

# Enfermedad de Huntington: conocimiento actual y direcciones futuras

Morales Eileeng<sup>1</sup> | Herrera Camila<sup>1</sup> | Montaña Ledys<sup>1</sup> | Martínez Karin<sup>1</sup> | Meza María<sup>1</sup>  
Del Villar Natalia<sup>1</sup> | Mendoza Xilene<sup>2</sup> | Rodríguez Alexander<sup>2,3</sup>

1. Estudiante de medicina, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia.
2. Asesor de investigación, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia.
3. Profesor asistente, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

## Correspondencia

Alexander Rodríguez Sanjuán.  
Universidad del Norte, Km 5 Antigua Vía a Pto. Colombia, Barranquilla - Atlántico, Colombia.

✉ [alexandersanjuan@uninorte.edu.co](mailto:alexandersanjuan@uninorte.edu.co)

## Resumen

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.

**Palabras clave:** edad de inicio, enfermedad de Huntington, proteína Htt, polimorfismo.

## Introducción

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).<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> El gen Htt (IT-15), ubicado en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), presenta una expansión de CAG cerca del extremo 5' en el exón 1, que codifica la glutamina (Gln o Q).

En la EH, se ha informado la presencia de una larga cola de poliglutamina (poly Q) a partir del residuo 17.<sup>3</sup> Migliore et al. han reportado que la longitud normal de las repeticiones de CAG está por debajo de 35 tripletes; más de 36 tripletes se asocian con la aparición de la EH. Sin embargo, la presencia de un alelo de longitud intermedia (36-39) sería suficiente para causar EH en edades avanzadas.<sup>4</sup> La repetición anormal de CAG en el gen IT-15 es el factor desencadenante de la neurodegeneración y disfunción cerebral en la EH,<sup>5</sup> y es el factor de riesgo más significativo para su progresión, especialmente en el deterioro de los síntomas motores y cognitivos.



“2022 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.”

Asimismo, Chao et al.<sup>6</sup> identificaron otros dos factores de riesgo en la EH: la inestabilidad del triplete y los modificadores genéticos. Varios estudios muestran que la edad de inicio (AO, por sus siglas en inglés) en la EH es diferente entre las familias y los individuos que tienen una longitud de repeticiones de CAG idéntica. Las repeticiones de CAG informadas varían de 40 a 100 unidades, y la AO suele estar entre 20 y 50 años.<sup>2</sup> La coexistencia de modificadores genéticos y ambientales contribuiría a estas diferencias en la población.<sup>4</sup>

### Impacto global en la salud de la EH

A pesar de los grandes avances en la comprensión de la enfermedad, desde su descubrimiento hasta la actualidad (Tabla 1), 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.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup>

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)<sup>8</sup> 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.<sup>10</sup> 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,<sup>11</sup> lo que podría significar que Juan de Acosta, Colombia, es una de las poblaciones con mayor densidad de casos de EH a escala mundial.<sup>12</sup>

**Tabla 1.** Línea de tiempo de las principales contribuciones a la investigación de la enfermedad de Huntington desde su descubrimiento hasta la actualidad.

Año	Referencia	Contribución
1872	(73)	La EH es una enfermedad del sistema nervioso, caracterizada por movimientos involuntarios de los músculos que afectan a las extremidades superiores e inferiores.
1995	(32)	Se identificaron alelos de diferentes pb en la secuencia trinucleotídica CCG; el alelo de 176 pb es el más prevalente en la EH.
2000	(74)	Se demostró que la expresión anormal de poliQ en el extremo N-terminal de la proteína Htt está asociada con déficits neuropatológicos y comportamentales, así como con la progresión de la EH.
2001	(75)	La proteína huntingtina tiene 35 fragmentos de glutamina en su extremo N-terminal, cuando muta puede presentar más de 38 fragmentos en agregados que causan la muerte neuronal por apoptosis.
2002	(76)	Se encontró una disminución heterogénea en la cinta cortical en pacientes con EH. Esta disminución estaba presente en pacientes en diferentes etapas clínicas y parece provenir de regiones corticales posteriores a las anteriores.
2003	(77)	Las principales características de la EH son alteraciones motoras, psiquiátricas y cognitivas. A medida que la enfermedad progresa, se producen una variedad de trastornos visuales, de atención, concentración, lenguaje y memoria.
2004	(78)	Se propone el uso del fármaco olanzapina en la EH para reducir los síntomas motores y psiquiátricos.
2005	(79)	El número de repeticiones de CAG en personas con EH y sus familiares se muestra mediante un diagnóstico molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la electroforesis en geles de agarosa y poliacrilamida para brindar asesoramiento genético en una cadena.
2006	(30)	Se identificó que, además de la repetición de CAG en la EH, existe una repetición polimórfica de CCG que puede interferir con el diagnóstico basado en PCR.
2007	(80)	Las manifestaciones psiquiátricas como depresión, manía, trastornos psicóticos, insomnio y trastornos sexuales son parte de la EH debido a los problemas que surgen de los cambios neuropatológicos corticales.
2008	(47)	Algunos pacientes con EH presentan trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Se sugiere una asociación con una discapacidad a nivel del núcleo ventromedial caudal y circuitos neurales relacionados. Se necesitan pruebas adicionales para determinar los mecanismos neurobiológicos de estos trastornos. Aunque algunos medicamentos se han asociado con síntomas específicos, no se ha desarrollado una estrategia de tratamiento específica.
2009	(81)	Se identificó una disminución glucolítica en el cuerpo estriado mediante PET-FDG en pacientes con EH que presentan síntomas motores y deterioro cognitivo avanzado relacionado con la demencia.
2010	(13)	La fisiopatología de la EH se caracteriza por una degeneración del núcleo caudado y pérdida celular en el globo pálido, núcleo subtalámico, núcleo accumbens, cerebelo y parte de la corteza, donde se degeneran las neuronas piramidales de las capas III, V y VI.
2012	(82)	Se muestra que la infusión transitoria de oligonucleótidos antisentido (ASO) en el líquido cefalorraquídeo retrasa la progresión de la enfermedad en ratones con EH.
2013	(83)	Se exploran evidencias sinápticas, disfunción axonal y distrofia neurítica que provienen de la muerte neuronal en pacientes con EH.
2014	(84)	Se sugiere el uso de medicamentos (tetrabenazina, olanzapina y aripiprazol) para reducir la producción de dopamina.
2015	(85)	Se proponen nuevas terapias para tratar la EH, como el trasplante neural de tejido fetal, la interferencia de ARN (ARNi) y los inhibidores de la transglutaminasa (Tgasei).
2016	(86)	Se encontró que las enfermedades vasculares están indirectamente relacionadas con la EH debido a factores que influyen en la hiperfunción simpática del sistema nervioso autónomo.
	(87)	Se demostró que la condición de retraso y la reducción de los potenciales evocados somatosensoriales no están relacionadas con la percepción consciente retrasada de estímulos sensoriales.
2017	(6)	Se identificó que la transmisión materna y paterna puede llevar a expansiones o contracciones de las repeticiones de CAG, pero hay una mayor prevalencia en el lado paterno debido a mayores expansiones.
	(69)	Se describen los métodos de obtención de células madre neurales (CMN) para el tratamiento de la EH mediante trasplante y la diferenciación de neuronas espinales GABAérgicas medianas.
2018	(88)	Se identificó que el efecto de la EH es mayor en el hemisferio izquierdo debido a la atrofia estriatal.
	(65)	Se identificó que el ASO IONIS-HITRx fue capaz de disminuir los niveles de proteína Htt anormal y también se asoció con una buena tolerancia a la dosis sin efectos adversos relevantes.
2019	(30)	Se identificó que la mutación del gen FOXP2 está asociada con anomalías morfológicas y funcionales en ambos hemisferios cerebrales, involucrando los núcleos centrales.
		Se identificó en un ensayo clínico de fase II de 26 semanas que PBT2 mejora la cognición en pacientes con EH.
2020	(60)	It was identified in a 26-week phase II clinical trial that PBT2 improves cognition in HD patients.

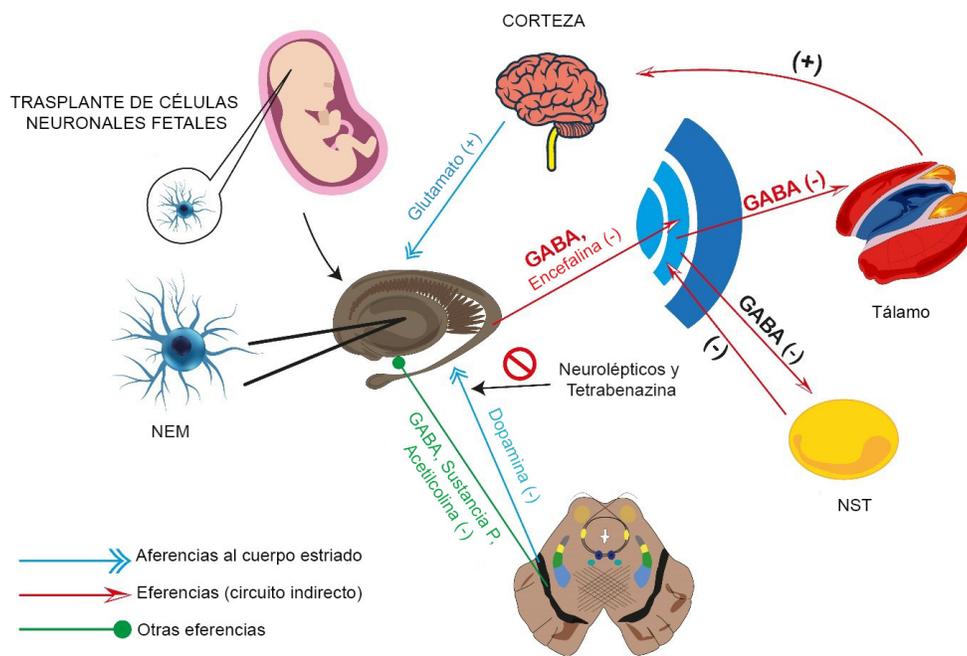
La falta de investigación científica en las poblaciones latinoamericanas posiblemente se relaciona con la negligencia social y la desinformación entre los habitantes debido a la disponibilidad limitada de estudios sobre EH. La intervención gubernamental en el tratamiento de los pacientes con EH en estas 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.

**Patogénesis de la EH**

La EH se caracteriza por una degeneración del núcleo caudado, con pérdida celular que involucra el globo pálido, el núcleo subtalámico (NST), el núcleo accumbens, el cerebelo y las neuronas piramidales en las capas III, V y VI de la corteza cerebral.<sup>13</sup> Como se ilustra en la **Figura 1**, las neuronas espinosas medianas (NEM), que representan el 95% de las neuronas estriatales totales, son más propensas a la neurodegeneración<sup>14</sup> y ejercen una función inhibitoria GABAérgica en los núcleos del tálamo,

inhibiendo el movimiento como consecuencia de la incapacidad para excitar la corteza motora.<sup>15</sup> Una vez que el cuerpo estriado recibe aferencias glutamatérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas, envía eferencias a través de dos vías de control, una inhibitoria directa (estriato-nigral) y la otra excitatoria directa (estriato-pálido). La alteración en la activación de ambos circuitos conduciría a la aparición de bradicinesia o hiperkinesia.<sup>16</sup>

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 NST 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 EH<sup>17</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1.** Cambios fisiopatológicos y posibles blancos terapéuticos. En la EH, hay una alteración en el circuito indirecto de los ganglios basales, con degeneración de las neuronas espinosas medianas (NEM) del cuerpo estriado, que normalmente envían señales inhibitorias GABAérgicas y encefalinérgicas al núcleo globo pálido externo (GPe). El GPe ligeramente inhibido aumenta sus señales inhibitorias hacia el núcleo subtalámico (NST), que luego potencia sus señales inhibitorias hacia el núcleo globo pálido interno (GPi). Como consecuencia, el GPi reduce sus señales inhibitorias hacia el tálamo, lo que a su vez resulta en el aumento de las señales excitatorias hacia la corteza cerebral. Este mecanismo explica la hiperkinesia y los movimientos coreicos presentes en la EH. Los blancos terapéuticos actuales en el manejo de la EH incluyen el bloqueo de los receptores de dopamina mediante los neuroleptícos y la inhibición del transporte de las monoaminas vesiculares 2 (VMAT2) a través de la tetrabenazina, con el fin de disminuir la producción de dopamina, serotonina y noradrenalina. El trasplante de células neuronales fetales constituirá una opción de tratamiento quirúrgico en el futuro.

### Asociación polimórfica 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).<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup>

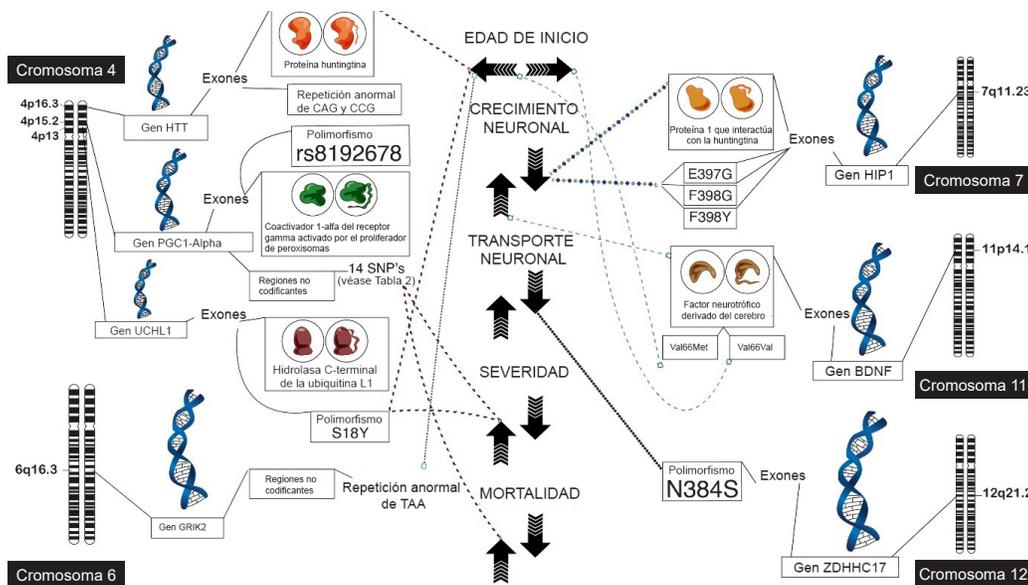
Además de las repeticiones de CAG, se ha sugerido que los factores ambientales jugarían un papel importante en la AO de la EH. Tanaka et al. identificaron que después de la suplementación oral con trehalosa al 2%, un disacárido presente en diferentes alimentos, se observó un efecto protector en modelos murinos, que reducía la atrofia cerebral y la dilatación ventricular ( $p = 0.008$ ).<sup>20</sup>

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.<sup>21</sup> 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.<sup>22</sup>

Por otro lado, se han observado mejoras a corto plazo con la rehabilitación física, cognitiva y ocupacional combinada, que incluye una variedad de actividades como programas de ejercicio y juegos de video basados en la coordinación. No hay suficiente evidencia para asociar la evolución clínica a traumatismos craneales, hospitalizaciones, adherencia a la dieta mediterránea, suplementación con coenzima Q10 y consumo de alcohol. Sin embargo, algunos factores dietéticos como la ingesta de leche y el consumo de café (2 tazas al día) se han asociado con un inicio más temprano.<sup>22</sup>

En cuanto a los principales factores de riesgo, se han identificado diferentes polimorfismos en regiones exónicas y no codificantes (Tabla 2), que, asociados con la expresión de mHtt, generan un efecto perjudicial en la enfermedad (Figura 2).



**Figura 2.** Asociación entre los polimorfismos identificados hasta la fecha y las principales características clínicas en la progresión de la EH. 4p 16.3 (HTT): repeticiones de CAG (exón 1) y CCG (codón 2642), asociadas con retraso en la edad de inicio. 4p 15.2 (PGC1-ALPHA): rs2970865, rs2970866, rs4383605, rs2946386, rs2970869, rs17576121, rs2970870, rs7695542, rs2970873, rs2946385, rs12374310, rs7665116, rs2970855, rs2970848 y rs8192678, en regiones codificantes y no codificantes, asociadas con mayor gravedad de los síntomas y mortalidad. 4p13 (UCHL1): rs5030732 (S18Y), en el exón 3, que se ha asociado con retraso en la edad de inicio y mayor gravedad de los síntomas. 6q 16.3 (GRIK2): repeticiones de TAA, asociadas con retraso en la edad de inicio. 7q 11.23 (HIP1): polimorfismos asociados con muerte neuronal. 11p 14.1 (BDNF): rs6265 (exón 2), con dos variantes fenotípicas asociadas con retraso (Val66Met) y aumento (Val66Val) de la edad de inicio. 12q 21.2 (ZDHHC17): N384S en el exón 11, que se asocia con disminución del transporte neuronal.

**Tabla 2.** Genes y variantes polimórficas asociadas con la enfermedad de Huntington.

	Polimorfismos identificados	Tipo	Cromosoma	Gen / Región	Efecto
(23) (25)	rs5030732	SNP	4	UCHL1 / Exón 3	-Fenotipo con una sustitución de serina por tirosina en la posición 18 de la proteína (ser18Tyr) -Reduce la edad de inicio
(23)	E397G F398G F398Y	SNP	7	HIP1 / Exónico	— Muerte neuronal
	N384S		12	ZDHC17 / Exón 11	— Alteración del transporte neuronal
	V66M rs6265		11	BDNF / Posición 196 del exón 2	
(26)	rs2970865	SNP	4	PGC1-alpha / Región promotora	-Edad de inicio -Patogénesis de la EH
	rs2970866				
	rs4383605				
	rs2946386				
	rs2970869				
	rs17576121				
	rs2970870				
	rs7695542				
	rs2970873	SNP	4	PGC1-alpha / Intrón 1	
	rs2946385	SNP	4	PGC1-alpha / Intrón 2	
	rs12374310	SNP	4		
	rs7665116*	SNP	4		
	rs2970855	SNP	4	PGC1-alpha / Intrón 5	
rs2970848	SNP	4	PGC1-alpha / Intrón 7		
rs8192678	SNP	4	PGC1-alpha / Exón 8		
(31)	Secuencia polimórfica CAG	Repetición polimórfica de trinucleótidos	4	HTT / Exón 1	-Modifica la secuencia de Htt -Reduce la edad de inicio
(19)	Secuencia polimórfica CCG			HTT / Exónico Codón 2642	
(89)	Secuencia polimórfica TAA		6	GRIK2 (GLuR6) / Región 3' no codificante. Alelo de 155 pb	- Reduce la edad de inicio
(27)	rs1232027	SNP	5	Intrónico (Locus 5q14.1)	-Edad de inicio -Progresión de la EH
	rs557874766			Exónico (Locus 5q14.1)	
	rs10611148		15	Intrónico (Locus 15q13.3)	

\*Mayor significancia estadística entre los SNP reportados,  $p = 0,012$

Dado que la Htt está presente en regiones que permiten su interacción con otras proteínas, como la proteína 1 o la proteína 2 (HIP-1, HIP-2), la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, la calmodulina y la Htt asociada con la proteína 1 (HAP-1),<sup>16</sup> los polimorfismos correspondientes a los genes de estas proteínas también se asocian con el pronóstico y otros aspectos de la EH. Existe evidencia de que algunos polimorfismos en las regiones intrónicas de HIP1 se correlacionan con un aumento en la muerte neuronal.<sup>23</sup>

En un estudio realizado en 946 sujetos caucásicos con EH, Metzger et al. confirmaron que la variación alélica en S18Y es responsable del 1.1% de las variaciones en relación con la AO, mientras que el alelo Y se asocia con casos de menor edad. Esta asociación había sido reportada previamente por Naze et al., quienes identificaron un efecto protector del polimorfismo S18Y en el gen de la ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1 (UCHL1), que retrasaba la AO, así como en el alelo Y, aunque en menor medida.<sup>24</sup> Aunque la evidencia muestra que el efecto protector de estos polimorfismos es débil, esto representa una base importante para el desarrollo de un posible objetivo terapéutico.<sup>25</sup>

El estudio realizado por Taherzadeh-Fard et al. identificó en una cohorte de 400 pacientes en Bochum, Alemania, polimorfismos en el gen del coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ), lo que indica la inhibición de la función de PGC-1 $\alpha$  por la mHtt. En estos casos, la pérdida del control transcripcional y la disfunción mitocondrial estarían relacionadas con la patogénesis de la EH.<sup>26</sup> Se identificaron un total de 15 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen PGC-1 $\alpha$  (PPAEGC1A), 8 en la región promotora (rs2970865, rs2970866, rs4383605, rs2946386, rs2970869, rs17576121, rs2970870, rs7695542), 1 en el intrón 1 (rs2970873), 3 en el intrón 2 (rs2946385, rs12374310, rs7665116), 1 en el intrón 5 (rs2970855), 1 en el intrón 7 (rs2970848) y 1 en el exón 8 (rs8192678)<sup>26</sup> (Tabla 2).

Hensman et al. realizaron un metaanálisis que correlacionó el deterioro motor, cognitivo e imaginológico en dos cohortes: TRACK-HD y REGISTRY ( $r = 0.674$ ). El análisis GWAS fue significativo ( $p = 1.12 \times 10^{-10}$ ) para tres genes ubicados en el cromosoma 5: MSH3, DHFR y MTRNR2L2, que se asociaron con la progresión de la enfermedad. Se informó una asociación altamente significativa con el SNP rs557874766, después de ajustar la AO ( $p = 1.58 \times 10^{-8}$ ). Este SNP representa la variante Pro67Ala en la proteína MSH3 y se asocia con una reducción en la tasa de cambio en la Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS, por sus siglas en inglés).

Entre los polimorfismos incluidos, rs1232027 presentó la mayor significación estadística en su asociación ( $p = 1.12 \times 10^{-10}$ ). La lista de SNP reportados en este metaanálisis es extensa, y todos ellos se asociaron con la progresión de la enfermedad, como rs10611148, rs73786719, rs3889139, rs114688092 y rs79029191, entre otros.<sup>27</sup>

Otros marcadores polimórficos estudiados incluyen GRIK2, TBP, BDNF y ZDHHC17, aunque no todos muestran influencia en la AO.<sup>23</sup> Las repeticiones TAA en el gen GRIK2 (también llamado GLuR6) no muestran un efecto modificador en la AO en pacientes con EH.<sup>28</sup> Metzger et al. encontraron que la proteína codificada por el gen TBP forma agregados insolubles en células neuronales en sujetos con la enfermedad, pero no se asocia con la AO ni actúa como un modificador genético. Del mismo modo, el polimorfismo N384S identificado en el gen ZDHHC17 produce alteraciones en el transporte neuronal debido a su interacción con la mHtt.<sup>23</sup>

Se identificó otro polimorfismo (V66M) en el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que codifica un factor de crecimiento para las células neuronales del estriado, y que lleva a la sustitución de valina por metionina en la posición 66 de la proteína BDNF (Val66Met). La transcripción de la proteína BDNF está regulada por la Htt, por lo que la mHtt no solo disminuye la producción de BDNF, sino también su transporte.<sup>23</sup> Aunque aún se desconoce el mecanismo por el cual el polimorfismo V66M ejerce un efecto sobre la enfermedad al interactuar con la Htt, se considera que los pacientes con fenotipos Val66Met presentarían una AO retrasada, especialmente cuando hay repeticiones de CAG de 42 a 49, mientras que aquellos con fenotipos Val66Val presentarían una AO más temprana. Sin embargo, la evidencia disponible no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos de BDNF ni la frecuencia de alelos entre pacientes con EH y controles.<sup>29</sup>

Además, se ha identificado que las mutaciones en el gen FOXP2, que codifica un represor transcripcional necesario para la organización de los circuitos cortico-talámico-estriatales, generan anomalías estructurales y morfológicas en ambos hemisferios cerebrales, incluidos los ganglios basales. Esto se ha relacionado directamente con dificultades receptivas y expresivas en los pacientes como resultado de la acumulación de isoformas de proteínas en el citoplasma celular que generan alteraciones fenotípicas asociadas con el correcto desarrollo del lenguaje, como alteraciones en el léxico y su comprensión, así como una capacidad inferior para la recuperación de información.<sup>30</sup>

Investigaciones llevadas a cabo en la población de Juan de Acosta, Colombia<sup>31</sup> informaron que podría haber más de un origen de la EH. En este estudio, no solo se encontraron repeticiones de CAG en el extremo 5' del gen, sino que también se identificó una secuencia polimórfica en el triplete CCG con más de ocho repeticiones. Esta es otra variación que altera la secuencia del Htt, lo que sugiere la existencia de dos haplotipos de CAG-CCG como origen de las mutaciones en la EH. El triplete CCG, adyacente a la región CAG, es una región polimórfica con repeticiones en el extremo 3' que varían entre 6 y 10.<sup>31</sup> Asimismo, se reportaron 5 variaciones alélicas en la región CCG, incluyendo 170, 176, 179, 182 y 185 pares de bases (pb); el alelo de 176 pb es el más frecuente en pacientes con EH, lo que podría interferir con el diagnóstico basado en PCR.<sup>32</sup>

### **Evolución clínica y diagnóstico 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.<sup>32</sup>

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,<sup>33</sup> además de disartria y disfagia con riesgo de broncoaspiración,<sup>34</sup> 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.<sup>33</sup>

### **Síntomas neuropsiquiátricos**

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.<sup>35</sup>

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.<sup>35</sup> 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.<sup>36</sup>

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.<sup>37</sup> 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.<sup>38</sup>

### **Síntomas 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.<sup>38</sup> La corea prevalece como el síntoma cardinal de esta patología que establece el diagnóstico diferencial,<sup>39</sup> y se define como movimientos excesivos, involuntarios y de corta duración, que son semi-intencionales.<sup>40</sup> La 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.<sup>41</sup>

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 de la corea.<sup>42</sup> 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).<sup>40</sup>

Los fenotipos motores en la EH se clasifican en tres categorías principales según los 31 ítems motores de la UHDRS, mediante el cálculo de una puntuación media de corea y una puntuación media de parkinsonismo que van de 0 a 4 puntos, y un cálculo adicional del índice parkinsonismo/

corea (índice P/C):<sup>43</sup> fenotipo dominante de corea (C-HD), fenotipo dominante de parkinsonismo (P-HD) y fenotipo motor mixto (M-HD). Estos fenotipos se asocian con diferentes trastornos neuropsiquiátricos y alteraciones cognitivas de tal manera que los pacientes con P-HD muestran un incremento en la frecuencia y gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos, así como un mayor deterioro cognitivo en comparación con C-HD, mientras que el fenotipo C-HD muestra puntajes más bajos de apatía y depresión que los fenotipos M-HD y P-HD y un mejor rendimiento en todas las funciones cognitivas en comparación con M-HD y P-HD.<sup>43</sup>

### Diagnóstico 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.<sup>44</sup> Algunos estudios revelan una disminución en la actividad metabólica de los ganglios basales, incluyendo el núcleo lenticular y caudado, a través de la PET.<sup>45</sup> 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.<sup>46</sup>

Estudios de imagen funcional y estructural han determinado que los pacientes con EH presentan hipometabolismo frontal y estriatal junto con hipermetabolismo talámico.<sup>47</sup> El uso de la PET SCAN puede confirmar la disminución de los marcadores neurotransmisores en el inicio temprano de la EH en el estriado.<sup>48</sup> 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.<sup>47</sup>

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.<sup>39</sup>

El análisis de ADN se puede realizar en sangre periférica u otros tejidos, en busca de repeticiones de CAG en el cromosoma 4.<sup>49</sup> 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.<sup>50</sup>

### Enfoque terapéutico para EH

El manejo de los trastornos motores incluye terapia farmacológica, quirúrgica y física. Los fármacos más utilizados son los bloqueadores de los receptores de dopamina (neurolepticos) como tiaprida, pimozida, risperidona y flufenazina. Estos tratamientos son beneficiosos para tratar la corea debido a su efecto supresor del movimiento. El uso prolongado de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de eventos adversos y empeorar otros signos de la enfermedad, como distonía y rigidez muscular. Además, la tetrabenazina, aprobada por la FDA en 2008 y que actualmente se considera la primera opción de tratamiento, es más efectiva en el manejo de la corea.<sup>51</sup> Este medicamento produce el agotamiento presináptico de la dopamina, serotonina y noradrenalina en el cerebro, alterando las señales eferentes que controlan el movimiento mediante la inhibición reversible del transportador de monoaminas vesiculares 2 (VMAT2).<sup>52</sup>

La deutetribenazina, un nuevo inhibidor de VMAT2, fue aprobada por la FDA en 2017 y es el segundo fármaco utilizado para tratar la corea.<sup>53</sup> Según los resultados informados por el estudio First-HD, se concluyó que este medicamento mejora significativamente la corea y tiene una mejor tolerabilidad para los pacientes.<sup>54</sup>

La deutetribenazina difiere de la tetrabenazina al ser una molécula con 6 átomos de deuterio en lugar de 6 átomos de hidrógeno en posiciones específicas.<sup>53</sup> Estas características confieren ciertas ventajas al uso de este medicamento: el deuterio (un isótopo del hidrógeno) atenúa el metabolismo de los fármacos y, a su vez, prolonga la vida media, incluso con una dosis menor que la administrada con tetrabenazina.<sup>55</sup> Estas diferencias en las propiedades farmacocinéticas de la deutetribenazina mejoran el factor riesgo-beneficio para el paciente, proporcionando una disminución significativa en la posibilidad de desarrollar efectos adversos como agitación, acatisia, ansiedad, depresión, somnolencia, fatiga, insomnio y parkinsonismo.<sup>54</sup> Clonazepam, levetiracetam y amantadina son otros fármacos útiles en el tratamiento de la corea. Sin embargo, su uso es limitado debido a sus reacciones adversas.<sup>56,57</sup>

El esquema farmacológico para tratar los trastornos psiquiátricos variará según el cuadro clínico. Los posibles tratamientos incluyen antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo. Los antidepresivos como sertralina, citalopram y fluoxetina también pueden contribuir al control del trastorno obsesivo-compulsivo.<sup>58</sup>

Por otro lado, los antipsicóticos más comúnmente utilizados incluyen risperidona, quetiapina y olanzapina. El objetivo del tratamiento antipsicótico es inhibir la agitación y los estallidos violentos, entre otros síntomas resultantes de trastornos del estado de ánimo o psicosis.<sup>59</sup> Estos fármacos deben usarse con precaución porque pueden desencadenar diferentes trastornos del movimiento. Asimismo, el uso de estabilizadores del estado de ánimo como carbamazepina, valproato y lamotrigina es útil para el manejo de las variaciones emocionales asociadas con el trastorno bipolar.<sup>60</sup>

Uno de los medicamentos experimentales en estudio es una molécula de chaperona que interrumpe la interacción entre metales biológicos (principalmente cobre) y proteínas anormales expresadas en el cerebro, evitando así la neurodegeneración cerebral. Algunos estudios sugieren que la agregación de Httm podría deberse a la interacción con metales (como cobre y hierro). El PBT2 es un fármaco de 8-hidroxiquinolina que quelata metales, reduciendo así los metales a niveles no patogénicos.<sup>52</sup> Existen evidencias de que el PBT2 mejora la cognición en pacientes con EH; esto se observó en un ensayo clínico de fase II de 26 semanas en 106 pacientes, y también se ha estudiado en animales, específicamente en ratones con EH, en los cuales se mostraron mejoras en el control motor.<sup>61</sup>

Los anticuerpos monoclonales son otra opción de tratamiento en estudio para la EH. VX15/2503, un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado contra la proteína 4D semaforina (SEMA4D), fue desarrollado por la compañía Vaccinex para reducir la velocidad y prevenir la neurodegeneración en pacientes con EH.<sup>62</sup> SEMA4D es una molécula de señalización que regula la mayoría de los procesos centrales de neuroinflamación y neurodegeneración, incluyendo la activación de células gliales, el colapso de conos de crecimiento neuronal y la apoptosis de precursores neuronales. Al bloquear la actividad de SEMA4D, VX15/2503 previene la activación de microglía y astrocitos, células que, en una activación crónica, contribuyen a los procesos neurodegenerativos. Además, VX15/2503 permite la diferenciación y formación de oligodendrocitos, células con un alto potencial para la remielinización de células nerviosas dañadas.<sup>63</sup> Los oligonucleótidos antisentido (ASOs) son moléculas

sintéticas de ADN de cadena sencilla que, al ingresar a una célula a través de la administración parenteral, se unen al pre-ARNm en el núcleo y conducen a su degradación mediante la acción de la ribonucleasa H (RNasa H). En la EH, el ASO se une al ARNm de Htt, silenciando o bloqueando la producción de proteínas tóxicas.<sup>64</sup>

IONIS-HTTRx, una secuencia sintética de 20 nucleótidos, es un tratamiento con ASO para la EH desarrollado por Ionis Pharmaceuticals,<sup>64</sup> que realizó un ensayo clínico de fase 1/2 (NCT02519036) a finales de 2017. El estudio involucró a 46 pacientes en nueve centros de Gran Bretaña, Alemania y Canadá, que fueron asignados al azar para recibir IONIS-HTTRx en dosis crecientes o placebo a través de su canal espinal. El estudio examinó la farmacocinética y farmacodinámica de IONIS-HTTRx. Los resultados mostraron que IONIS-HTTRx fue capaz de disminuir los niveles de proteína Htt anormal en pacientes en etapa temprana, con buena tolerancia a la dosis y sin efectos adversos rápidos. Un hallazgo clave fue que al aumentar la dosis de IONIS-HTTRx, los niveles de proteína Httm disminuyeron en el líquido cefalorraquídeo.<sup>65</sup>

Como opciones de tratamiento quirúrgico, se han estudiado la pallidotomía y la estimulación cerebral profunda sin obtener resultados concluyentes.<sup>37</sup> Actualmente, una estrategia bajo investigación activa es el trasplante de neuronas fetales en el cuerpo estriado. Varios ensayos clínicos recientes, aunque aún en el marco de estudios piloto, son los primeros intentos de un tratamiento modificante en la EH. La base de esta estrategia se basa en el concepto de plasticidad neuronal, según el cual las neuronas modifican sus estructuras y conexiones a lo largo de su vida para abordar las necesidades fisiológicas. En general, los datos indican que los procesos de los progenitores estriales humanos implantados se expanden hacia el cuerpo estriado lesionado y se proyectan a las regiones objetivo estriales.<sup>66</sup>

Lo anterior implica que es posible remediar la pérdida celular en un circuito neuronal proporcionando neuronas fenotípicamente similares a las perdidas. El trasplante intraestriaral de neuroblastos fetales provoca la reconstrucción de circuitos neuronales en ratones con EH, reportando una mejora clínica en la corea y bradicinesia posteriores a la inyección, lo que puede ser una estrategia terapéutica efectiva para tratar a pacientes con EH en el futuro.<sup>67</sup> Este efecto también está relacionado con la liberación de BDNF estimulada por el injerto, que genera crecimiento y diferenciación celular. Al menos 5 ensayos clínicos implementaron el mismo protocolo de seguimiento (CAPIT-HD), mostrando resultados variables, obteniendo en

algunos casos mejoras clínicas sostenidas hasta seis años después del trasplante en comparación con pacientes no trasplantados, mientras que en otros casos no se observaron diferencias significativas en comparación con los controles.<sup>68</sup>

El uso de células madre pluripotentes (CPM) como fuente celular sustitutiva podría constituir una alternativa al uso de células de tejido fetal, debido a su capacidad para diferenciarse en las 3 capas germinales primarias y dividirse indefinidamente sin transformarse, lo que ofrece un suministro ilimitado de material de partida. Las células para este propósito se pueden obtener de los propios pacientes con EH, por lo tanto, contendrán la elongación de CAG en el gen Htt, así como la corrección genética previa requerida para generar células con un número normal de repeticiones de CAG a partir de ellas. Las repeticiones palindrómicas cortas y agrupadas regularmente (CRISPR) es una técnica reciente que permite realizar estas correcciones.<sup>69</sup>

Las estrategias no farmacológicas se utilizan actualmente como terapia complementaria para el cuidado integral del paciente con EH. Entre ellas, se aplica fisioterapia para mantener la movilidad el mayor tiempo posible y minimizar el riesgo de caídas.<sup>70</sup> La psicoterapia tiene como objetivo abordar los problemas de comportamiento, contribuye al desarrollo de estrategias de afrontamiento y ayuda a establecer una comunicación efectiva entre los miembros de la familia.<sup>71</sup> También se realiza terapia del habla para manejar las alteraciones del habla y las dificultades para comer/tragar, e instruir a los pacientes en el uso de dispositivos de comunicación.<sup>60,72</sup>

## Conclusiones

A pesar de que numerosas publicaciones han contribuido a la comprensión de la enfermedad de Huntington (EH) y a la identificación de polimorfismos asociados con características de la enfermedad, aún existe una falta de conocimiento sobre el efecto de las variaciones genéticas en otros aspectos relevantes de la evolución clínica, incluyendo la gravedad de los síntomas. Además, un mejor entendimiento de esto permitiría identificar posibles blancos terapéuticos, ya que actualmente no existe una cura para la enfermedad y los enfoques terapéuticos se centran en el control de los síntomas motores y psiquiátricos. En la actualidad, se están explorando nuevas opciones terapéuticas, como el uso de opciones quirúrgicas como los trasplantes de células neurales fetales en el cuerpo estriado. Sin embargo, los oligonucleótidos antisentido como terapia dirigida para bloquear la síntesis de la proteína mHtt, así como los anticuerpos monoclonales,

han demostrado reducir y prevenir la neurodegeneración, y representan opciones prometedoras en el desarrollo de la enfermedad.

## Referencias

1. Scahill RI, Zeun P, Osborne-Crowley K, Johnson EB, Gregory S, Parker C, et al. Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol.* 2020; 19(6):502–12. doi:10.1016/S1474-4422(20)30143-5
2. Fernández M. Papel de GSK-3 y Tau en la enfermedad de Huntington. Universidad Autónoma de Madrid; 2015.
3. Owens GE. Biochemical and biophysical characterization of Huntingtin [Doctoral dissertation]. California Institute of Technology; 2016.
4. Migliore S, Jankovic J, Squitieri F. Genetic counseling in Huntington's disease: Potential new challenges on horizon? *Front Neurol.* 2019; 10:1–6. doi:10.3389/fneur.2019.00453
5. Massey TH, Jones L. The central role of DNA damage and repair in CAG repeat diseases. *DMM Dis Model Mech.* 2018; 11(1). doi:10.1242/dmm.031930
6. Chao T-K, Hu J, Pringsheim T. Risk factors for the onset and progression of Huntington's disease. *Neurotoxicology [Internet].* 2017;61:79–99. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X17300165>. doi:10.1016/j.neuro.2017.01.005
7. Castilhos R, Augustin M, Santos J, Perandones C, Saraiva-Pereira M, Jardim L. Genetic aspects of Huntington's disease in Latin America. A systematic review on Behalf of Rede Neurogenética. *Clin Genet.* 2016; 89(89):295–303. doi:10.1111/cge.12641
8. Cascante L. Análisis de un caso y revisión bibliográfica sobre síntomas psiquiátricos prodrómicos en la Enfermedad de Huntington [Medical Speciality Thesis]. Universidad de Costa Rica; 2018.
9. Walker RH, Gatto EM, Bustamante ML, Bernal-Pacheco O, Cardoso F, Castilhos RM, et al. Huntington's disease-like disorders in Latin America and the Caribbean. *Park Relat Disord.* 2018; 53:10–20. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.05.021
10. Silva-Paredes G, Urbanos-Garrido RM, Inca-Martinez M, Rabinowitz D, Cornejo-Olivas MR. Economic burden of Huntington's disease in Peru. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):1–10. doi:10.1186/s12913-019-4806-6
11. Daniel C, Sepúlveda R, Sierra García N. Enfermedad de Huntington: estado del arte [Bachelor Thesis]. Universidad Tecnológica de Pereira; 2014.
12. Campo M del C, Bute LE. Vulnerable groups, the responsibility of the state to guarantee the right to health: Huntington in communities of the Caribbean region of Colombia. *Perfiles las Ciencias Soc.* 2016; 3(6):54–99.
13. Raymond LA, André VM, Cepeda C, Gladding CM, Milnerwood

- AJ, Levine AMS. Review pathophysiology of Huntington's disease: Time-dependent alterations in synaptic and receptor function. *NSC*. 2011;198:252–73. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.08.052
14. Blumenstock S, Dudanova I. Cortical and striatal circuits in Huntington's disease. *Front Neurosci*. 2020;14. doi:10.3389/fnins.2020.00082
  15. Ospina-García N, Pérez-Lohman C, Vargas-Jaramillo JD, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Ganglios basales y conducta. *Rev Mex Neuroci*. 2017;18(6):74–86.
  16. Tasset I, Sánchez F, Túnez I. Bases moleculares de la enfermedad de Huntington: Papel del estrés oxidativo. *Rev Neurol*. 2009;49(8):424–9. doi:10.33588/rn.4908.2009192
  17. Plotkin JL, Goldberg JA. Thinking outside the box (and arrow): Current themes in striatal dysfunction in movement disorders. *Neuroscientist*. 2019; 25(4):359–79. doi:10.1177/1073858418807887
  18. Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS, Johnson H, Aylward E, Biglan K, et al. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington's disease (HD): A review and validation study of statistical approaches. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153(2):397–408. doi:10.1002/ajmg.b.30992
  19. Gusella JF, MacDonald ME, Lee J-M. Genetic modifiers of Huntington's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2014;29(11):1359–65. <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.26001>. doi:10.1002/mds.26001
  20. Tanaka M, Machida Y, Niu S, Ikeda T, Jana NR, Doi H, et al. Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington's disease. *Nat Med*. 2004. doi:10.1038/nm985
  21. Mo C, Hannan AJ, Renoir T. Environmental factors as modulators of neurodegeneration: Insights from gene-environment interactions in Huntington's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 52:178–92. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.03.003
  22. Van Dellen A, Hannan AJ. Genetic and environmental factors in the pathogenesis of Huntington's disease. *Neurogenetics*. 2004; 5(1):9–17. doi:10.1007/s10048-003-0169-5
  23. Metzger S, Bauer P, Tomiuk J, Laccone F, DiDonato S, Gellera C, et al. Genetic analysis of candidate genes modifying the age-at-onset in Huntington's disease. *Hum Genet*. 2006; 120(2):285–92. doi:10.1007/s00439-006-0221-2
  24. Metzger S, Bauer P, Tomiuk J, Laccone F, DiDonato S, Gellera C, et al. The S18Y polymorphism in the UCHL1 gene is a genetic modifier in Huntington's disease. *Neurogenetics*. 2006; 7(1):27–30. doi:10.1007/s10048-005-0023-z
  25. Xu E he, Tang Y, Li D, Jia J ping. Polymorphism of HD and UCHL-1 genes in Huntington's disease. *J Clin Neurosci*. 2009; 16(11):1473–7. doi:10.1016/j.jocn.2009.03.027
  26. Taherzadeh-Fard E, Saft C, Andrich J, Wieczorek S, Arning L, PGC-1 alpha as modifier of onset age in Huntington disease. *Mol Neurodegener*. 2009; 4(1):4–7. doi:10.1186/1750-1326-4-10
  27. Moss DJH, Pardiñas AF, Langbehn D, Lo K, Leavitt BR, Roos R, et al. Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2017; 16(9):701–711. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30161-8
  28. Lee JH, Lee JM, Ramos EM, Gillis T, Mysore JS, Kishikawa S, et al. TAA repeat variation in the GRIK2 gene does not influence age at onset in Huntington's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 424(3):404–8. doi:10.1016/j.bbrc.2012.06.120
  29. Alberch J, López M, Badenas C, Carrasco J, Milà M, Muñoz E, et al. Association between BDNF Val66Met polymorphism and age at onset in Huntington's disease. *Neurology*. 2005. doi:10.1212/01.wnl.0000175977.57661.b1
  30. Benítez A. Enfermedad de Huntington: fundamentos moleculares e implicaciones para una caracterización de los mecanismos neuronales responsables del procesamiento lingüístico. *Rev Neurol*. 2009;48(2):75–84. doi:10.33588/rn.4802.2007473
  31. Daza J, Coronell C, Brokate A, Caiaffa H, Alfonso H. Characterization of polymorphic sequences of CAG and CCG triplets of Huntington's disease in Colombian families. 2006.
  32. Ncheux C, Mouret J-F, Diirr A, Agid Y, Feingold J, Brice A, et al. Sequence analysis of the CCG polymorphic region adjacent to the CAG triplet repeat of the HD gene in normal and HD chromosomes. *JMed Genet Genet*. 1995;3232. doi:10.1136/jmg.32.5.399
  33. Shannon K, Hersch S. La enfermedad de Huntington. In: Tarapata K, editor. *Serie de Guías Familiares 1*. New York: Huntington's Disease Society of America; 2010.
  34. Camargo-Mendoza M, Castillo-Triana N, Fandiño Cardona JM, Mateus-Moreno A, Moreno-Martínez M. Características del habla, el lenguaje y la deglución en la enfermedad de Huntington. *Rev la Fac Med*. 2017;65(2):343–8. doi:10.15446/revfacmed.v65n2.57449
  35. Snowden JS. The neuropsychology of Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017; 32(7):876–887. doi:10.1093/arclin/acx086. PMID: 28961886.
  36. Mason S, Schaeppers M, Barker R. Problems with social cognition and decision-making in Huntington's disease: Why is it important? *Brain Sciences*. 2021; 11(7):838. doi:10.3390/brainsci11070838
  37. Rodríguez J, Díaz V, Rojas Y, Rodríguez Y, Núñez E. Actualización en enfermedad de Huntington. *Gen Univ Vladimir Ilich Lenin*. 2013;17(1):546–57. <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v17s1/ccm03513.pdf>
  38. Bono AD, Twaite JT, Krch D, McCabe DL, Scorpio KA, Stafford RJ, Borod JC. Mood and emotional disorders associated with parkinsonism, Huntington disease, and other movement

- disorders. *Handb Clin Neurol*. 2021;183:175-196. doi:[10.1016/B978-0-12-822290-4.00015-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822290-4.00015-3). PMID: 34389117
39. Damiano M, Galvan L, Déglon N, Brouillet E. Mitochondria in Huntington's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2010;1802(1):52-61. doi:[10.1016/j.bbadis.2009.07.012](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.07.012)
  40. Ghosh R, Tabrizi S. Clinical features of Huntington's disease. *Polyglutamine Disorders*. 2018; 1049:1-28. doi:[10.1007/978-3-319-71779-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_1)
  41. Cano M, Talavera V. Enfermedad de Huntington variedad Westphal: reporte de caso. *Rev Mex Neurocienc*. 2015; 16(163):52-7.
  42. McColgan P, Tabrizi S. Huntington's disease: A clinical review. *Eur J Neurol*. 2017; 25(1):24-34. doi:[10.1111/ene.13413](https://doi.org/10.1111/ene.13413)
  43. Julayanont P, Heilman KM, McFarland NR. Early-motor phenotype relates to neuropsychiatric and cognitive disorders in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2020;1-8. doi:[10.1002/mds.27980](https://doi.org/10.1002/mds.27980).
  44. Parra-Bolaños N, Benjumea-Garcés JS, Gallego-Tavera SY. Alteraciones neurofisiológicas producidas por la enfermedad de Huntington sobre la calidad de vida. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 2016; 11(2):45-50. doi:[10.5839/rcnp.2016.11.02.08](https://doi.org/10.5839/rcnp.2016.11.02.08)
  45. López-Mora DA, Camacho V, Pérez-Pérez J, Martínez-Horta S, Fernández A, Sampedro F, et al. Striatal hypometabolism in premanifest and manifest Huntington's disease patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(12):2183-9. doi:[10.1007/s00259-016-3445-y](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3445-y)
  46. Quintana J. Neuropsiquiatría: Pet y Spect. *Rev Chil Radiol*. 2002;8:63-9. doi:[10.4067/S0717-93082002000200005](https://doi.org/10.4067/S0717-93082002000200005)
  47. Molano J, Iragorri A, Ucrós G, Bonilla C, Tovar S, Herin D, et al. Obsessive-compulsive disorder symptoms in Huntington's disease: A case report. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2008; 37(4):644-54. doi:[10.1901/jaba.2008.37-644](https://doi.org/10.1901/jaba.2008.37-644)
  48. Dayalu P, Albin RL. Huntington disease: Pathogenesis and treatment. *Neurol Clin*. 2015;33(1):101-14. doi:[10.1016/j.ncl.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.003)
  49. Bennett R. Testing for Huntington disease: Making an informed choice. Washington: University of Washington; 2008.
  50. Roos R. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):40. doi:[10.1186/1750-1172-5-40](https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-40)
  51. Dickey AS, Spada AR. Therapy development in Huntington disease: From current strategies to emerging opportunities. *Am J Med Genet*. 2018;176(12):139-48. doi:[10.1002/ajmg.a.38494](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38494)
  52. Potkin KT, Potkin SG. New directions in therapeutics for Huntington disease. *Future Neurol*. 2018;13(2):101-21. doi:[10.2217/fnl-2017-0035](https://doi.org/10.2217/fnl-2017-0035)
  53. Frank S, Stamler D, Kayson E, Claassen DO, Colcher A, Davis C, et al. Safety of converting from tetrabenazine to deutetabenazine for the treatment of Chorea. *JAMA Neurol*. 2017; 74(8):977-82. doi:[10.1001/jamaneurol.2017.1352](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1352)
  54. Claassen DO, Carroll B, De Boer LM, Wu E, Ayyagari R, Gandhi S, et al. Indirect tolerability comparison of Deutetabenazine and Tetrabenazine for Huntington's disease. *J Clin Mov Disord*. 2017;4(1):1-11. doi:[10.1186/s40734-017-0051-5](https://doi.org/10.1186/s40734-017-0051-5)
  55. Rodrigues FB, Duarte GS, Costa J, Ferreira JJ, Wild EJ. Tetrabenazine versus deutetabenazine for Huntington's disease: Twins or distant cousins? *Mov Disord Clin Pract*. 2017; 4(4):582-5. doi:[10.1002/mdc3.12483](https://doi.org/10.1002/mdc3.12483)
  56. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, et al. Huntington's disease: A randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology*. 2002 ; 59(5):694-9. doi:[10.1212/wnl.59.5.694](https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.694). PMID: 12221159
  57. Pidgeon C, Rickards H. The pathophysiology and pharmacological treatment of Huntington's disease. *Behav Neurol*. 2013;26(4):245-53. doi:[10.3233/BEN-2012-120267](https://doi.org/10.3233/BEN-2012-120267).
  58. Moulton CD, Hopkins CWP, Bevan-Jones WR. Systematic review of pharmacological treatments for depressive symptoms in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2014; 29(12):1556-61. doi:[10.1002/mds.25980](https://doi.org/10.1002/mds.25980)
  59. Unti E, Mazzucchi S, Palermo G, Bonuccelli U, Ceravolo R. Antipsychotic drugs in Huntington's disease. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(3):227-37. doi:[10.1080/14737175.2016.1226134](https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1226134).
  60. Ferguson MW, Kennedy CJ, Palpagama TH, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Current and Possible Future Therapeutic Options for Huntington's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022; 14:11795735221092517. doi:[10.1177/11795735221092517](https://doi.org/10.1177/11795735221092517)
  61. Ayton S, Lei P, Appukuttan AT, Renoir T, Foliaki S, Chen F, et al. Brain zinc deficiency exacerbates cognitive decline in the R6/1 model of Huntington's disease. *Neurotherapeutics*. 2020;17(1):243-51. doi:[10.1007/s13311-019-00785-6](https://doi.org/10.1007/s13311-019-00785-6)
  62. Andrew Feigin. MEIM y PF para P y T del M-NLMC. VX15/2503 Treatment for Huntington's Disease (SIGNAL). 2015.
  63. Southwell AL, Franciosi S, Villanueva EB, Xie Y, Winter LA, Veeraraghavan J, et al. Neurobiology of disease anti-semaphorin 4D immunotherapy ameliorates neuropathology and some cognitive impairment in the YAC128 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 2015;76:46-56. doi:[10.1016/j.nbd.2015.01.002](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.01.002)
  64. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *The Lancet Neurol*. 2017; 16(10):837-47. doi:[10.1016/S1474-4422\(17\)30280-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30280-6)
  65. Ionis Pharmaceuticals Inc. New Data from IONIS-HTRx Phase 1/2 Study Demonstrates Correlation Between Reduction of Disease-causing Protein and Improvement in Clinical

- Measures of Huntington's Disease. California: Press Releases Ionis Pharmaceuticals; 2018. <https://ir.ionispharma.com/node/23661/pdf>
66. Besusso D, Schellino R, Boido M, Belloli S, Parolisi R, Conforti P, et al. Stem cell-derived human striatal progenitors innervate striatal targets and alleviate sensorimotor deficit in a rat model of Huntington's disease. *Stem cell reports*. 2020; 14(5):876-91. doi:10.1016/j.stemcr.2020.03.018
  67. Kim HS, Jeon I, Noh J-E, Lee H, Hong KS, Lee N, et al. Intracerebral transplantation of BDNF-overexpressing human neural stem cells (HB1.F3.BDNF) promotes migration, differentiation and functional recovery in a rodent model of Huntington's disease. *Exp Neurobiol*. 2020; 29(2):130-7. doi:10.5607/en20011
  68. Barker RA, Swain RA. Neural transplantation for the treatment of Huntington's disease. *Eur Neurol Rev*. 2010; 5(2):41-45. doi:10.17925/ENR.2010.05.02.41
  69. Choi KA, Choi Y, Hong S. Stem cell transplantation for Huntington's diseases. *Methods*. 2018 Jan;133:104-12. doi:10.1016/j.ymeth.2017.08.017
  70. Mirek E, Filip M, Banaszkiwicz K, Rudzińska M, Szymura J, Pasiut S, et al. The effects of physiotherapy with PNF concept on gait and balance of patients with Huntington's disease - pilot study. *Neurol Neurochir Pol*. 2015;49(6):354-7. doi:10.1016/j.pjnns.2015.09.002
  71. Zarotti N, Dale M, Eccles F, Simpson J. Psychological interventions for people with Huntington's disease: A call to arms. *J Huntingtons Dis*. 2020;9(3):231-43. doi:10.3233/JHD-200418. PMID: 32894248; PMCID: PMC7683059.
  72. Barkmeier-Kraemer JM, Clark HM. Speech-language pathology evaluation and management of hyperkinetic disorders affecting speech and swallowing function. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2017; 7:489. doi:10.7916/D8Z32B30. PMID: 28983422; PMCID: PMC5628324
  73. Huntington G. Medical and surgical reporter. On Chorea. 1872;1(789):320-1.
  74. Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R. Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. *Cell*. 2000;101(1):57-66. doi:10.1016/S0092-8674(00)80623-6
  75. Fernandes J. La enfermedad de Huntington: una visión biomolecular. 2001; 32(8):762-7. doi:10.33588/rn.3208.2000484
  76. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*. 2002; 58(5):695-701. doi:10.1212/wnl.58.5.695
  77. Arango J, Iglesias J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Rev Neurol*. 2003; 37:758-65. doi:10.33588/rn.3708.2003010
  78. Laks J, Rocha M, Capita C, Domingues RC, Ladeia G, Lima M, et al. Functional and motor response to low dose olanzapine in Huntington's disease: Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):1092-4. doi:10.1590/S0004-282X2004000600030
  79. Vásquez M. Diagnóstico molecular de la EH en Costa Rica [Postgraduate Thesis]. Instituto de Investigaciones en Salud; 2005.
  80. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(2):191-7. doi:10.31887/DCNS.2007.9.2/arsenblatt
  81. Altamirano Ley J, Estrada G. Demencias valoradas con tomografía por emisión de positrones y 18 F-fluorodesoxiglucosa. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2009; 7(1):29-41.
  82. Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV, Mazur C, McAlonis MM, Pytel KA, et al. Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. *Neuron*. 2012;74(6):1031-44. doi:10.1016/j.neuron.2012.05.009
  83. Li JY, Conforti L. Axonopathy in Huntington's disease. *Exp Neurol*. 2013;246:62-71. doi:10.1016/j.expneurol.2012.08.010
  84. Frank S. Treatment of Huntington's Disease. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):153-60. doi:10.1007/s13311-013-0244-z
  85. Kumar A, Kumar Singh S, Kumar V, Kumar D, Agarwal S, Rana MK. Huntington's disease: An update of therapeutic strategies. *Gene*. 2015;556(2):91-7. doi:10.1016/j.gene.2014.11.022
  86. Kobal J, Cankar K, Pretnar J, Zaletel M, Kobal L, Teran N, et al. Functional impairment of precerebral arteries in Huntington disease. *J Neurol Sci*. 2016;372:363-8. doi:10.1016/j.jns.2016.10.033
  87. Mirallave A, Morales M, Cabib C, Muñoz EJ, Santacruz P, Gasull X, et al. Sensory processing in Huntington's disease. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(5):689-96. doi:10.1016/j.clinph.2017.01.009
  88. Minkova L, Gregory S, Scahill RI, Abdulkadir A, Kaller CP, Peter J, et al. Cross-sectional and longitudinal voxel-based gray matter asymmetries in Huntington's disease. *Neuroimage Clin*. 2017; 17:312-24. doi:10.1016/j.nicl.2017.10.023
  89. Chattopadhyay B, Ghosh S, Gangopadhyay PK, Das SK, Roy T, Sinha KK, et al. Modulation of age at onset in Huntington's disease and spinocerebellar ataxia type 2 patients originated from eastern India. *Neurosci Lett*. 2003;345(2):93-6. doi:10.1016/S0304-3940(03)00436-1

Artículo sin conflicto de intereses

© Archivos de Neurociencias