

## Artículo Original

# Diagnóstico de trastornos del movimiento con fenotipos similares a la enfermedad de Huntington.

Melissa Vásquez-Cerdas<sup>1</sup>, MSc; Fernando Morales-Montero, PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Sección Genética, Instituto Nacional de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

**Autor correspondiente:**

Melissa Vásquez-Cerdas, MSc,  
Instituto Nacional de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de  
Costa Rica.  
San José, Costa Rica  
Código postal: 2060 San José. Tel: (506)2511-2150. Fax: (506) 2511-5130  
Correo: melissa.vasquez@ucr.ac.cr

## Resumen

**Introducción y objetivos:** La enfermedad de Huntington (HD) es la enfermedad neurodegenerativa hereditaria más frecuente, causada por una expansión inestable de la repetición CAG en el gen *HTT*. Se caracteriza por trastornos del movimiento, deterioro cognitivo y disturbios psiquiátricos y del comportamiento. Un número creciente de enfermedades pueden imitar la presentación de la HD. Se estima que entre 1 y 7% de los pacientes con síntomas y signos sugestivos de HD, son negativos para la mutación en el gen *HTT*, y se dice que presentan fenotipos similares a la HD ó fenocopias de HD. El objetivo del estudio es contribuir a la correcta clasificación de pacientes costarricenses con un cuadro clínico sugestivo de HD, pero sin la expansión CAG en el gen *HTT*.

**Metodología:** Un total de 11 pacientes costarricenses, ocho hombres y tres mujeres, se tamizaron para expansiones de repeticiones en los genes *JPH3*, *TBP*, *ATNI*, *ATXI*, *ATX2*, *ATX3* y *CACNA1A*. El análisis molecular se llevó a cabo por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y electroforesis en geles desnaturalizantes de urea-acrilamida con la posterior tinción con nitrato de plata.

**Resultados:** Todos los pacientes estudiados con fenotipo similar a la HD resultaron negativos para las expansiones en los genes *JPH3*, *TBP*, *ATNI*, *ATXI*, *ATX2*, *ATX3* y *CACNA1A*.

**Conclusiones:** La causa de la enfermedad en los pacientes analizados sigue siendo desconocida, y no se pudo establecer un diagnóstico o clasificación clínica definitiva. Esto indica lo complejo del diagnóstico diferencial de fenocopias de HD y evidencia que los trastornos del movimiento con fenotipos similares a la HD son clínica y genéticamente heterogéneos.

**Palabras clave:** enfermedad de Huntington, corea, fenocopias, Costa Rica, diagnóstico molecular.

## Abstract

**Introduction and aims:** Huntington's disease (HD) is the most common neurodegenerative inherited disease. It is caused by an unstable expansion of the CAG repeat in the *HTT* gene. HD is characterized by cognitive impairment, movement, psychiatric and behavioral disorders. An increasing number of diseases can mimic the presentation of HD. It is estimated that between 1 and 7% of symptomatic patients and with suggestive signs of HD are negative for the HD mutation, and it is said that they exhibit similar phenotypes to HD or phenocopies of HD. The aim of the study is to contribute to the

accurate classification of Costa Rican patients with a clinical picture suggestive of HD but without CAG expansion in the *HTT* gene.

**Methodology.** A total of 11 Costa Rican patients, eight men and three women, were screened for repeat expansions in the *JPH3*, *TBP*, *ATNI*, *ATXI*, *ATX2*, *ATX3*, and *CACNA1A* genes. Molecular analysis was carried out by polymerase chain reaction (PCR) and electrophoresis in denaturing urea-acrylamide gels followed by silver nitrate staining.

**Results.** All of the patients studied with a similar phenotype to HD were negative (mutation absent) for the repeat expansion in the genes *JPH3*, *TBP*, *ATNI*, *ATXI*, *ATX2*, *ATX3* and *CACNA1A*.

**Conclusions.** The genetic cause of the disease in the analyzed patients remains unknown, and a definitive clinical diagnosis or classification could not be established. This highlights the complexity of the differential diagnosis in HD phenocopies, indicating that movement disorders with HD-like phenotypes are clinically and genetically heterogeneous.

**Keywords:** Huntington disease, chorea, phenocopies, Costa Rica, molecular diagnosis.

## Introducción

La enfermedad de Huntington (HD) (también conocida como corea de Huntington) es la enfermedad neurodegenerativa hereditaria más frecuente a nivel mundial. La HD presenta una prevalencia de 5 a 10 casos por cada 100000 habitantes en la población caucásica. Se caracteriza por trastornos del movimiento (corea, distonía, parkinsonismo), deterioro cognitivo y disturbios psiquiátricos (depresión, ansiedad, irritabilidad, apatía) y del comportamiento. Esta presentación clínica se debe a la pérdida neuronal progresiva de células dentro del circuito corteza-estriado-tálamo-corteza, principalmente en el estriado (caudado y putamen).<sup>1</sup>

La HD se hereda de forma autosómica dominante. La mutación que la causa es la expansión inestable del trinucleótido citosina-adenina-guanina (CAG) ubicado en el exón uno del gen huntingtina (*HTT*), el cual codifica para la proteína que ha sido llamada huntingtina (con expresión ubicua). Los individuos sanos presentan entre 10 y 35 repeticiones CAG. Cuando se tienen entre 36 y 39 repeticiones CAG, se presenta penetrancia incompleta (no todos los individuos en este ámbito presentarán síntomas de HD), mientras que los pacientes clínicamente afectados presentan  $\geq$  de 40 repeticiones CAG (penetrancia completa, es decir, todos los individuos con  $\geq$  de 40 repeticiones CAG obligatoriamente presentarán síntomas de HD).<sup>1</sup> La edad de inicio típica está entre los 30 y 50 años (HD clásica) pero puede presentarse tanto en jóvenes<sup>2</sup> como en adultos mayores.

Un número creciente de enfermedades hereditarias, degenerativas y progresivas pueden imitar la presentación de la HD, ya que cursan con signos y síntomas semejantes. Se dice entonces que los pacientes con estas enfermedades presentan fenotipos similares a la HD ó fenocopias de HD<sup>3,4</sup> que deben ser tomadas en cuenta a la hora de brindar un diagnóstico clínico-molecular.

Un fenotipo similar a la HD (fenocopia) se define como un trastorno progresivo con corea, distonía, parkinsonismo, ataxia o mioclonías, asociado con un deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos o de comportamiento, pero que no tiene una expansión patológica de tripletas CAG en el gen *HTT*.<sup>5</sup>

Las fenocopias de la HD son trastornos neurodegenerativos genéticamente heterogéneos que incluyen: los síndromes similares o parecidos a la HD (síndromes HDL, por sus siglas en inglés HD-like), tales como HDL1, 2, 3, y 4 la atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana (DRPLA), algunas ataxias espinocerebelosas dominantes (SCAs), la corea acantosítica, la neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral (NBIA)<sup>4,6</sup> y en los últimos años también se ha incluido, a la corea asociada con el gen del marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (*C9orf72*).<sup>7-9</sup>

Hasta la fecha, los síndromes HDL son clasificados principalmente según su modo de herencia. Aunque este criterio puede ser muy útil en presencia de una historia familiar bien establecida, puede que no sea útil en los numerosos casos en los que la historia familiar no está disponible o es inexacta.<sup>10</sup>

La HDL2 es causada por una expansión inestable del trinucleótido citosina-timina-guanina (CTG) en el gen

junctofilina 3 (*JPH3*), que codifica para la proteína junctofilina 3. Esta se expresa principalmente en el cerebro y parece ayudar a establecer el complejo de unión entre la membrana citoplasmática y el retículo endoplasmático (ER). Esto puede servir para ligar los canales de calcio dependientes de voltaje con canales de liberación de calcio en el retículo endoplasmático.<sup>11-13</sup> La HDL2 se hereda de forma autosómica dominante, presenta una correlación negativa entre la edad de inicio y la longitud de las repeticiones, toma un curso progresivo y puede mostrar notables similitudes con la HD.<sup>14</sup>

La HDL4, también conocida como ataxia espinocerebelosa tipo 17 (SCA17), es un trastorno de herencia autosómica dominante causado por una expansión de repeticiones CAG/CAA en el gen de la proteína de unión a la caja TATA (*TBP*) que codifica para un importante factor de inicio de la transcripción. En la SCA17 se presentan fenómenos como la inestabilidad intergeneracional, especialmente a través de la transmisión paterna, y la anticipación.<sup>15</sup> La ataxia es la característica más común (95%), pero también son frecuentes los signos extrapiramidales, en especial movimientos involuntarios (70%), incluyendo corea, distonia, y demencia. Además son comunes signos piramidales como epilepsia, disturbios psiquiátricos y rigidez. Su edad de inicio está entre los 19 y 48 años, y raramente inicia en la adolescencia.<sup>16,17</sup>

Otra enfermedad que comparte muchas características con la HD y los síndromes HDLs, es la DRPLA. También es una enfermedad autosómica dominante causada por una expansión inestable de la repetición CAG en el gen atrofina 1 (*ATN1*), el cual codifica para la proteína atrofina 1. Esta proteína es miembro de una clase de corepresores transcripcionales conservados evolutivamente involucrados en la señalización nuclear. Se cree que ATN1 desempeña un papel como regulador nuclear transcripcional importante para el desarrollo del cerebro y otros sistemas de órganos.<sup>18</sup> Al igual que la HD y la SCA17, la DRPLA también presenta el fenómeno de anticipación y su edad típica de inicio es en la tercera década. La DRPLA es un trastorno progresivo de ataxia, coreo atetosis y demencia o cambios de carácter en adultos; y ataxia, mioclonías, epilepsia y deterioro intelectual progresivo en los niños. La presentación clínica varía dependiendo de la edad de inicio.<sup>19,20</sup>

Además de la SCA17 (ó HDL4), otros síndromes atáxicos como las SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6 pueden presentarse con movimientos coreicos, por lo que deben considerarse en pacientes con un fenotipo HDL atáxico.<sup>21</sup> Todas estas SCAs son causadas por repeticiones de tripletas CAG inestables en los genes *ATX1* (SCA1), *ATX2* (SCA2), *ATX3* (SCA3) y *CACNA1A* (SCA6). Estos trastornos se manifiestan por encima de un umbral de repeticiones CAG que varía en función del gen, pero que usualmente es sobre las 37-40 repeticiones CAG. Se supone que los mecanismos de ganancia de función tóxicos, comunes en estas enfermedades, son la agregación y la deposición de proteínas mal plegadas en las neuronas, dando lugar a la formación de inclusiones nucleares y citoplasmáticas características.<sup>22,23</sup>

En los últimos años, el número de enfermedades que deben ser tomadas en cuenta en pacientes con fenotipos similares a la HD ha aumentado considerablemente. En el marco de la línea de investigación sobre enfermedades neurológicas causadas por mutaciones inestables, en el año 2004 se inició en el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) de la Universidad de Costa Rica (UCR), la implementación y aplicación del diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington (HD). A través de todos estos años de realizar el diagnóstico molecular de la HD, se han encontrado pacientes con características clínicas típicas de la HD, y algunos incluso con antecedentes familiares, pero que resultaron negativos para la mutación en el gen *HTT*.<sup>24</sup> Aquí describimos la investigación realizada en un grupo de 11 pacientes costarricenses con fenotipos similares a la HD pero que no presentaron la expansión CAG en el gen *HTT*. Para encontrar la causa genética del fenotipo en estos pacientes, investigamos la presencia de mutaciones que causan la HDL2, la HDL4 (SCA17), la DRPLA y las ataxias SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6, esto con el fin de contribuir a la correcta clasificación de estos pacientes y optimizar el manejo clínico.

## Materiales y métodos

### *Población de estudio:*

La población consistió de 11 pacientes costarricenses que fueron referidos al INISA entre el 2007 y el 2017 por neurólogos de

diferentes hospitales públicos o neurólogos particulares, con el objetivo de realizar la confirmación o exclusión de un diagnóstico clínico de HD debido a su sintomatología. Sin embargo, todos los 11 pacientes resultaron negativos para la mutación CAG en el gen *HTT*. La selección de los pacientes estuvo guiada, además de la ausencia de la expansión de la tripleta CAG en el gen *HTT*, por la presencia de síntomas motores (corea, distonía, parkinsonismo, ataxia) asociados con un deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos o de comportamiento, así como la disponibilidad del ácido desoxirribonucleico (ADN). La presencia de historia familiar, no fue un criterio obligatorio. Para este estudio, se obtuvo el consentimiento informado firmado para todos los 11 sujetos, de acuerdo con los protocolos éticos aprobados por el Comité Ético Científico (CEC) de la Universidad de Costa Rica.

*Análisis Genético / Diagnóstico Molecular.*

A partir del ADN genómico de los pacientes, extraído previamente de leucocitos de sangre periférica utilizando el método de proteinasa K / fenol-cloroformo,<sup>25</sup> se tamizaron las mutaciones causantes de algunos trastornos motores similares a la HD por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Para todos aquellos casos con un diagnóstico molecular negativo para la HD, primero se realizó la búsqueda de la posible mutación en los genes *JPH3* (HDL2), *TBP* (SCA17 ó HDL4) y *ATN1*

(DRPLA). Para esto, se usaron las secuencias de los iniciadores y las condiciones experimentales previamente publicadas.<sup>26-28</sup> Posteriormente, se procedió a determinar la presencia de la mutación en los genes *ATX1* (SCA1), *ATX2* (SCA2), *ATX3* (SCA3) y *CACNA1A* (SCA6), en los 11 pacientes reclutados, siguiendo las condiciones experimentales ya estandarizadas en nuestro laboratorio.<sup>29</sup> Los productos de PCR se analizaron en geles desnaturalizantes de urea-acrilamida con la posterior tinción con nitrato de plata.

**Resultados**

Se estudiaron 11 pacientes costarricenses, ocho mujeres y tres hombres, de diferentes familias aparentemente no relacionadas. Como se resume en el Cuadro 1, los 11 pacientes estudiados presentaron características clínicas muy sugerentes de HD. En algunos pacientes (54.5%) predominaban los síntomas o manifestaciones del movimiento mientras que otros (45.5%) presentaban tanto síntomas motores como características psiquiátricas. En cuanto a la edad de manifestación de la enfermedad, en algunos pacientes los síntomas iniciaron a una edad temprana, mientras que en otros el inicio fue en la edad adulta. La edad promedio de inicio fue de 36.8 años. Cuando se indagó sobre la historia familiar de una enfermedad similar, solo cuatro de estos pacientes (36.4%) informaron tener antecedentes familiares.

**Tabla 1. Características clínicas de 11 pacientes con fenotipos similares a la HD**

Código	Género	Edad de inicio (años)	Principales manifestaciones clínicas	Historia familiar
HDL-48	F	13	Corea	Ausente
HDL-66	F	50	Corea, múltiples caídas	Presente
HDL-89	M	17	Corea, rigidez	Presente
HDL-91	F	55	Corea, alucinaciones	Presente
HDL-99	F	46	Corea, alucinaciones, pérdida de memoria reciente, disfagia	Ausente
HDL-101	F	19	Corea, falta de coordinación	Ausente
HDL-111	F	32	Coreo-atetosis, pérdida de equilibrio, tics	Incierta
HDL-113	M	29	Corea, depresión, disartria	Ausente
HDL-121	M	62	Corea, discinesia orolingual, acatisia, cambios conductuales leves	Ausente
HDL-122	F	15	Corea, depresión	Desconocida
HDL-137	F	67	Corea	Presente

F: femenino, M: masculino

Previamente, todos estos 11 pacientes habían resultado negativos para la expansión en el gen *HTT*,<sup>24</sup> ya que presentan menos de 26 repeticiones CAG. En vista de esto y debido a que estos pacientes presentaban síntomas sugestivos de HD, se procedió a tamizar los genes *JPH3*, *TBP*, *ATN1*, *ATX1*, *ATX2*, *ATX3* y

*CACNA1A*, los cuales se han relacionado con enfermedades motoras similares a la HD. Sin embargo, ninguno de los pacientes analizados presentó la mutación respectiva en ninguno de estos genes, es decir, que resultaron negativos para

la mutación en esos siete genes, y por consiguiente, negativos para las fenocopias de HD analizadas.

## Discusión

En los últimos años se han dedicado, y se dedican actualmente, muchos esfuerzos para delinear las bases moleculares de las enfermedades neurodegenerativas, tanto por la necesidad de mejorar las clasificaciones clínicas y brindar un mejor manejo clínico y un asesoramiento genético adecuado, como por entender los mecanismos celulares que las causan. Un mejor conocimiento de esto facilitaría encontrar los posibles blancos terapéuticos en cada una de estas enfermedades.

La disponibilidad de una prueba genética para la HD ha permitido a los médicos no solo confirmar el diagnóstico clínico de pacientes con un historial familiar de HD, sino también excluir casos que presentan síntomas atípicos o un historial familiar incierto de la enfermedad. Alrededor de un 8% de los pacientes con HD se presenta sin un historial familiar aparente de HD.<sup>6</sup> Debido a esta diversidad clínica, cualquier definición de fenocopias de HD debe considerar, no solo la tríada de síntomas clásicos de la HD, sino también fenotipos que tengan un alto grado de traslape con la HD y aquellos sin una historia familiar de herencia autosómica dominante conocida,<sup>3-4</sup> como se consideró en nuestro caso.

Se estima que entre 1 - 7% de los pacientes con síntomas y signos sugestivos de HD, no tienen la mutación que causa la enfermedad de Huntington, o sea, son negativos para la expansión de tripletas CAG.<sup>3</sup> En vista de esto, se deben valorar otros diagnósticos genéticos diferenciales además de otras condiciones no genéticas (infecciosas, inmunes, tóxicas ó vasculares).

En este estudio intentamos caracterizar genéticamente un grupo de pacientes costarricenses que no presentaban la expansión CAG en el gen *HTT*, pero que por sus características clínicas (Cuadro 1), podrían considerarse como fenocopias de la HD. De esta manera, se hacía necesario complementar los estudios con la búsqueda de mutaciones en otros genes, para tratar de dar respuesta a la necesidad de estos pacientes y sus familias, así como de los médicos tratantes, de contar con un diagnóstico certero para un mejor manejo clínico. Por lo tanto, se

decidió tamizar algunos genes incluidos en el diagnóstico diferencial de la HD, relacionados con enfermedades de herencia autosómica dominante y que de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada antes de llevar a cabo este estudio, eran las fenocopias más comunes. Dentro de los síndromes HDL decidimos estudiar las expansiones repetidas en los genes *TBP* y *JPH3* responsables de la HDL4 y HDL2, que son, con algunas excepciones, enfermedades que se manifiestan con un síndrome predominantemente coreico y aparición en la edad adulta; o enfermedades que se presentan principalmente con distonía y parkinsonismo y aparición en las primeras dos décadas de vida.<sup>10</sup>

Sin embargo, en ninguno de los genes estudiados se encontró la mutación responsable de la enfermedad en estos pacientes. De esta forma, hemos excluido las mutaciones en: (1) dos genes HDL (*TBP* y *JPH3*); (2) el gen *ATN1* y (3) cuatro genes responsables de síndromes atáxicos en donde pueden presentarse movimientos coreicos (*ATX1*, *ATX2*, *ATX3* y *CACNA1A*).

Varios estudios han tamizado genes responsables de fenocopias de la HD en grupos de pacientes con un diagnóstico clínico compatible con la HD, pero sin la expansión CAG en el gen *HTT*. La mayoría de estas investigaciones han sido realizadas principalmente en poblaciones europeas y norteamericanas.<sup>3,30-41</sup> Sin embargo, estos estudios reportan que en solo un 2.1% (de un total de 1 559 pacientes) de los casos se pudo llegar a un diagnóstico genético definitivo. En estos casos se encontraron principalmente mutaciones en los genes *TBP*, *JPH3* y *C9orf72*.<sup>42</sup> De acuerdo a lo anterior, la ausencia de mutaciones en nuestro grupo de pacientes no es de extrañar.

La expansión de repeticiones CAG/CAA en el gen *TBP* es responsable de la ataxia SCA17 (ó HDL4), probablemente el síndrome HDL más común en la población caucásica. Esta ataxia explica entre el 0.5-2% de todos los síndromes similares a la HD. Por su parte, la HDL2, causada por expansiones en el gen *JPH3*, representa alrededor del 0.7% de las fenocopias de la HD.<sup>3,30</sup> Clínicamente, la forma clásica de la HDL2 puede ser indistinguible de la HD, con características cognitivas, psiquiátricas y motoras similares.<sup>43</sup>

En los últimos años, el número de genes asociados con fenotipos similares a la HD ha ido en aumento y se ha sugerido que la expansión repetida de un hexanucleótido GGGGCC (G4C2) en el gen *C9orf72*, podría ser la causa genética más común de las fenocopias de la HD (aproximadamente el 2-5% de los casos) principalmente en poblaciones europeas.<sup>9,42,44,45</sup>

El síndrome similar a la enfermedad de Huntington causado por expansiones en el gen *C9orf72* es una enfermedad neurodegenerativa genética poco frecuente, caracterizada por trastornos del movimiento que incluyen distonía, corea, mioclonos, temblor y rigidez. Otras características asociadas son deterioro cognitivo y de la memoria, trastornos psiquiátricos tempranos y problemas conductuales. Por lo general, se tienen pocas repeticiones de este hexanucleótido, generalmente menos de 20-30, pero en individuos con la mutación, la repetición puede sobrepasar los cientos e incluso miles de repeticiones.<sup>7,46</sup> La mutación interfiere con la expresión normal de la proteína producida por el gen *C9orf72*. Los mecanismos moleculares propuestos por los cuales las expansiones repetidas en *C9orf72* inducen cambios neurodegenerativos son: la pérdida de función del gen *C9orf72* a través de la haploinsuficiencia, la ganancia de función tóxica del ARN y la ganancia de función a través de la acumulación de proteínas de repetición dipéptido tóxicas. Sin embargo, muchos más procesos celulares se ven afectados, incluido el transporte núcleo-citoplasma, el procesamiento del ARN, la función normal del nucleolo, la formación de orgánulos sin membrana, la traducción, el sistema del proteosoma-ubiquitina, entre otros.<sup>46,47</sup> Por lo tanto, en la actualidad, y de acuerdo a varios estudios, es importante considerar la búsqueda de expansiones en el gen *C9orf72* en individuos negativos para la mutación causante de la HD.<sup>7,9</sup> En este estudio, debido a aspectos logísticos y presupuestarios, no se pudo tamizar este gen. Sin embargo, no se descarta poder realizarlo en algún momento.

También existe una gran cantidad de evidencia que demuestra que la expansión repetida del hexanucleótido GGGGCC es un factor genético importante en pacientes con demencia frontotemporal (FTD), con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y con un fenotipo mixto FTD-ASL,<sup>7,46</sup> ya

que representa el 40% de la ALS familiar, el 30% de la FTD familiar y el 8% de los casos esporádicos de ALS en poblaciones predominantemente caucásicas.<sup>48</sup>

Además, es importante considerar que también es probable que, en los pacientes de este estudio, la enfermedad que presentan se deba a mutaciones de repeticiones inestables o de otro tipo, en genes aún no identificados. Por otra parte, hay que recalcar que siete de los 11 probandos tenían una historia familiar ausente, incierta o desconocida. En casos como estos, cuando el historial familiar no está claro o no se puede recuperar información, podría ser importante considerar fenotipos coreicos de herencia autosómica recesiva, como por ejemplo la HDL3 o síndromes asociados con mutaciones en el gen *FRRS1L*, entre otros.<sup>42</sup>

Para este grupo de pacientes no se pudo establecer un diagnóstico o clasificación clínica definitiva, por lo que la causa de la enfermedad sigue siendo desconocida. En los últimos años, el número de enfermedades que deben ser tomadas cuenta en pacientes con trastornos similares a la HD ha aumentado considerablemente. Esto demuestra lo complejo del diagnóstico diferencial de las fenocopias de la HD, y evidencia que los trastornos del movimiento con fenotipos similares a la HD son clínica y genéticamente heterogéneos. De igual forma, es importante mencionar que el traslape de las características clínicas, y, por lo tanto, cuadros clínicos muy similares, dificultan el trabajo diario de los médicos neurólogos, pues estos no pueden brindar un diagnóstico preciso en la mayoría de los casos. Un diagnóstico preciso puede permitir a los pacientes y a sus familias entender mejor la naturaleza de su condición, y puede ser esencial para el pronóstico y el tratamiento. La necesidad de estudios adicionales es evidente. La aplicación de las metodologías de secuenciación de siguiente generación (NGS) puede ser de gran ayuda y proporcionar diagnósticos genéticos específicos en muchas de estas enfermedades. Sin embargo, estos todavía son muy costosos y no están ampliamente disponibles como diagnósticos de rutina,<sup>10</sup> aunque si hay laboratorios que los utilizan, principalmente los laboratorios enfocados en realizar diagnósticos moleculares y no de investigación. Por esto, es una

prioridad que antes de realizar las pruebas genéticas moleculares, los médicos hayan considerado todas las características clínicas y epidemiológicas, además de excluir otras enfermedades tratables o posibles causas no genéticas, con el fin de reducir el número de pruebas genéticas y estrechar las posibilidades diagnósticas. Un análisis de sangre básico que incluya electrolitos séricos, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, hemograma completo, pruebas de función tiroidea y glucosa en sangre aleatoria podrían proporcionar algunas pistas para determinar la etiología de la corea en algunos casos. Y si aún no se encuentra la causa, un segundo panel de pruebas, tales como el anticuerpo antinuclear (ANA), el anticuerpo antiestreptolisina O, el examen toxicológico de la orina, las pruebas del VIH, la hormona paratiroidea, los anticuerpos antifosfolípidos y la ceruloplasmina, podrían ser aplicados.<sup>49</sup>

Por el momento, el tratamiento de la HD y de los trastornos genéticos similares a la HD sigue siendo sintomático y con tratamientos de apoyo como por ejemplo la fisioterapia y terapia del habla.

## Créditos

A Dayana Vargas Sanabria del INISA por su ayuda técnica.

## Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

## Fuentes de financiamiento

El presente trabajo ha sido financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (UCR).

## Referencias

- Novak MJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol* 2011; **98**: 297-323.
- Vásquez M, Sevilla F, Gutiérrez A et al. Enfermedad de Huntington infantil: reporte del primer caso en Costa Rica confirmado por análisis molecular. *Neuroje* 2016; **29**(2): 18-25.
- Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Disord* 2008; **23**: 716-20.
- Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007; **20**: 681-687.
- Rodrigues GR, Walker R, Bader B et al. Clinical and genetic analysis of 29 patients with Huntington's disease-like phenotype. *Arg Neuropsiquiatr* 2011; **69**: 419-423.
- Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; **3**: 517-525.
- Marogianni C, Rikos D, Provatas A et al. The role of C9orf72 in neurodegenerative disorders: a systematic review, an updated meta-analysis, and the creation of an online database. *Neurobiol Aging* 2019; **84**: 238.e25-238.e34.
- Rikos D, Marogianni C, Provatas A et al. Screening for the C9ORF72 Expansion in Greek Huntington Disease Phenocopies and Controls and Meta-analysis of Current Data. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2020; **10**(1): 5.
- Koutsis G, Karadima G, Kartanou C et al. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions are a frequent cause of Huntington disease phenocopies in the Greek population. *Neurobiol Aging* 2015; **36**(1): 547.e13-6.
- Martino D, Stamelou M, Bhatia K. The differential diagnosis of Huntington's disease like syndromes: 'red flags' for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**(4): 650-656.
- Nishi M, Mizushima A, Nakagawa K et al. Characterization of human junctophilin subtype genes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **273**(3): 920-7.
- Takehima H, Komazaki S, Nishi M et al. Junctophilins: a novel family of junctional membrane complex proteins. *Mol Cell* 2000; **6**: 11-22.
- Ito K, Komazaki S, Sasamoto K et al. Deficiency of triad junction and contraction in mutant skeletal muscle lacking junctophilin type 1. *J Cell Biol* 2001; **154**(5): 1059-67.
- Margolis RL, Holmes SE, Rosenblatt A et al. Huntington's disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol* 2004; **56**(5): 670-674.
- Stevanin G, Brice A. Spinocerebellar ataxia 17 (SCA17) and Huntington's disease-like 4 (HDL4). *Cerebellum* 2008; **7**(2): 170-8.
- Craig K, Keers SM, Walls TJ et al. Minimum prevalence of spinocerebellar ataxia 17 in the north east of England. *J Neurol Sci* 2005; **239**: 105-109.
- Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O et al. SCA 17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol* 2004; **55**(2): 281-286.
- Palmer EE, Hong S, Al Zahrani F et al. De novo variants disrupting the HX repeat motif of ATN1 cause a recognizable non-progressive neurocognitive syndrome. *Am J Hum Genet* 2019; **104**: 542-552.
- Naito H, Oyanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neurology* 1982; **32**(8): 798-807.
- Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H et al. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol* 1995b; **37**(6): 769-75.
- Schols L, Bauer P, Schmidt T et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; **3**(5): 291-304.
- Soong B, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007; **20**: 438-446.
- Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet* 2010; **9**: 885-894.
- Vásquez M, Morales F, Cuenca 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**(5): 9-18.
- Sambrook J, Russell DW. Molecular Cloning: a laboratory manual. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
- Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A et al. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genet* 2001; **29**(4): 377-378.

27. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet* 1999; **8**(11): 2047-78.
28. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K et al. Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nature Genet* 1994; **6**(1): 14-18.
29. Vásquez M, Fernández H, Cuenca P et al. Diagnóstico molecular de ataxias espinocerebelosas (SCAs) y reporte del primer caso de SCA3 en Costa Rica confirmado por análisis molecular. *Neuroeje* 2017; **30**(1): 19-25
30. Stevanin G, Fujigasaki H, Lebre AS et al. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. *Brain* 2003; **126**: 1599-1603.
31. Keckarevic M, Savic D, Svetel M et al. Yugoslav HD phenocopies analyzed on the presence of mutations in PrP, ferritin, and Jp-3 genes. *Int J Neurosci* 2005; **115**(2): 299-301.
32. Costa Mdo C, Teixeira-Castro A, Constante M et al. Exclusion of mutations in the PRNP, JPH3, TBP, ATNI, CREBBP, POU3F2 and FTL genes as a cause of disease in Portuguese patients with a Huntington-like phenotype. *J Hum Genet* 2006; **51**(8): 645-651.
33. Sutek-Piatkowska A, Krysa W, Zdzenicka E et al. Searching for mutation in the JPH3, ATNI and TBP genes in Polish patients suspected of Huntington's disease and without mutation in the IT15 gene. *Neurol Neurochir Pol* 2008; **42**(3): 203-209.
34. Koutsis G, Karadima G, Pandraud A et al. Genetic screening of Greek patients with Huntington's disease phenocopies identifies an SCA8 expansion. *J Neurol* 2012; **259**(9): 1874-1878.
35. Rosenblatt A, Ranen NG, Rubinsztein DC et al. Patients with features similar to Huntington's disease, without CAG expansion in huntingtin. *Neurology* 1998; **51**: 215-220.
36. Vuillaume I, Meynieu P, Schraen-Maschke S et al. Absence of unidentified CAG repeat expansion in patients with Huntington's disease-like phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**(5): 672-675
37. Bauer I, Gencik M, Laccone F et al. Trinucleotide repeat expansions in the junctophilin-3 gene are not found in Caucasian patients with a Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol* 2002; **51**(5): 662.
38. Bauer P, Laccone F, Rolfs A et al. Trinucleotide repeat expansion in SCA17/ TBP in white patients with Huntington's disease-like phenotype. *J Med Genet* 2004; **41**(3): 230-232.
39. Cellini E, Forleo P, Nacmias B et al. Spinocerebellar ataxia type 17 repeat in patients with Huntington's disease-like and ataxia. *Ann Neurol* 2004; **56**(1): 163.
40. Krause A, Hetem C, Holmes SE et al. HDL2 mutations are an important cause of Huntington's disease in patients with African ancestry. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; **76**(Suppl 4): S17.
41. Rodriguez-Revenga L, Santos MM, Sánchez A et al. Screening for FXTAS in 95 Spanish patients negative for Huntington disease. *Genet Test* 2008; **12**: 135-138.
42. Schneider SA, Bird T. Huntington's Disease, Huntington's Disease Look-Alikes, and Benign Hereditary Chorea: What's New? *Mov Disord Clin Pract* 2016; **3**(4): 342-354.
43. Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A et al. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genet* 2001; **29**(4): 377-378.
44. Hensman DJ, Poulter M, Beck J et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology* 2014; **82**(4): 292-299.
45. Kostic VS, Dobricic V, Stankovic I et al. C9orf72 expansion as a possible genetic cause of Huntington disease phenocopy syndrome. *J Neurol* 2014; **261**(10): 1917-1921.
46. Babić Leko M, Župunski V, Kirincich J et al. Molecular Mechanisms of Neurodegeneration Related to C9orf72 Hexanucleotide Repeat Expansion. *Behav Neurol* 2019: 2909168.
47. Moens TG, Partridge L, Isaacs AM. Genetic models of C9orf72: what is toxic? *Curr Opin Genet Dev* 2017; **44**: 92-101.
48. Majounie E, Renton AE, Mok K et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurology*. 2012b; **11**: 323-330.
49. Malek, N, Newman EJ. Hereditary chorea—What else to consider when the huntington's disease genetics test is negative? *Acta Neurol Scand* 2017; **135**: 25-33.