

Enfermedad de Huntington de inicio en la infancia. Una presentación poco frecuente

Amín Gauto, Emanuel Bellantonio, Paula Pedernera-Bradichansky, Pablo Cañero, Estela Rodríguez, Pilar Massaro

Introducción. La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad de herencia autosómica dominante caracterizada por la expansión de tripletes de citosina-adenina-guanina (CAG) en el gen que codifica la huntingtina. Los síntomas en la descendencia suelen ser más tempranos por el fenómeno de anticipación. La clínica de inicio en la infancia, antes de los 10 años, difiere de la observada en la adultez. Se manifiesta por afectación motora, dificultades conductuales y retraso o regresión del desarrollo. La corea es infrecuente. El objetivo del caso es describir aspectos clínicos de una paciente con EH de inicio infantil.

Caso clínico. Niña de 5 años con antecedentes familiares de EH y desarrollo típico hasta los 3 años. Presentó progresivamente afectación del lenguaje con habilidades descendidas para su edad en aspectos expresivos y comprensivos, sin afectación en las habilidades pragmáticas y sociales. En cuanto a la motricidad, la marcha y la bipedestación eran inestables, y mostraba rigidez, distonía y movimientos coreicos. Presentó atrofia de los núcleos lentiformes y caudados en la resonancia magnética, y posteriormente se realizó el diagnóstico molecular con la expansión de tripletes CAG (51 copias).

Conclusión. La EH de inicio en la infancia presenta manifestaciones clínicas distintas a la forma del adulto. Debe considerarse en pacientes con afectación motora y cognitiva progresiva. Por la herencia familiar, es importante interrogar cuidadosamente sobre los antecedentes familiares y tenerla en cuenta aun sin familiares afectados por el fenómeno de anticipación.

Palabras clave. Enfermedad de Huntington de inicio en la infancia. Enfermedad neurodegenerativa pediátrica. Fenómeno de anticipación. Neurodesarrollo. Regresión del lenguaje. Trastorno de la marcha.

Introducción

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad infrecuente de herencia autosómica dominante causada por la expansión anormal de tripletes de citosina-adenina-guanina (CAG) en el gen que codifica la huntingtina, ubicado en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) [1]. Las manifestaciones clásicas incluyen cambios en el estado de ánimo y la personalidad, y alteraciones motoras y cognitivas [2]. El diagnóstico debe sospecharse ante la presencia del cuadro clínico asociado al antecedente familiar y se confirma con estudio molecular. La media de edad de presentación es a los 45 años (rango de 2 a 87 años). Cuando aparece antes de los 21 años se denomina EH de inicio juvenil, y representa un 5-10% de los casos de EH [3]. Si comienza antes de los 18 años, se utiliza el término EH pediátrica. Se diferencian dos subgrupos respecto a la edad de inicio [4]: la EH de inicio en la adolescencia, cuando se presenta entre los 10 y los 18 años; y la EH de inicio en la infancia, cuando comienza en menores de 10 años, que es sumamente infrecuente (el 20% de la forma juvenil) [3]. Sus síntomas difie-

ren ampliamente de los observados en adultos [2,5]. En los niños, la corea es infrecuente [6] y pueden observarse dificultades conductuales [7], alteraciones motoras, como rigidez, distonía y bradicinesia, convulsiones y retraso o regresión en áreas del desarrollo [3,4,8]. En el 80% de los casos, la repetición de tripletes es por herencia paterna [9]. Debido al fenómeno de anticipación, la aparición de síntomas en la descendencia es más temprana [10]. El objetivo es presentar a una paciente con un inicio de la enfermedad en edad temprana con afectación motora y del lenguaje.

Caso clínico

Niña de 5 años, sin antecedentes perinatales de relevancia, que consulta por habla ininteligible e inestabilidad en la marcha, con antecedente paterno de diagnóstico de EH, así como tres tíos y su abuela, todos de rama paterna, con algún grado de discapacidad motora o trastorno psiquiátrico (Fig. 1). Presentó desarrollo normal hasta los 3 años, cuando comenzó con regresión de pautas del lenguaje pre-

Servicio de Neurología Infantil (A. Gauto, P. Massaro). Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina (E. Bellantonio, P. Pedernera-Bradichansky, P. Cañero, E. Rodríguez).

Correspondencia:

Dr. Amín Gauto. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Juan P. Garrahan. Pichincha, 1890. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. C1245.

E-mail:

amin.gauto@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:

02.02.24.

Conflicto de intereses:

No presentan conflictos de interés.

Cómo citar este artículo:

Guato A, Bellantonio E, Pedernera-Bradichansky P, Cañero P, Rodríguez E, Massaro P. Enfermedad de Huntington de inicio en la infancia. Una presentación poco frecuente. Rev Neurol 2024; 78: 135-8. doi: 10.33588/rn.7805.2024039.

English version available at www.neurologia.com

© 2024 Revista de Neurología



Figura 1. Genealogía; el caso índice se ha señalado con una flecha. EH: enfermedad de Huntington.

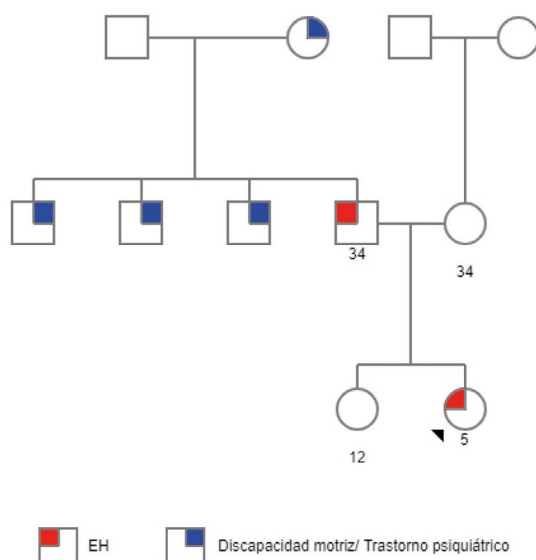
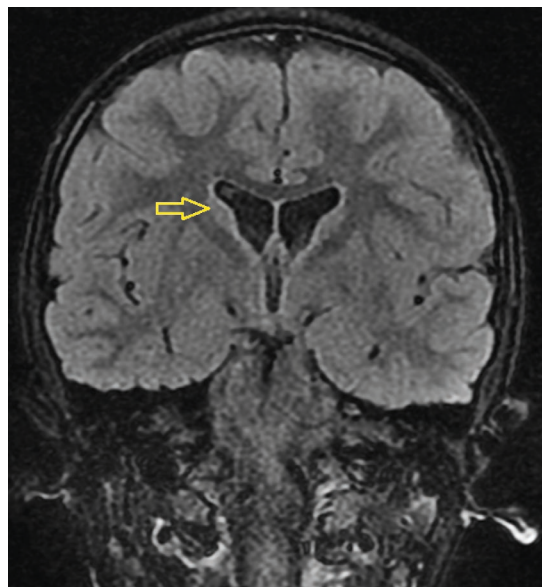


Figura 2. Atrofia estriatal en la resonancia magnética del cerebro.



viamente adquirido. A los 5 años agregó trastorno motor con caídas frecuentes y marcha distónica, motivo por el cual consulta. El cuadro avanzó progresivamente y en el momento de la evaluación era dependiente en casi todas las actividades de la vida diaria. Sus habilidades de lenguaje se encontraban descendidas para su edad en aspectos expresivos (habla ininteligible). La comprensión también estaba afectada, aunque mejoraba con apoyos visuales. Presentaba intención comunicativa y buen contacto visual, lo que evidenciaba reciprocidad en sus habilidades comunicativas e interés por pares, utilizando recursos no verbales, como señalamientos y gestos, acompañados en ocasiones de palabras sueltas. Se observó también dificultad en la marcha secundaria a distonía con caídas frecuentes. Asociaba movimientos coreicos esporádicos de los miembros superiores, con baja frecuencia de aparición. Se constató presencia de babeo y falta de cierre bucal, y movimientos orales enlentecidos y poco coordinados. Su conducta era habitualmente tranquila, pero presentaba esporádicamente episodios de irritabilidad ante situaciones de frustración.

Dentro de los estudios complementarios solicitados, la resonancia magnética nuclear del cerebro evidenciaba atrofia de los núcleos caudados y lentilulares de forma simétrica (Fig. 2), y el estudio electroencefalográfico fue normal. El estudio molecular

(expansión de tripletes CAG) evidenció 51 ± 1 repeticiones del triplete CAG en el *locus* 4p16.3, lo cual confirmó el diagnóstico y mostró un fenómeno de anticipación por la aparición temprana de la enfermedad en la paciente.

Se brindó a la familia asesoramiento en el uso de sistemas alternativos-aumentativos de comunicación para favorecer la comunicación y la conducta. Se indicó tratamiento fonoaudiológico y cinésico en su zona de residencia, y continuar en la escuela común con modalidad de apoyo a la inclusión.

Discusión

La EH es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y grave que se caracteriza por afectación motora, conductual y cognitiva, que afecta a ambos sexos. La prevalencia estimada es de 5-10 de cada 100.000, mientras que la variante juvenil (menor de 21 años) representa un 5-10% de las presentaciones de la enfermedad [4]. De la presentación juvenil, sólo un 20% comienza antes de los 10 años, y se le llama EH de inicio en la infancia [3]. El cuadro clínico de presentación en la infancia es distinto al de la adultez y la adolescencia. Mientras que en los adolescentes son frecuentes los cambios en el comportamiento, depresión, ideación suicida y altera-

ciones motoras, los niños presentan alteraciones de la marcha, caídas, dificultades en el habla, convulsiones y retraso o regresión de las pautas del desarrollo [3]. Se han propuesto criterios diagnósticos para la EH de inicio en la infancia (Tabla), y la historia familiar de adultos con EH es el dato más relevante y predictor de la confirmación molecular [6]. Manifestaciones motoras, como la rigidez, el temblor, la disartria y signos de afectación cerebelosa, son más frecuentes que la corea. Dado que las formas de presentación no son específicas de esta entidad en la infancia, el diagnóstico puede pasarse por alto cuando la confirmación diagnóstica en la familia no es clara o el cuadro se ha anticipado y aparece antes que en la generación adulta [5]. Las mujeres suelen tener peor pronóstico y los que presentan rigidez desarrollan un curso de la enfermedad más rápido que quienes comienzan con otros trastornos motores. Es el caso de nuestra paciente, quien se presenta con mayores síntomas de rigidez y espasticidad, así como con un inicio temprano del cuadro clínico. Tanto el retraso como la regresión en el lenguaje y el habla pueden ser signos de presentación inicial, y preceder incluso hasta dos años a las manifestaciones motoras [8]. La paciente ofrece una evolución similar, y comenzó con regresión en las habilidades lingüísticas y alteraciones de la marcha. La afectación de las áreas expresivas y receptivas del lenguaje está relacionada con la afectación motora y cognitiva [7,8], coincidiendo con la presentación del caso. Los problemas conductuales más habituales son los de tipo oposicionista-desafiante y el alto nivel de actividad [7]. En una serie presentada con datos locales, la forma juvenil representó el 16,9% de los casos de EH, con un promedio de inicio de síntomas de 15 años. Las manifestaciones clínicas fueron bradicinesia, dificultades escolares, convulsiones y problemas de conducta [10].

La confirmación diagnóstica (estudio molecular para detectar la expansión de tripletes CAG) es costo-efectiva, aporta información para quienes presentan síntomas de EH y descarta la enfermedad en los que tienen diferente etiología [2]. Hay una correlación inversa bastante sólida entre la edad de inicio de los síntomas y el largo de las repeticiones, y son mayores las repeticiones en el grupo de pacientes de inicio en la infancia (mayores de 100) [3]. Llama la atención el hecho de que nuestra paciente presente síntomas tempranos con un número de tripletes CAG bajos [5]. El fenómeno de anticipación suele darse asociado a herencia paterna, como en el caso descrito [3].

Se postula que el clivado y la acumulación de los fragmentos aminoterminales que contienen las re-

Tabla. Criterios diagnósticos propuestos para la enfermedad de Huntington antes de los 10 años.

Historia familiar de enfermedad de Huntington y al menos dos de:

Deterioro del rendimiento escolar

Convulsiones

Disfunción oral motora

Rigidez

Alteraciones de la marcha

giones expandidas producen toxicidad en el sistema nervioso central, especialmente en el estriado, la corteza frontoparietal y el cerebelo [4]. Hay autores que proponen que estos cambios, si suceden a temprana edad, no sólo afectan a los circuitos establecidos, sino que alteran el desarrollo normal de algunas conexiones del sistema nervioso central (neurogenia, migración neuronal, sinaptogenia y poda sináptica), asignando un papel a la huntingtina en aspectos cognitivos, lo que explica algunas manifestaciones de la afectación del neurodesarrollo [2,4].

El abordaje terapéutico debe ser interdisciplinario. Dado que no hay tratamientos específicos aprobados en este momento y el tratamiento es sintomático, los cuidados apropiados deben considerarse de manera individualizada. El papel y la importancia de los distintos miembros del equipo pueden variar según la progresión de la enfermedad [6]. El deterioro cognitivo es un factor de gran impacto en el funcionamiento diario [5], por lo que la escolaridad es de fundamental importancia para la participación plena, adecuando el abordaje a las modalidades de apoyo con las que cuente la comunidad.

El estudio molecular debe indicarse de manera cuidadosa y basándose en criterios adecuados. No se recomienda en menores de 18 años asintomáticos con historia familiar de EH. Sin embargo, la presencia de síntomas frecuentes en la población general, como retraso en el lenguaje o dificultades en la conducta, con el antecedente familiar de EH, propone un desafío diagnóstico importante [6].

Conclusiones

La EH de inicio en la infancia es una enfermedad infrecuente con manifestaciones clínicas distintas a las del adulto, que debe considerarse en pacientes con

retraso o regresión de pautas del desarrollo con afectación motora. Nos pareció importante el estudio de la paciente para tener en cuenta las dificultades en el lenguaje como signos tempranos de la EH, cuando se acompañe de antecedentes familiares compatibles para un adecuado asesoramiento genético.

Los antecedentes familiares son muy orientadores, pero, debido al fenómeno de anticipación, es una patología que debe tenerse en cuenta aun sin contar con familiares adultos afectados.

El tratamiento disponible hoy en día es de sostén. Sigue siendo desafiante el abordaje de los miembros asintomáticos de la familia. El papel del equipo médico debe ser acompañar las decisiones familiares en los distintos momentos de la vida, respetando las decisiones.

Bibliografía

1. Andhale R, Shrivastava D. Huntington's disease: a clinical review. *Cureus* 2022; 14: e28484.
2. Van der Plas E, Schultz JL, Nopoulos PC. The neurodevelopmental hypothesis of Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2020; 9: 217-29.
3. Cronin T, Rosser A, Massey T. Clinical presentation and features of juvenile-onset Huntington's disease: a systematic review. *J Huntingtons Dis* 2019; 8: 171-9.
4. Bakels HS, Roos RAC, van Roon-Mom WMC, de Bot ST. Juvenile-onset Huntington disease pathophysiology and neurodevelopment: a review. *Mov Disord* 2022; 37: 16-24.
5. Gordon N. Huntington's disease of early onset or juvenile Huntington's disease. *Hosp Med* 2003; 64: 576-80.
6. Quarrell OW, Nance MA, Nopoulos P, Paulsen JS, Smith JA, Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2013; 3: 10.2217/nmt.13.18.
7. Langbehn KE, Cochran AM, van der Plas E, Conrad AL, Epping E, Martin E, et al. Behavioral deficits in juvenile onset Huntington's disease. *Brain Sci* 2020; 10: 543.
8. Yoon G, Kramer J, Zanko A, Guzijan M, Lin S, Foster-Barber A, et al. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurology* 2006; 67: 1265-7.
9. Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol* 2006; 21: 223-9.
10. Gatto E, Parisi V, Persi G, Converso DP, Etcheverry JL, Varela V, et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Huntington's Disease from Argentina. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 166-9.

Childhood-onset Huntington's disease. A rare presentation

Introduction. Huntington's disease (HD) is a rare autosomal dominant disease caused by the expansion of CAG triplets in the gene that encodes huntingtin. There are earlier symptoms' onset in offspring due to the phenomenon of anticipation. The clinical features of childhood-onset HD, before age 10 years, differs from adult-onset form. It is characterized by motor impairment, behavioral difficulties and delay or regression in areas of development; while chorea is rarely seen. In this case we describe clinical aspects of a patient with childhood-onset Huntington's disease.

Case report. A 5-year-old girl with a family history of HD and typical development up to 3 years of age. She progressively acquired language impairment with skills that were below her age in expressive and receptive areas, without deficits in pragmatic and social skills. Regarding motor skills, she manifested instability at walking and standing, with rigidity, dystonia and choreic movements. Atrophy of the basal ganglia was evident on MRI, EEG was normal, and molecular confirmation of CAG triplet revealed repeat length of 51 copies.

Conclusion. Childhood-onset HD differs from adult-form's clinical manifestations. It should be considered in patients with progressive motor and cognitive impairment. Due to family inheritance, it is important to carefully examine family history and take it into account even without relatives affected, considering the anticipation phenomenon.

Key words. Childhood-onset Huntington disease. Genetic anticipation. Gait disorder. Language regression. Neurodevelopment. Pediatric neurodegenerative disease.