

Alteraciones Cognitivas Asociadas a la Enfermedad de Huntington

Alteraciones Cognitivas Asociadas a la Enfermedad de Huntington

Mariela Rasquin Méndez
Lic. en Psicología

Es una enfermedad de etiología genética con herencia autosómica dominante en la que la repetición anormal (mutación) de la tripleta CAG (poliglutamina) produce una proteína anormal (huntingtina), almacenada en el brazo corto del cromosoma 4. Las mutaciones (o cambios) en el gen que codifica para la proteína de la Huntingtina fueron asociadas por primera vez a la enfermedad de Huntington en 1993. El gen de la Huntingtina contiene un fragmento de DNA llamado “repetición CAG”. El gen sano presenta menos de 35 repeticiones CAG, pero los pacientes de EH tienen una versión mutada que tiene más de 35 repeticiones CAG, en algunos casos hasta 250 repeticiones CAG. Las copias extra de la secuencia CAG crean una versión de la Huntingtina defectuosa y tóxica. Cuanto más alto el número de repeticiones CAG, más tóxica es la Huntingtina, y antes tienden a aparecer los síntomas de la enfermedad.

Su prevalencia se estima entre 4,1 y 7,5 por 100.000 habitantes, y su inicio es típicamente entre los 35 y 50 años, aun cuando puede presentarse en edades más avanzadas. A nivel geográfico, su origen se asocia con áreas del oeste de Europa, con dispersión hacia América, Inglaterra, Sudáfrica y Australia. Las mayores tasas de prevalencia se dan en la región del lago de Maracaibo de Venezuela, en la isla de Tasmania (Sur de Australia) y en Moray Firth de Escocia.

Las alteraciones fisiopatológicas asociadas a la enfermedad, incluyen:

- Degeneración de la cabeza del núcleo caudado y otras áreas del cuerpo estriado, atrofia cortical frontal altamente pronunciada sin compromiso temporal.
- Pérdida selectiva de las neuronas gabaérgicas.
- Disminución de la acetilcolina y el glutamato. La disminución del GABA y las alteraciones en la regulación de la dopamina es la que origina, finalmente la corea.

No todos los casos presentan la clásica tríada de síntomas neurológicos, cognitivos y psiquiátricos. Existe la enfermedad de Huntington que aparece en la juventud y la que lo hace en la adultez. Aproximadamente, 8% de los casos son atípicos. Generalmente, éstos no presentan corea, pero sí distonías, alteraciones del cerebelo y rigidez.

Dependiendo de la edad de inicio se han establecido tres formas clínicas:

- Forma clásica: la sintomatología comienza en la mayor parte de los pacientes entre los 20 y los 45 años de edad, generalmente entre 35 y 45.
- La Enfermedad de Huntington Juvenil: definida por un comienzo antes de los 21 años de edad, representa alrededor del 10% de los pacientes con EH. Suelen caracterizarse por el predominio de un trastorno motor de carácter rígido-

Alteraciones Cognitivas Asociadas a la Enfermedad de Huntington

acinético-distónico, mayor deterioro intelectual y evolución más dramática de las manifestaciones clínicas. Los síntomas de depresión, psicosis, o crisis epilépticas pueden producirse.

- La forma senil: inicia después de los 55 años y se caracteriza por una corea pura, sin deterioro intelectual y progresión más lenta.

Diagnóstico:

- Se basa en los datos clínicos y la comprobación de una transmisión vertical de herencia autosómica dominante.
- Las pruebas de neuroimagen (IRM y TC) ponen de manifiesto atrofia de la cabeza del núcleo caudado y de la corteza cerebral.
- La confirmación de la enfermedad puede efectuarse mediante técnicas de genética molecular que demuestran la expansión patológica del triplete CAG en el gen IT15

El diagnóstico diferencial de la EH se debe realizar con las otras causas de corea:

- Causas de corea hereditaria: Enfermedad de Huntington, otras enfermedades por priones hereditarias, ataxias espinocerebelosas, Enfermedad de Wilson, entre otras.
- Causas adquiridas : Patología focal (enfermedad cerebrovascular, lesiones ocupantes de espacio)

- Coreas de base inmune: lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido primario, síndromes paraneoplásicos.
- Corea de causa infecciosa: virus de inmunodeficiencia humana, nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, tuberculosis.
- Encefalopatías tóxicas y metabólicas: degeneración hepatolenticular crónica adquirida (no wilsoniana), hiperglucemia, hipertiroidismo.
- Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, valproato, gabapentina.

Evolución de la Enfermedad de Huntington:

De forma característica los signos iniciales son la inquietud generalizada, alteraciones del sueño, cambios en el comportamiento, así como ansiedad y depresión. Al inicio los movimientos anormales son muy sutiles, integrados en el seno de los movimientos voluntarios o aparecen espontáneamente sin relación con estos. A medida que avanza la enfermedad los trastornos motores se hacen más prominentes, no son suprimibles y causan trastorno funcional.

Los trastornos cognitivos, inicialmente consisten en alteración de la memoria reciente y el juicio. Con la evolución de la enfermedad la corea empeora afectándose el equilibrio de la marcha y los movimientos voluntarios. En estadios avanzados puede aparecer parkinsonismo, a menudo por el tratamiento anticoreico, así como posturas distónicas. El lenguaje se torna disártrico por las

Alteraciones Cognitivas Asociadas a la Enfermedad de Huntington

hipercinesias, siendo la comprensión normal. La hiperreflexia es común, así como la incontinencia urinaria y dificultades en la deglución. En etapas avanzadas de la enfermedad, se produce un cuadro clínico de Demencia de patrón subcortical, con predominio de bradifrenia (enlentecimiento del pensamiento), déficit de atención y de funciones ejecutivas con ausencia de alteraciones corticales como afasia, apraxias y agnosias.

Alteraciones Neuropsiquiátricas:

En su descripción original, George Huntington había establecido que los pacientes tenían “tendencia a la locura y el suicidio”. Un estudio encontró que se presentan alteraciones del ánimo en aproximadamente 98% de los pacientes, para muchos de ellos estas son las primeras en aparecer, lo que podría ser consecuencia de los cambios tempranos producidos por la enfermedad en las regiones estriatales más ventrales que reciben las aferencias de la corteza prefrontal, involucrada en procesos comportamentales.

Deterioro cognitivo:

La demencia fue el principal hallazgo descrito por Huntington. Sin embargo, distintos autores reportan una serie de alteraciones cognitivas presentes desde el comienzo de la enfermedad, aun antes de la aparición de los movimientos coreicos. Hallazgos recientes muestran que las primeras alteraciones que se producen se dan en la atención, la memoria de trabajo, el aprendizaje verbal, la memoria verbal a largo plazo y el aprendizaje de asociaciones. Igualmente, están asociadas a la enfermedad fallas de memoria episódica, no únicamente por dificultades en el proceso de

recuperación de la información, sino en el reconocimiento (corteza prefrontal y sus conexiones con las estructuras subcorticales, aluden a una disfunción de patrón fronto subcortical). De manera general se produce un déficit en el aprendizaje, y el span atencional

Otros autores, agregan que se producen alteraciones visuoespaciales, en la fluidez verbal y nominación, enlentecimiento de los procesos cognitivos y problemas de organización, planificación, secuenciación y flexibilidad cognitiva, que sugieren una disfunción ejecutiva. De igual forma se desarrolla inercia y falta de interés, generándose por tanto una reducción de las actividades espontáneas, que se puede revertir con la estimulación externa. Tendencias perseverativas y baja frecuencia de conductas de prehensión, imitación y utilización.

En estadios medios y avanzados, se observa dificultades en la discriminación entre derecha e izquierda, disartria, pérdida de la iniciativa y habla espontánea, cambios en la escritura, disgrafía construccional (perseveraciones, omisiones, sustituciones) problemas en la organización de ideas y alteraciones de la sintaxis. Por otro lado, el rastreo ocular, la estimación de la distancia y la atención visual suelen preservarse. Se pueden observar también trastornos de percepción afectiva, y manejo de distancias en el espacio personal. Otro de los síntomas, son la apatía, desinhibición o trastornos afectivos mayores.

La enfermedad progresa lentamente y produce la muerte 15-20 años después del inicio de los síntomas. Las causas principales de muerte son la neumonía por broncoaspiración, secundaria a la disfagia y la

Alteraciones Cognitivas Asociadas a la Enfermedad de Huntington

inanición. Las formas juveniles evolucionan a mayor velocidad. No hay tratamientos efectivos para evitar la progresión de la enfermedad, y la terapéutica se encamina al tratamiento sintomático.

Conclusiones:

- Trastornos motores y conductuales se presentan generalmente como síntomas debutantes de la enfermedad.
- Los trastornos cognitivos suelen presentarse junto con los de tipo motor y de psiquiátricos, no pareciendo indicar el inicio de la enfermedad, pero sí favorecen el establecimiento del diagnóstico que finalmente es corroborado a través de las pruebas genéticas. Parecen obedecer a un patrón fronto-subcortical, de evolución fluctuante y carácter heterogéneo.
- Los tratamientos que deben recibir estos pacientes son: Neurológico, psiquiátrico, estimulación cognitiva, terapia familiar y ocupacional. Rehabilitación física.

la Enfermedad de Huntington: una revisión. Revista de Neurología. 37 (8): 758-765.

Arroyave, P. Riveros, M. (2006). *Enfermedad de Huntington.* Universitas Médica, 47 N°2.

Labos, E. Fuentes, P. Manes, F. Slachevsky, A. (2011). Tratado de Neuropsicología Clínica: Bases conceptuales y técnicas de evaluación. AKADIA.

Rodríguez, J. Díaz, Y. Rojas, Y. Rodríguez, Y. Núñez, E. (2013). Actualización en Enfermedad de Huntington. Artículo de Revisión. Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba. Documento en línea (http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000500003).

REFERENCIAS

Arango, J. Iglesias, J. Lopera, F. (2003). *Características Clínicas y Neuropsicológicas de*