHD se presente en ausencia de una historia familiar de HD, aunque en ocasiones el niño puede presentar síntomas antes que los padres cuando hay anticipación genética extrema. En ausencia de antecedentes, la historia familiar debe revisarse a profundidad, con un miembro de la familia con conocimientos amplios y detallados.

Ha de tomarse también en cuenta otras posibilidades, como la no paternidad, la adopción, la muerte temprana de un padre con riesgo de 50%, o aparición de síntomas en el niño antes que en los padres. Incluso cuando hay una historia familiar reportada de HD, es importante asegurarse que se ha llevado a cabo la confirmación molecular del diagnóstico en al menos un miembro afectado de la familia, para evitar un diagnóstico incorrecto en el niño con base en suposiciones.²¹

Por otra parte, es importante considerar que varios trastornos genéticos pueden imitar algunos de los síntomas de la HD, incluyendo los síndromes similares o parecidos a la HD (síndromes HD-like) como HDL1, 2, 3, y 4, algunas ataxias espinocerebelosas hereditarias (SCA 1, 2, 3 y 17), atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA), corea acantósica y la neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral (NBIA), entre otros. Asimismo, un número de trastornos metabólicos puede presentarse con distonía y rigidez, aunque estos por lo general se pueden descartar si la historia sugiere un trastorno de herencia dominante.^{21,33,34}

En pacientes en los que se sospeche HD está siempre indicado realizar hemograma completo, pruebas metabólicas, hormona estimulante de la tiroides (TSH), nivel de hormona tiroidea libre (T4L), transferrina, cupremia, cupruria, anticuerpos, antifosfolípidos y antiestreptolisina O (ASO), como un tamizaje mínimo para otras enfermedades con manifestaciones similares, con especial atención a la enfermedad de Wilson, la cual es relativamente frecuente en Costa Rica.

Conclusiones

La HD es una enfermedad neurológica grave, hereditaria y degenerativa, que afecta aproximadamente a uno de cada 10 000 habitantes, en poblaciones caucásicas. No se ha establecido la prevalencia exacta de esta enfermedad en Costa Rica, pero se sabe que es un trastorno raro y aún más rara es la presentación infantil, como la paciente aquí reportada.

En casos sospechosos, es de suma importancia realizar una historia clínica detallada, con especial

énfasis en los antecedentes heredofamiliares. Al ser la HD un trastorno poco frecuente, siempre es importante descartar otras enfermedades que podrían ser el origen de las manifestaciones clínicas.

En general, en un niño o niña con una historia familiar de HD, la presencia de retraso en el desarrollo psicomotor, epilepsia, trastorno del movimiento, disfunción cognitiva o problemas conductuales, debe considerarse una manifestación potencial de HD. Debido a la heterogeneidad clínica y a la falta de familiaridad de los médicos con la HD de inicio en la infancia, el retraso en el diagnóstico en este grupo de edad es mayor que para la variante en adolescentes o adultos.

La tecnología genética ha llevado a la confirmación del diagnóstico, así como a una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, en este momento, no existe cura para la ella y el manejo es solamente sintomático. El abordaje terapéutico incluye medicamentos (ej. Antiepilepticos), terapia ocupacional, terapia del lenguaje y fisioterapia.

Dado que por el momento los tratamientos se dirigen a reducir la sintomatología, mientras no se pueda “curar” la condición de portador de la mutación; el asesoramiento genético adecuado y oportuno es sumamente importante, sobre todo en nuestro país donde el aborto no es una opción legal.

Hacer el diagnóstico oportuno de esta enfermedad es muy importante, para poder hablar sobre el pronóstico al paciente y su familia, así como para procurar suministrarle la mejor calidad de vida ante el curso progresivo e incurable. Se espera que las investigaciones a nivel mundial traigan a la luz nuevas alternativas para tratar esta enfermedad y abran esperanza a las familias que son portadoras de este trastorno.

Agradecimientos

A William Araya Hidalgo y Dayana Vargas Sanabria del INISA por su ayuda técnica. A la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica por la ayuda económica

Contribuciones

Los autores declaran una participación equitativa en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Huntington, G. On chorea. *Med. Surg. Rep.* 1872; 26: 320–321.
2. Fisher E, Hayden M. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population at risk. *Mov Disord* 2014; 29:105–114.
3. Morrison P, Harding-Lester S, Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin Genet* 2011; 80: 281–286.
4. Evans S, Douglas I, Rawlins M et al. Prevalence of adult Huntington’s disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1156–1160.
5. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L et al. The Incidence and Prevalence of Huntington’s Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mov Disorders* 2012; 27(9): 1083-1091.
6. Novak M, Tabrizi S. Huntington’s disease: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol* 2011; 98: 297–323.
7. The 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; 72: 971–983.
8. Huntington disease. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>.
9. Zuccato C, Cattaneo E. Normal Function of Huntingtin. In: Bates GP, Tabrizi SJ, Jones L, editors. *Huntington’s Disease*. Oxford: Oxford University Press; 2014. p.243–273.

10. Wetzel R, Mishra R. Structural Biology: Order, Disorder, and Conformational Flux. In: Bates GP, Tabrizi SJ, Jones L, editors. *Huntington's Disease*. Oxford: Oxford University Press; 2014. p.274-322.
11. Andrew S, Goldberg Y, Kremer B et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet* 1993; 4: 398-403.
12. Lee JM, Ramos EM, Lee J-H et al. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology* 2012; 78: 690-695.
13. Gonzalez-Alegre P, Afifi A. Clinical Characteristics of Childhood-Onset (Juvenile) Huntington Disease: Report of 12 Patients and Review of the Literature. *J Child Neurol* 2006; 21: 223-229.
14. Ross C, Aylward E, Wild E et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 204-216.
15. Nance M. US Huntington Disease Genetic Testing Group. Genetic testing of children at risk for Huntington's disease. *Neurology* 1997; 49: 1048-1053.
16. Potter N, Spector E, Prior T. Technical Standards and Guidelines for Huntington Disease Testing. *Genet Med* 2004; 6: 61-65.
17. Liu Y, Shen Y, Li H et al. Intergeneration CAG expansion in a Wuhan juvenile-onset Huntington disease family. *Neuroscience Bull* 2007; 23(4): 198-202.
18. Morales F, Cuenca P, Brian R et al. Diagnóstico molecular de la distrofia miotónica (DM) en Costa Rica. *Acta Med Costarric* 2001; 43(4): 159-167.
19. Quarrell O, O'Donovan K, Bandmann O et al. The prevalence of juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLOS Curr* 2012; 4: e4f8606b742ef3
20. Hoffmann J. On chronic progressive chorea (Huntington's chorea, hereditary chorea). *Virchows Arch A Pathol Anat*. 1888; 111: 513-548
21. Nance M, Myers R. Juvenile onset Huntington's disease--clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 153-157.
22. Yoon G, Kramer J, Zanko A et al. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurology* 2006; 67: 1265-1267.
23. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arc Neurol* 2007; 64: 813-819.
24. Quarrell O, Nance M, Nopoulos P et al. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2013; 3: 267-276.
25. Brackenridge CJ. Factors influencing dementia and epilepsy in Huntington's disease of early onset. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 305-11.
26. Cloud L, Rosenblatt A, Margolis R et al. Seizures in Juvenile Huntington's Disease: Frequency and Characterization in a Multicenter Cohort. *Mov Disorders* 2012; 27(14): 1797-1800.
27. Huntington disease. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1150165->.
28. Gusella J, Young AB. Molecular Basis of Neurology. In: Conneally M, editor. *Huntington's Disease*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993. p.113-127.
29. Langbehn D, Hayden M, Paulsen J. PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group; CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 397-408.
30. Rosenblatt M, Liang K, Zhou H et al. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology* 2006; 66: 1016-1020.
31. Bates G. The molecular genetics of Huntington disease--a history. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 766-773.
32. Antillón A, Vargas M. Corea de Huntington, Variedad Infantil. *Acta Med Costarric* 1974; 17(3): 199-209.
33. Wild E, Tabrizi S. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 681-687.
34. Govert F, Schneider S. Huntington's disease and Huntington's disease-like syndromes: an overview. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 420-427.