

Perfil clínico y genotipo CAG(n) en pacientes con enfermedad de Huntington del sureste de México

Lizbeth González-Herrera¹✉, Roberto Leal-Ortega², Amelga Jahdai Trejo-Lugo¹, Gerardo Pérez-Mendoza¹, Paola López-González³, Rodrigo Rubi-Castellanos¹, Guillermo Valencia-Pacheco¹, Doris Pinto-Escalante¹, Silvana Contreras-Capetillo¹, Javier Enrique Sosa-Escalante³

Resumen

Introducción: la enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante, causado por la expansión anormal del trinucleótido CAG (citósina, adenina y guanina) en el gen *HTT*. El perfil clínico incluye una tríada de alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas. El número de repeticiones CAG o genotipo CAG(n) impacta significativamente en el perfil clínico. El objetivo de este trabajo fue describir el perfil clínico de EH y su asociación con el genotipo CAG(n) en una muestra de pacientes del sureste mexicano

Materiales y métodos: se incluyeron 25 pacientes con diagnóstico clínico de EH confirmado con prueba genética y expediente médico completo. El perfil clínico se definió abarcando dominios motores, cognitivos y conductuales/psiquiátricos. El genotipo CAG(n) se determinó mediante PCR y secuenciación tipo Sanger. Se realizaron análisis descriptivos y coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: el 96% de los pacientes presentó síntomas motores, el 84% cognitivos y el 76% psiquiátricos. El rango de CAG(n) fue de 12 a 28 para alelos normales y de 41 a 77 para mutados. La media de CAG(n) en alelos normales fue significativamente mayor en mujeres ($p=0,017$). Se encontró una relación inversa entre el CAG(n) y la edad de inicio de síntomas ($p=0,000083$), sin asociación significativa con la gravedad de la EH ($p>0,05$).

Discusión: el número de síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos se distribuyen independientemente del CAG(n), sugiriendo ausencia de asociación con la gravedad de la EH; en tanto que se replicó la asociación inversa entre el mayor CAG(n) y la edad de inicio temprana de signos y síntomas.

Conclusiones: el perfil clínico se compone prevalentemente de la tríada de movimientos coreicos, disfunción ejecutiva y cambios de personalidad. El 64% de los alelos mutados se transmitieron por vía materna. Se confirmó la asociación inversa entre el CAG(n) y la edad de inicio de EH, sin relación con la gravedad de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Huntington, genotipo CAG(n), perfil clínico, corea, alelos, edad de inicio, México.

- 1 Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México
- 2 Universidad Marista de Mérida, Mérida, México
- 3 Diagnósticos Moleculares y Genéticos, DIMY-GEN Laboratorio S.C.P., Mérida, México

✉ Correspondencia/Correspondence:

Lizbeth González-Herrera, calle 43 #613x96, colonia Inalámbrica, C. P. 97225, Mérida, Yucatán, México.

Correo-e: lizbeth@correo.uady.mx

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 08 de agosto, 2025

Revisado/Revised: 18 de octubre, 2025

Aceptado/Accepted: 13 de noviembre, 2025

Publicado/Published online: 15 de diciembre, 2025

Citation/Citación: González-Herrera L, Leal-Ortega R, Trejo-Lugo AJ, Pérez-Mendoza G, López-González P, Rubi-Castellanos R, *et al.* Perfil clínico y genotipo CAG(n) en pacientes con enfermedad de Huntington del sureste de México. *Acta Neurol Colomb.* 2025;41(4):e1998. <https://doi.org/10.22379/anc.v41i4.1998>

Clinical profile and CAG(n) Genotype in patients with Huntington's disease from southeastern Mexico

Abstract

Introduction: Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder, caused by abnormal expansion of the CAG trinucleotide in the *HTT* gene. The clinical profile includes a triad of motor, cognitive and psychiatric alterations. The number of CAG repeats or CAG genotype(n) significantly impacts the clinical profile. The objective of this study is to describe the clinical profile of HD and its association with the CAG(n) genotype in a sample of patients from southeastern Mexico.

Materials and methods: 25 patients with clinical diagnosis of HD confirmed by genetic testing and having complete medical record, were included. The clinical profile was defined covering motor, cognitive and behavioral/psychiatric domains. The genotype CAG(n) was determined by PCR and Sanger sequencing. Descriptive analyzes and Pearson correlation coefficient were performed.

Results: 96% presented motor symptoms, 84% cognitive and 76% psychiatric symptoms. Choreic movements, executive dysfunction and personality changes were the prevalent manifestations in each dimension. The range of CAG(n) was 12 to 28 for normal alleles and 41 to 77 for mutated alleles. The mean CAG(n) in normal alleles was significantly higher in women ($p=0.017$). An inverse relationship was found between CAG(n) and age at onset of symptoms ($p=0.000083$), with no significant association with HD severity ($p>0.05$).

Discussion: The number of motor, cognitive, and psychiatric symptoms were distributed independently of CAG(n), suggesting no association with the severity of HD; whereas the inverse association between higher CAG(n) and early age of onset of signs and symptoms was replicated.

Conclusions: The clinical profile predominantly consists of the triad of choreic movements, executive dysfunction, and personality changes. Sixty-four percent of the mutated alleles were maternally transmitted. The inverse association between CAG(n) and age at onset of HD was confirmed, with no relation to disease severity.

Keywords: Huntington's disease, CAG(n) genotype, Clinical profile, chorea, age of onset, alleles, Mexico.



Introducción

La enfermedad de Huntington (EH) (MIM 143100; ORPHA 399) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante, caracterizado por la degeneración progresiva de neuronas en el núcleo basal y la corteza cerebral. Es causada por una expansión anormal heterocigota de repeticiones del trinucleótido CAG (citosina, adenina y guanina) en el gen *HTT* que codifica la proteína huntingtina, produciendo una proteína mutada que provoca neurodegeneración y disfunción cerebral (1-2). El efecto patogénico del genotipo CAG(n) en la proteína es un exceso del aminoácido glutamina que condiciona su precipitación en las neuronas, siendo determinante para las manifestaciones clínicas (3-4). La edad de inicio es variable de infancia a adulto mayor, siendo más común de 35 a 44 años, con progresión y desenlace fatal en un tiempo estimado de 15 a 18 años después del inicio (5).

Su baja prevalencia la ubica como una enfermedad rara, con variaciones en prevalencia entre grupos poblacionales. Se estima de 3-9/100 000 habitantes a nivel mundial, con afectación similar en hombres y mujeres (6). En América Latina se reconocen algunos sitios de alta prevalencia relacionados con aislamiento geográfico, como en Maracaibo en Venezuela y Perú, con 700 y 40 afectados por cada 100 000 habitantes, respectivamente, y la cifra para la ciudad de México refiere una tasa de 4 por cada 100 000 habitantes (7-9).

El perfil clínico de la EH incluye una tríada de alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas, con aparición gradual y progresiva, en orden variable (7, 10-13):

Alteraciones motoras: la disfunción motora se caracteriza por movimientos coreicos que son movimientos abruptos, breves, no estereotipados, similares a movimientos de baile, que afectan predominantemente el rostro y las extremidades distales; se presenta desde el inicio de la enfermedad y, conforme avanza, afecta el diafragma, la faringe y la laringe, provocando disfagia, disartria y vocalizaciones involuntarias. En etapas avanzadas, los movimientos coreicos disminuyen o desaparecen y predomina un cuadro de parkinsonismo y distonía (12-13). La distonía de moderada a grave se presenta en cerca de la mitad de los casos. Los movimientos distónicos más comunes son los de rotación interna en aducción del hombro, flexión excesiva de rodillas durante la deambulación e inversión del pie. Otros movimientos

anormales asociados son los tics y las mioclonías, que son más comunes en los casos de inicio temprano. La disartria se presenta en etapas iniciales hasta en el 90% de los casos. El desorden de la marcha en la EH incluye diversidad de alteraciones motoras como corea, distonía, parkinsonismo y ataxia. Se observa también propulsión, festinación, flexión espontánea de rodillas, dificultad para caminar en tándem, elevación repentina de piernas, retropulsión y apraxia de la marcha. Los pacientes pueden cursar con alteraciones de los movimientos oculares con retraso del inicio de los movimientos sacádicos, acompañados de parpadeo y desviación de la cabeza, así como en etapas tardías pueden tener incapacidad para iniciar en forma voluntaria movimiento ocular (14).

Alteraciones cognitivas: el deterioro cognitivo se presenta como demencia subcortical, caracterizada por déficit de memoria, ralentización psicomotora y deterioro de las habilidades ejecutivas, perceptivas y espaciales (10).

Alteraciones psiquiátricas: entre las múltiples expresiones psiquiátricas están: apatía, ansiedad, irritabilidad, depresión, angustia, aislamiento social, comportamiento obsesivo compulsivo y psicosis afectiva o esquizofrénica (11, 13). Los síntomas psiquiátricos y conductuales a menudo se presentan años antes de los trastornos motores, siendo la EH considerada una enfermedad neuropsiquiátrica. La tendencia suicida es una complicación psiquiátrica de alta relevancia en la EH, siendo una de las principales causas prevenibles de muerte en estos pacientes. La prevalencia de suicidio y de ideación suicida es significativamente mayor en la población con EH. Adicionalmente, la conducta autolítica, no necesariamente dirigida a la muerte, también puede ser una manifestación de la desregulación emocional, la impulsividad y la angustia severa.

La variación en el número de tripletes repetidos CAG(n) está ocasionada por expansión anormal durante la formación de gametos (mutación dinámica) en el extremo 5' del primer exón del gen *IT-15* o *HTT* (4p16.3). La proteína derivada, huntingtina, se localiza en el citoplasma y está conformada de 3,144 aminoácidos y 348 kDa (15). Se expresa predominantemente en el cerebro adulto y fetal, y contribuye con el desarrollo embrionario normal, la hematopoyesis y la neurogénesis (16).

El rango de repeticiones de CAG(n) determina su clasificación y correlación con la clínica: a) normal, con 26 o menos repetidos; b) normal mutable, de 27

a 35 repeticiones, donde el portador heterocigoto no tiene riesgo de desarrollar EH, pero su descendencia puede presentar la expansión a un alelo patogénico; c) alelos causantes de la EH, con 36 o más repetidos CAG. Estos últimos se clasifican en: penetrancia incompleta anormal, de 36 a 39 repetidos de CAG, cuyos portadores posiblemente no desarrollen síntomas; y en penetrancia completa y anormal, con más de 40 tripletes CAG, quienes sí presentarán la EH (16–17).

La proteína huntingtina mutada (*mHTT*), anormalmente larga, presenta exceso de glutaminas. Su precipitación en el citoplasma favorece la neurodegeneración al afectar la función de proteínas nucleares y citoplasmáticas que regulan múltiples funciones: factores de transcripción, supervivencia, neurogénesis, apoptosis, función mitocondrial, supresión tumoral, liberación de vesículas, proteólisis, degradación de proteínas, neurotransmisores y transporte axonal (15).

El número de repeticiones CAG o genotipo CAG(n) tiene un impacto significativo en el perfil clínico de la enfermedad. Existe una relación inversa entre el CAG(n) con la edad de inicio de EH. El mayor tamaño de la expansión se asocia con la anticipación en el comienzo de la enfermedad (16). La expansión del CAG(n) es causante del 60% al 70% de la variación en la edad de inicio, progresión y la aparición de los síntomas (16–17). En el rango típico descrito de entre 40 a 50 tripletes repetidos de CAG, la edad de inicio de EH varía de 30 a 65 años en la mayoría de los individuos afectados. Un número mayor de CAG(n) se asocia con la edad de inicio juvenil o adultos jóvenes, en tanto que la edad de inicio tardía ocurre con el rango de 36–39 repeticiones (18). Además, existe tendencia a que aumente el CAG(n), particularmente cuando se transmite a través del linaje paterno (17). Adicionalmente, el CAG(n) y otros factores modificantes se relacionan con la velocidad de cambios cerebrales, así como con la progresión clínica (18–20) y, más recientemente, se ha asociado con la sobrevivencia corta después del inicio de EH (21).

El objetivo del presente estudio es describir el perfil clínico de la EH, en función de la presencia de la tríada del número de alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas en una muestra de pacientes mexicanos con EH, y determinar su asociación con el genotipo CAG(n) del gen *HTT*. La determinación del número

de tripletes CAG(n) en el diagnóstico genético de este trastorno es crucial para proporcionar asesoramiento genético de certeza, personalizado para la progresión probable de las manifestaciones clínicas, sobrevida y pronóstico reproductivo basado en la expansión esperada de repeticiones durante la gametogénesis. El tratamiento temprano adecuado que mejore la calidad de vida es un beneficio adicional. El número de repeticiones CAG(n) en el gen *HTT* es un determinante crucial del perfil clínico en la EH, afectando la edad de inicio, la progresión y la gravedad de los síntomas. La comprensión de esta relación es fundamental para el diagnóstico, el pronóstico y el manejo de la enfermedad.

Materiales y métodos

Pacientes y consideraciones éticas

Se incluyeron 25 pacientes mediante un estudio retrospectivo con muestreo no aleatorizado por conveniencia. Participaron sujetos adultos, hombres y mujeres, con diagnóstico clínico de EH y confirmado con prueba genética, valorados por consulta privada de las especialidades de Neurología o Genética. Se registró, mediante historia clínica, expediente médico, genealogía, examen clínico, y a través de un formato semiestructurado, datos sobre la edad de aparición de síntomas y edad al recibir el diagnóstico, antecedentes familiares de afectados y rama parental de transmisión. El perfil clínico de EH se definió de acuerdo con el Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de EH propuesto por el Grupo de Estudio para Trastornos del Movimiento de la Academia Mexicana de Neurología (14), que establece que el diagnóstico clínico de EH o sus manifestaciones clínicas se caracterizan de forma general en tres dominios sintomáticos: motores, cognitivos y conductuales/psiquiátricos.

Se mantuvo la privacidad de la información conforme a los lineamientos éticos de confidencialidad. Los sujetos seleccionados accedieron, previa asesoría genética, a participar de manera voluntaria mediante consentimiento informado para recabar información del perfil clínico y la realización del estudio genético para la detección de la expansión del genotipo CAG(n), siguiendo los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki y del Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigaciones Regionales de la Universidad Autónoma de Yucatán

Determinación del número de tripletes repetidos CAG(n) en el gen *HTT*

A partir de una muestra de sangre periférica se obtuvo el ADN (50–100 µl), usando el estuche comercial de extracción Quick-gDNA, MiniPrep®. La determinación de la expansión de CAG(n) en el gen *HTT* se llevó a cabo mediante la amplificación de ADN por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, según sus siglas en inglés) del exón 1, siguiendo la metodología previamente descrita por Culjkovic *et al.* Los productos de amplificación se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio; los alelos normales (11 a 34 repetidos CAG) oscilaron de los 142 a 211 pb y de 226 a 472 pb los alelos mutantes (39 a 121 repetidos CAG) (22).

Se determinó el número de repeticiones o genotipo CAG(n) del gen *HTT* mediante secuenciación bidireccional tipo Sanger, utilizando el sistema *BigDye terminator cycle sequencing*®, siguiendo las especificaciones del fabricante en el analizador genético SeqStudio™ de *Applied Biosystems*. Se analizaron las secuencias con el programa *Sequencing analysis* V.6. Se estimó CAG(n) mediante inspección manual de las secuencias sentido y antisentido de cada alelo en una muestra; así mismo, se verificó cada resultado con el programa *Tandem Repeats Finder* de la Universidad de Boston (23).

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de datos del perfil clínico de la población estudiada. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la fuerza de la relación de CAG(n) con la edad de aparición y con el perfil clínico, en función de la presencia de síntomas clínicos en la tríada de los dominios motores, cognitivos y psicológicos. Adicionalmente, se consideró como variable de gravedad el mayor número de signos y síntomas clínicos de EH. Se compararon las medias y medianas con rango intercuartílico de las variables clínicas y sociodemográficas con prueba *t* de *Student*, prueba de Shapiro-Wilk y *U* de Mann-Whitney, con significancia de 0,05 a dos colas; así como para comparación de la media de CAG(n) en alelos normales y mutados, y de acuerdo con su origen parental. Se compararon proporciones mediante χ^2 del origen materno o paterno de los alelos mutados; la frecuencia de los síntomas motores, cognitivos, psiquiátricos, se evaluaron con

la prueba *z* y prueba Anova, con significancia de 0,05 y a dos colas. El análisis estadístico se realizó en hojas de cálculo Excel y en el paquete "Social Science Statistics".

Resultados

Participaron 25 pacientes no relacionados, 14 (56 %) mujeres y 11 (44 %) hombres. La distribución de las variables analizadas en relación con la edad al diagnóstico, edad de inicio de aparición de síntomas, tiempo de evolución, CAG(n) en alelos mutados, CAG(n) en alelos normales, así como número de familiares afectados en el total de pacientes estudiados y por sexo se muestran en la [tabla 1](#). Las edades al diagnóstico, inicio de síntomas y tiempo de evolución no arrojaron diferencias significativas entre sexos ($p > 0,05$).

Se encontró una correlación positiva entre la edad de inicio de síntomas y los años de evolución (coeficiente de correlación = 0,825), es decir, a medida que aumenta la edad del inicio de síntomas, también aumentan los años de evolución, sugiriendo que los pacientes que comienzan a mostrar síntomas a una edad más avanzada tienden a tener una evolución más prolongada de la enfermedad.

En el 84 % del total de los casos (21/25) se refirió un progenitor afectado, sin diferencias entre el origen parental materno (64 %) o paterno (20 %) ($p = 0,085$); el 12 % no refirieron el dato y 1 caso (4 %) no presentó antecedente familiar. De los 21 casos que refirieron transmisión parental, se encontró significativamente menores casos de EH con origen paterno que materno (23,81 % versus 76,19 %) ($p = 0,033$).

En relación con el perfil clínico, la sintomatología predominante fue motora (96 %), siendo más prevalentes los movimientos coreicos (92 %), la distonía (48 %) y los movimientos involuntarios, en los que se agrupó la atetosis, las mioclonías y los pseudo-tics (40 %). La cognitiva se encontró en el 84 % de los casos, predominando la disfunción ejecutiva (56 %), el fallo de memoria (40 %) y la disfunción perceptiva (28 %). De las manifestaciones psiquiátricas sobresalieron los cambios de personalidad (52 %), la presencia de alguna alteración de la conducta (28 %) y la irritabilidad (24 %). El análisis por sexo no mostró diferencias significativas ($p = 0,9578$), a pesar de que los signos psiquiátricos, el aislamiento y el desinterés no se presentaron en los hombres ([tabla 2](#)).

Tabla 1. Distribución de variables analizadas en 25 pacientes con EH y por sexo

Parámetro	Total media DE		Mujeres media DE		Hombres media DE		(p)
Edad al recibir el diagnóstico	49,20	13,20	45,64	14,14	53,73	9,43	0,658
Edad de inicio de síntomas	41,27 Mediana	12,69 RIQ	39,58 Mediana	12,98 RIQ	43,30 Mediana	11,33 RIQ	0,837
Tiempo de evolución de EH	5	3	4	3,5	6	3	0,139
CAG(n) normal	17	6	18,5	8	16,5	2	0,043
CAG(n) mutado	45	4	45,5	6	43	4	0,368
Familiares afectados	3	3	3	3	2	1	0,276

Nota. DE: desviación estándar; EH: enfermedad de Huntington; RIQ: rango intercuartílico; **en negritas:** significativo.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Perfil clínico de pacientes con EH en función de la frecuencia de signos y síntomas de motores, cognitivos y psiquiátricos; y distribuidos por sexo

Perfil clínico	Sujetos con EH		Mujeres		Hombres		p
	n	%	n	%	n	%	
<i>Motores</i>	24	96	13	52	11	44	0,696
Corea	23	92	13	52	10	40	0,567
Distonía	12	48	8	32	4	16	0,554
Movimientos involuntarios	10	40	5	20	5	20	1,00
Dependencia en la movilidad	8	32	6	24	2	8	0,624
Ataxia	7	28	3	12	4	16	0,880
Impersistencia motora	6	24	4	16	2	8	0,787
Disfagia	5	20	2	8	3	12	0,885
Dificultad respiratoria	3	12	2	8	1	4	0,896
Otro	7	28	5	20	2	8	0,696
<i>Cognitivos</i>	21	84	12	48	9	36	0,582
Disfunción ejecutiva	14	56	10	40	4	16	0,389
Fallos de memoria	10	40	6	24	4	16	0,756
Disfunción perceptiva	7	28	4	16	3	12	0,880
Disfunción visual-espacial	6	24	5	20	1	4	0,696
Deficiencia de procesamiento	6	24	3	12	3	12	1,00
Dificultad en el habla	5	20	2	8	3	12	0,888
<i>Psiquiátricos</i>	19	76	10	40	9	36	0,857
Cambios de personalidad	13	52	6	24	7	28	0,872
Alteración de la conducta	7	28	3	12	4	16	0,880
Irritabilidad	6	24	3	12	3	12	1,00
Insomnio	6	24	4	16	2	8	0,787
Apatía	5	20	4	16	1	4	0,754
Aislamiento	3	12	3	12	0	0	ND
Desinterés	3	12	3	12	0	0	ND

Nota. EH: enfermedad de Huntington; ND: no determinado.

Fuente: elaboración propia.

La gravedad de la enfermedad, determinada por los signos y síntomas presentes de la tríada clínica, mostró en un 64% de los afectados (16/25) manifestaciones en las tres dimensiones, en un 28% en dos dimensiones y un 8% solo en una dimensión. De acuerdo con el número de síntomas/signos dentro de cada dimensión, se observaron 9, 6 y 7 para los de tipo motor (24% tuvieron más de 5), cognitivo (32% más de 3) y psiquiátrico (24% más de 3 y un 24% no presentaron), respectivamente. Se encontró una correlación positiva que sugiere que la presencia de síntomas motores está asociada con la presencia de síntomas cognitivos y con los psiquiátricos (coeficiente de correlación 0,756 y 0,777, respectivamente).

Se encontró una diversidad de alelos CAG(n) de tamaño normal ($n = 13$), con rango de 12 a 28 repeticiones, cuyas formas alternas más frecuentes fueron 17 (20%), 15 (16%), 16 y 18 (12% cada uno); los 9 alelos restantes de este grupo se presentaron una sola vez. Todos los alelos mutados fueron de penetrancia completa (>40 tripletes CAG). Se encontraron 10 alelos mutados diferentes en un rango de 41 hasta 77 repetidos, siendo el más frecuente el de 42 repetidos (24%), seguido de 43 y 46 repetidos CAG mutados (20% cada uno). Las medias de CAG(n) en alelos normales y mutados fue de $18,83 \pm 4,36$ y de $47,20 \pm 8,91$, respectivamente. El análisis por sexo de la media de CAG(n) solo evidenció un valor significativamente mayor en las mujeres cuando se consideraron los alelos de rango normal ($p = 0,017$). Por el contrario, para los alelos mutados la distribución fue similar ($p = 0,154$), así como la distribución de CAG(n) de alelos mutados, de acuerdo con la transmisión materna o paterna ($46,75 \pm 7,21$ versus $50 \pm 15,18$) ($p = 0,643$).

La asociación de CAG(n) de alelos mutados con la edad de inicio de síntomas mostró que los pacientes con una edad de inicio menor a 45 años presentan más de 46 repetidos CAG(n), y en aquellos a partir de 46 años su rango disminuyó a CAG(n) 41–45 (figura 1A). Dos pacientes de inicio juvenil, antes de 20 años, tuvieron más de 70 CAG(n). El coeficiente de correlación de Pearson mostró relación inversa entre el número de CAG(n) y la edad de inicio de síntomas ($p = 0,000083$, figura 1B).

La asociación de la gravedad, en función del número de los signos y síntomas presentes en la tríada del perfil clínico ($N = 3$) ($r = 0,0004$, $p = 0,924$), y en función del número máximo de signos dentro de

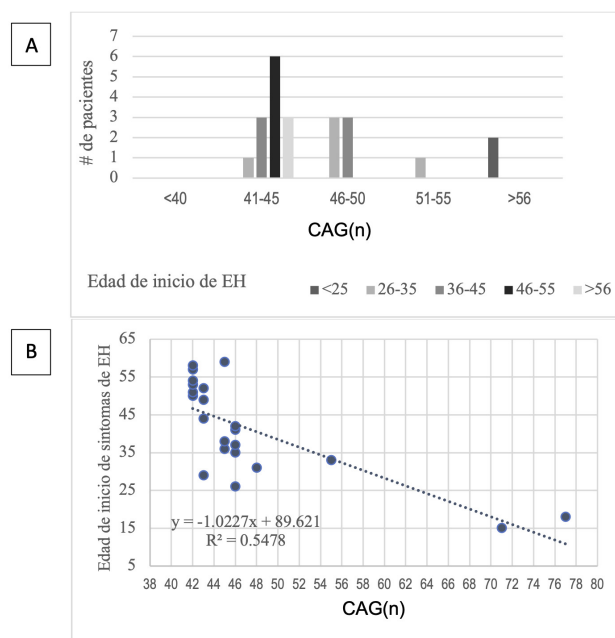


Figura 1. Asociación de CAG(n) de alelos mutados con la edad de inicio de síntomas: 1A: Distribución de CAG(n) de alelos mutados por rangos de edad de inicio de síntomas; 1B: Correlación entre CAG(n) de alelos mutados y edad de inicio de síntomas.

Fuente: elaboración propia.

cada dimensión, no se correlacionó con CAG(n), para cada grupo de manifestaciones motoras, cognitivas y psiquiátricas ($N = 9$, $p = 0,603$), ($N = 6$, $p = 0,939$), ($N = 7$, $p = 0,153$), respectivamente.

Discusión

Para la EH, al ser una enfermedad neurodegenerativa con progresión rápida, discapacitante y de evolución fatal, es crucial contar con un diagnóstico certero, oportuno y diferencial basado en la determinación del CAG(n), para fines de brindar acciones preventivas a través de asesoramiento genético. La estimación del CAG(n) en el diagnóstico genético de EH es un parámetro determinante, ya que se asocia con factores como la edad de inicio y su progresión, contribuyendo a un asesoramiento genético de certeza y tratamiento adecuado, que redunden en mejorar la calidad de vida. Este estudio describe las características genéticas basadas en CAG(n) y su asociación con la gravedad, utilizando como parámetro el mayor número de signos y síntomas presentes en tres dimensiones clínicas; signos/síntomas motores, cog-

nitivos y psiquiátricos. Se demostró que el mayor o menor número de estos se distribuyen independientemente del CAG(n), sugiriendo ausencia de asociación con la gravedad de la EH en la muestra estudiada; sin embargo, se confirmó la asociación inversa entre el CAG(n) y la edad de inicio de signos y síntomas de EH, previamente descrita, a mayor CAG(n), la edad de inicio de signos y síntomas es más temprana.

La prevalencia de EH en mujeres con respecto a hombres fue similar en los sujetos estudiados, lo que concuerda con la distribución para hombres y mujeres descrita en población costarricense (13). Así mismo, las características demográficas obtenidas con respecto al rango de edad al inicio de síntomas de entre 35 y 44 años, coinciden con los hallazgos publicados en la literatura para la EH (24) y similar en pacientes costarricenses ($p=0,655$) (13).

Los signos/síntomas del perfil clínico en la dimensión motora fueron los más prevalentes, concordando con lo que se describe en la literatura, donde los signos de la categoría motora son los primeros y los más distintivos en aparecer para EH, seguido de los cognitivos que aparecen antes o después de su inicio; en tanto que los signos de la dimensión psiquiátrica son independientes de las otras manifestaciones. En el mismo sentido, se resalta que los principales síntomas motores (corea), cognitivos (disfunción ejecutiva) y psiquiátricos (cambio de personalidad) observados en la muestra concuerdan con los típicos y más limitantes que se reportan en otras series de pacientes con EH (24).

La frecuencia de casos de EH que refirieron tener madre afectada o transmisión por vía materna fue significativamente mayor que la transmisión en vía paterna. Este hallazgo difiere de lo descrito en la mayoría de los reportes revisados, donde la transmisión por vía paterna ha evidenciado una mayor distribución, al igual que un mayor CAG(n) y con una tendencia a un inicio juvenil de la enfermedad, debido a la mayor expansión en la meiosis del varón, pudiendo causar que la EH se presente en una edad más temprana (17). No se descarta que el efecto de la transmisión por vía paterna que se describe, esté basado principalmente en el mayor CAG(n) que muestran los alelos mutados de origen paterno, más que a la transmisión parental, ya que se observó que la media de CAG(n) de alelos mutados transmitidos en línea paterna fue mayor que la media de CAG(n) transmitidos por vía materna, sin llegar a ser significativamente diferentes en la muestra estudiada. Liu *et al.*

(2014) demostraron que en pacientes con EH con transmisión por vía paterna, el CAG(n) fue mayor a 60 repetidos, y que además desarrollan, a edad temprana, síntomas atípicos, incluyendo epilepsia, deterioro cognitivo, tics, inestabilidad para caminar, entre otros, los cuales pueden conducir a un diagnóstico erróneo para casos de tipo juvenil (25). Cabe resaltar que para población mexicana se ha descrito una mayor transmisión paterna en casos juveniles con EH (media de edad de inicio $17,8 \pm 3,9$) y con rango de CAG(n) de 52 a 73 y media de $59,9 \pm 6,7$ (26); a diferencia de la serie de casos de este estudio, en el que se incluyeron casos de inicio en edad mayor a 40 años. No se descarta entonces que la transmisión por vía paterna pueda ocurrir principalmente en los casos juveniles de EH con mayor rango patológico de CAG(n), en tanto que los casos típicos de EH de inicio de síntomas mayor a 40 años se presenten por transmisión materna y menor CAG(n) patológico.

Al considerar también limitaciones en el tamaño de la muestra de este estudio, que probablemente favorezca la selección hacia los casos femeninos y la transmisión por vía materna, puesto que la comparación por sexo de la mediana de CAG(n) para alelos normales resultó mayor en casos femeninos ($p=0,043$, tabla 1), adicional a que la frecuencia de casos de EH con transmisión por vía materna fue mayor ($p=0,033$).

El rango de CAG(n) para alelos normales obtenido de 12 a 28, se encuentra dentro del rango descrito en población mexicana (27). El CAG(n) con 17 fue el alelo más frecuente en la población estudiada, al igual que en la población de pacientes costarricenses, en tanto que en otra población mexicana se ha descrito el CAG(n) 18 como el alelo más frecuente. El rango de CAG(n) para alelos mutados, de 41 a 77, resultó similar a lo descrito para la población mexicana, siendo el CAG(n) mutado, el alelo 42, el más frecuente, a diferencia de la población costarricense con EH, cuyo alelo CAG(n) 46 fue el más frecuente (13, 27).

La asociación del CAG(n) resultó inversamente proporcional con la edad de aparición de síntomas, es decir, a mayor CAG(n), la edad de inicio de síntomas fue más temprana, confirmando esta asociación descrita previamente en la literatura y en población mexicana (13, 26–27). En esta serie de sujetos con EH, resultaron notables dos casos con inicio juvenil que mostraron el mayor CAG(n), de más de 70. De acuerdo con el análisis, para esta muestra estudiada,

el CAG(n) sería responsable del 54,8% de la variabilidad de la edad de inicio de EH, con limitaciones en el tamaño de la muestra, ya que otras poblaciones han descrito que el CAG(n) puede explicar hasta el 70% de la varianza o edad de inicio de EH (28).

El 100% de los alelos mutados encontrados corresponden a penetrancia completa, es decir, CAG(n) mayor a 40. La proteína huntingtina anormal, producto de alelos mutados, provoca alargamiento de la región poliQ en el extremo amino, crucial para la unión a factores de transcripción. De manera que su longitud anormal induce cambios conformacionales en la proteína, favoreciendo su agregación tanto citosólica como nuclear, y con ello se altera su función, recambio y, finalmente, toxicidad. En la EH, la *mHTT* promueve la desregulación transcripcional de los genes *DNAJB1*, *HSPA1B* y *HSPB1*, como se ha revelado a partir de análisis *post mortem* de cerebros de pacientes con EH. Estos genes están sobre-regulados en todas las regiones cerebrales y tipos celulares, excepto en las neuronas espinales medias en etapa sintomática de EH, en tanto que los genes *HSPH1* y *SAT1* muestran una expresión alterada en todas las etapas sintomáticas, sugiriendo cambios tempranos y sostenidos de la expresión génica y relacionados a la respuesta de *heat shock*, así como a respuestas a proteínas mal desplegadas (29).

El CAG(n) no mostró asociación con la gravedad de EH en la población estudiada, sugiriendo variabilidad en el número de signos y síntomas presentes en el perfil clínico y cada dimensión clínica, así como que se distribuyen independientemente del CAG(n) en los pacientes con EH. Estos resultados concuerdan con lo descrito sobre la ausencia de asociación entre el CAG(n) y el trastorno psiquiátrico, cognitivo o motor (16), sugiriendo que el perfil clínico del paciente puede variar según la edad de comienzo de EH o el momento evolutivo del proceso (30). Así mismo, es importante considerar la escala de evaluación de la gravedad, la cual depende del uso de criterios clínicos estandarizados aplicables a los pacientes con EH para estimar la gravedad, entre ellos, la Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Huntington (*UHDS*, según sus siglas en inglés), capacidad funcional total (*TFC*, según sus siglas en inglés), puntuación motora total (*TMS*, según sus siglas en inglés), etc.; que suelen utilizarse para clasificar la gravedad de la enfermedad con base en el CAG(n) (7, 19). Por su parte, Langbehn *et*

al. (19) desarrollaron una escala de la función motora-cognitiva y medidas del volumen cerebral, caracterizando un modelo de la trayectoria de progresión de la EH desde signos tempranos detectables hasta la enfermedad moderadamente grave, para demostrar la asociación de estos indicadores con la edad y el CAG(n). Con base en esta escala, la progresión acelerada con la edad resultó altamente dependiente del CAG(n), es decir, a mayor CAG(n), el deterioro motor-cognitivo fue más temprano y más rápido y la dependencia continúa aún pasada la edad de aparición de la enfermedad clínica (19). Así mismo, identificaron tres patrones de progresión basados en los cambios del volumen cerebral dependientes de CAG(n), que incluyeron los ganglios basales, la materia gris y la combinación de volúmenes del cerebro completo con materia blanca y ventricular, demostrando la asociación de estos cambios cerebrales con la progresión clínica de EH en función del CAG(n). Langbehn *et al.* (21) también han demostrado la fuerte y substancial influencia del CAG(n) en el tiempo de sobrevivencia, a partir de la edad de inicio de síntomas motores, incluso un mayor CAG(n) resultó predictivo para sobrevivencia más corta, siendo más significativo para las mujeres, en el sentido de que observaron que a mayor edad de aparición adulta, la EH progresará más agresivamente con mayor CAG(n) y consistente con la relación entre mayor CAG(n) y la severidad de EH (21).

Conclusión

En el perfil clínico en la dimensión motora, los movimientos coreicos fueron la manifestación prevalente, en la cognitiva fue la disfunción ejecutiva y en la psiquiátrica fueron los cambios de personalidad. El rango de CAG(n) fue de 12 a 28 para alelos normales y de 41 a 77 para alelos mutados. El alelo mutado con CAG(n) 42 fue el más frecuente, siendo todos los alelos mutados de penetrancia completa. El 64% de los alelos mutados se transmitieron por vía materna. Se confirmó la asociación inversa entre el CAG(n) con la edad de inicio de EH, donde a mayor CAG(n) fue menor la edad de inicio de EH. El CAG(n) no mostró asociación con la gravedad de EH, siendo indicador el mayor número de signos/síntomas del perfil clínico de manera global, ni de manera particular con cada una de las dimensiones motora, cognitiva o psiquiátrica, considerando las limitaciones del tamaño de la muestra estudiada.

Agradecimientos. Los autores agradecen la participación voluntaria de los pacientes, así como a DIMYGEN Laboratorio por su donación en análisis de secuenciación, lo que permitió la estimación exacta de CAG(n).

Contribución de los autores. Lizbeth González-Herrera: conceptualización, análisis formal, adquisición de financiación, investigación, supervisión y escritura del borrador original; Roberto Leal-Ortega: conceptualización, curaduría de los datos, análisis formal, investigación, escritura, revisión y edición del manuscrito; Jahdai Amelga Trejo-Lugo: curaduría de los datos, análisis formal, metodología, validación y *software*; Gerardo Pérez-Mendoza: curaduría de los datos, análisis formal, metodología, administración del proyecto, *software* y supervisión; Paola López-González: curaduría de los datos, análisis formal, metodología, administración del proyecto, *software* y supervisión; Rodrigo Rubí-Castellanos: curaduría de los datos, análisis formal, investigación, validación, visualización, escritura, revisión y edición del manuscrito; Guillermo Valencia-Pacheco: curaduría de los datos, investigación, metodología, supervisión, escritura, revisión y edición del manuscrito; Doris Pinto-Escalante: conceptualización, investigación, supervisión, validación, escritura, revisión y edición del manuscrito; Silvina Contreras-Capetillo: conceptualización, curaduría de los datos, análisis formal, recursos, supervisión, validación, escritura, revisión y edición del manuscrito; Javier Enrique Sosa-Escalante: adquisición de financiación, investigación, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, escritura, revisión y edición del manuscrito.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no existe conflicto de interés de ninguna índole.

Financiación. Los autores declaran que obtuvieron financiación por parte de DIMYGEN Laboratorio S.C.P. y recursos del Laboratorio de Genética del Centro de Investigaciones Regionales de la Universidad Autónoma de Yucatán.

Implicaciones éticas. Se mantuvo la privacidad de la información conforme a los lineamientos éticos de confidencialidad. Los pacientes accedieron a participar de manera voluntaria mediante consentimiento informado, previa asesoría genética y siguiendo los lineamientos éticos de la Declaración de Helsinki y del Comité en Ética en Investigación del Centro de Investigaciones Regionales de la Universidad Autónoma de Yucatán..

Uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura del presente artículo.

Declaración de datos. Los autores declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con este artículo, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

Referencias

1. Vernon HJ. Huntington disease. Online Mendelian Inheritance in Man; 2022. <https://www.omim.org/entry/143100>
2. Orphanet. Huntington disease. Orphanet; 2011 <https://www.orpha.net/en/disease/detail/399>
3. Landles C, Bates GP. Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease: fourth in molecular medicine review series. EMBO Rep. 2004;5(10):958–63. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400250>
4. Rodríguez Pupo JM, Díaz Rojas YV, Rojas Rodríguez Y, Rodríguez Batista Y, Núñez Arias E. Actualización en enfermedad de Huntington. Correo Cient Med. 2013;17:(supl. 1):546–57. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000500003&lng=es
5. Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington's disease – update on treatments. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(4):33. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0739-9>

6. Castilhos RM, Augustin MC, Santos JA, Perandones C, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, et al. Genetic aspects of Huntington's disease in Latin America. A systematic review. *Clin Genet*. 2016;89(3):295–303. <https://doi.org/10.1111/cge.12641>
7. Morales E, Herrera C, Montañó L, Martínez K, Meza M, Del Villar N, et al. Current knowledge and future directions in Huntington's disease. *Arch Neuroci*. 2022;27(4):31–43. <https://doi.org/10.31157/an.v27i4.346>
8. 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):1017–27. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4806-6>
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. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;53:10–20. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.05.021>
10. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):24–34. <https://doi.org/10.1111/ene.13413>
11. Goh AM, Wibawa P, Loi SM, Walterfang M, Velakoulis D, Looi JC. Huntington's disease: neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease. *Australas Psychiatry*. 2018;26(4):366–75. <https://doi.org/10.1177/1039856218791036>
12. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol*. 2009;16(7):777–85. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02646.x>
13. Vásquez-Cerdas M, Morales-Montero F, Cuenca-Berger P. Características clínicas y genético-moleculares de la enfermedad de Huntington en pacientes costarricenses: experiencia de 14 años de diagnóstico molecular. *Rev Mex Neuroci*. 2018;19:9–18. <https://doi.org/10.24875/RMN.M18000003>
14. Neri-Nani G, López-Ruiz M, Estrada-Bellman I, Carrasco H, Enriquez-Coronel G, González-Usigli H, et al. Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. *Arch Neuroci*. 2016;21(1):64–72. <https://doi.org/10.31157/archneurosciencesmex.v21i1.112>
15. Talukder P, Jana A, Dhar S, Ghosh S. Huntington's Chorea—a rare neurodegenerative autosomal dominant disease: insight into molecular genetics, prognosis and diagnosis. *Appl Biochem Biotechnol*. 2021;193(8):2634–48. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03523-x>
16. Hussain Z, Mukherjee A, Ganguly G, Joardar A, Roy S, Guin DS, et al. Clinical profile of genetically proven Huntington's disease patients from eastern India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(2):195–200. https://doi.org/10.4103/aian.aian_505_19
17. Lee JM, Huang Y, Orth M, Gillis T, Siciliano J, Hong E, et al. Genetic modifiers of Huntington disease differentially influence motor and cognitive domains. *Am J Hum Genet*. 2022;109(5):885–99. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.03.004>
18. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):637–49. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70088-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70088-7)
19. Langbehn DR, Stout JC, Gregory S, Mills JA, Durr A, Leavitt BR, et al. Association of CAG repeats with long-term progression in Huntington Disease. *JAMA Neurol*. 2019;76(11):1375–85. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2368>
20. Paulsen JS, Long JD, Ross CA, Harrington DL, Erwin CJ, Williams JK, et al. Prediction of manifest Huntington's disease with clinical and imaging measures: a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2014;13(12):1193–201. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70238-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70238-8)
21. Langbehn DR. Longer CAG repeat length is associated with shorter survival after disease onset in Huntington disease. *Am J Hum Genet*. 2022;109(1):172–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.12.002>
22. Čuljković B, Ruždijić S, Rakić L, Romac S. Improved polymerase chain reaction conditions for quick diagnostics of Huntington disease. *Brain Res Protoc*. 1997;2(1):44–6. [https://doi.org/10.1016/s1385-299x\(97\)00019-6](https://doi.org/10.1016/s1385-299x(97)00019-6)
23. Benson G. Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(2):573–80. <https://doi.org/10.1093/nar/27.2.573>
24. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical features of Huntington's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1049:1–28. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_1
25. Liu ZJ, Sun YM, Ni W, Dong Y, Shi SS, Wu ZY. Clinical features of Chinese patients with Huntington's disease carrying CAG repeats beyond 60 within *HTT* gene. *Clin Genet*. 2014;85(2):189–93. <https://doi.org/10.1111/cge.12120>
26. Perez-González V, De-la-Cruz-Estrada E, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Frecuencia de casos juveniles con enfermedad de Huntington en población mexicana. *Rev Ecuat Neurol*. 2019;28(1):26–31.
27. Alonso ME, Yescas P, Cisneros B, Martínez C, Silva G, Ochoa A, et al. Analysis of the CAG(n) repeat causing Huntington's disease in a Mexican population. *Clin Genet*. 1997;51(4):225–30. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1997.tb02459.x>

28. Rosenblatt A, Kumar BV, Mo A, Welsh CS, Margolis RL, Ross CA. Age, CAG repeat length, and clinical progression in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2012;27(2):272–6. <https://doi.org/10.1002/mds.24024>
29. Malla B, Guo X, Senger G, Chasapopoulou Z, Yildirim F. A systematic review of transcriptional dysregulation in Huntington's disease studied by RNA sequencing. *Front Genet*. 2021;12:751033. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.751033>
30. Barquero MS, Gómez-Tortosa E. Trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad de Huntington. *Rev Neurol*. 2001;32(11):1067–71. <https://doi.org/10.33588/rn.3211.2000158>