



Artículo original

Enfermedad de Huntington en población panameña, 2007-2021

[Huntington's disease in the Panamanian population, 2007-2021]

Luis Lee-Chen¹, Donna Chen de Lee¹, María Amaya Naranjo², Fernando Gracia¹,
Mauricio Berenguer Sánchez¹, Enrique Austin Ward³¹Servicio de Neurología, Hospital Santo Tomás, Panamá, Rep. de Panamá; ²Departamento de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de la CSS, Panamá, Rep. Panamá; ³Genetista, Complejo Hospitalario de la CSS.**Palabras Claves**

Enfermedad de Huntington, epidemiología, incidencia, prevalencia, Panamá.

Keywords:

Huntington Disease, epidemiology, incidence, prevalence, Panama.

CorrespondenciaLuis Lee-Chen
leechen001@gmail.com**Recibido**

06 de feb de 2022

Aceptado

26 de junio de 2022

Publicado

30 de agosto de 2022

Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento el editorial.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito y la obtención de consentimiento informado de los pacientes. Este trabajo fue avalado por el Comité institucional de ética institucional: Comité de Bioética e investigación del Hospital Santo Tomás..

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Huntington (EH) es un desorden neurodegenerativo autosómico dominante caracterizado por disfunción progresiva motora, cognitiva y psiquiátrica¹. No se conoce la prevalencia de EH en Centro América (2-11). En Panamá no se han reportado estudios sobre esta Enfermedad. **El objetivo** es estimar la prevalencia de EH en población panameña. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo de casos con EH entre 2007 y 2021 en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron individuos panameños, mayores de 15 años, un caso por familia, con cuadro clínico sugestivo, con o sin antecedentes familiares, resonancia magnética cerebral y prueba genética HTT positiva. Estos casos fueron incluidos en el Registro Nacional de Enfermedad de Huntington. **Resultados:** Presentamos 11 casos índice, 6 femeninos. Se estima una prevalencia de 0.25 x 100000 habitantes, edad promedio 40 años (rango 23-63), media 43±12.4, la edad de inicio 29 años (rango 14-43), media 27±11.13, presentación juvenil 3 casos. Se detectaron 91 sintomáticos de 185 familiares, transmisión predominante paterna, todos heterocigóticos. Alelo normal entre 13-23 repeticiones de CAG, mientras que alelo mutante oscila entre 41 y 59 repeticiones de CAG. **Conclusión:** Este es el primer reporte de la EH en población panameña, la prevalencia estimada es baja de 0.25 x 100000 habitantes. Estudios futuros deberán realizarse para conocer la prevalencia en Panamá y Centro América además de determinar el origen ancestral de esta población.

Abstract

Introduction: Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder characterized by progressive motor, cognitive and psychiatric dysfunction. HD prevalence in Panama or in Central America is unknown. This will be the first report in Panamá about HD. **Methodology:** The objective is to estimate HD prevalence in Panamanian population. A retrospective, descriptive study of patients with HD between 2007 and 2021 was conducted. Panamanians > 15 years, 1 case per family, with typical clinical symptoms, with or without family history, brain magnetic resonance and positive genetic test and then included in the National registry of Huntington Disease. **Results:** Eleven index cases were presented, 6 women. The mean age was 40 years (range 23-63), median 43±12.4, sex ratio was 5:6, the onset age was 29 years (range 14-43), median 27±11.13. 3 cases in young patients. 91 symptomatic cases out of 185 relatives, with a dominant paternal transmission, all heterozygous. Normal allele between 13-23 CAG repetitions, while the mutant allele ranges between 41 and 59 CAG repetitions. **Conclusions:** This is the first HD report in Panamanian population, with a low estimated prevalence of 0.25 x 100,000. The aim of this study is to promote HD research in Panama and Central America and determine the ancestral origin of this population.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa de carácter hereditario, autosómica dominante, que inicia en edad productiva y reproductiva, con progresiva discapacidad física, cognitiva y psiquiátrica [1]. La EH es causada por la expansión de repeticiones de CAG en el gen HTT. Alelos con más de 40 repeticiones de CAG siempre se asocia a EH. Alelos entre 36-39 repeticiones tienen reducida penetrancia, aquellos entre 27 y 35 repeticiones de CAG son alelos intermedios y pueden expandirse durante la meiosis en siguientes generaciones, alelos menores de 26 repeticiones de CAG se consideran normal [2]. Esta enfermedad no tiene cura y el manejo es sintomático. Representa para el paciente y familiares una de carga económica, psicológica y social, significando un problema en la planificación escolar, familiar, laboral y para obtener seguro de salud.

La incidencia mundial de 0.38/100,000 y una prevalencia de 2.71/100,000 en análisis de 4 estudios. Es de baja prevalencia en Asia 0.4/100,000 comparado con la población de Europa, Norte América y Australia 5.7/100,000 [3]. Reporte de prevalencia de EH en América Latina hasta marzo 2015 no incluye datos de Centroamérica [4].

No hay estudios epidemiológicos de EH en Centro América [4]. No existen datos de estadísticas vitales de la República de Panamá sobre esta enfermedad, no se realiza la prueba genética, se desconoce la prevalencia e incidencia de la EH y este sería el primer estudio neuro-epidemiológico de EH en Panamá.

Este estudio tiene como objetivo presentar la primera serie de casos-índice con Enfermedad de Huntington en población panameña, describir sus características epidemiológicas como son el sexo, edad de inicio de síntomas, características genotípicas y número de repeticiones de alelo normal/anormal, tipo de herencia, años de sobrevida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y observacional. Inicialmente se buscaron datos de estadísticas vitales de la República de Panamá. Se solicitó a la Unidad de Registros Médicos del Hospital Santo Tomás todos los casos con diagnóstico de Enfermedad de Huntington desde 2007 a 2021 y se revisaron los expedientes clínicos. A través de la Asociación Panameña de Neurología, vía correo electrónico, contacto personal y por reuniones se invitó a todos los neurólogos a nivel Nacional a participar en el estudio. Se confeccionó una base de datos llamado Registro Nacional de Enfermedad de Huntington con las variables a estudiar. Se contó con la aprobación del Comité de Investigación y por el Comité de Ética en investi-

gación del Hospital Santo Tomás, con exención de la firma de un consentimiento bajo información, al tratarse de un estudio retrospectivo.

Los casos fueron evaluados por neurólogos del Hospital Santo Tomás. Se les realizaron estudios de resonancia magnética (1.5T). Para la prueba genética se solicitó el consentimiento informado.

La prueba genética, por razones administrativas y económicas, se realizó en 2 laboratorios con metodología utilizada con estándares internacionales:

- 1) Lorgen en Granada España, metodología empleada mediante la extracción de ADN de la muestra siguiendo protocolo de extracción orgánica con fenol-cloroformo. La calidad y cantidad del ADN extraído fue verificada en gel de agarosa al 0.8%, siguiendo lo publicado por Golberg y col. En Human Molecular Genetics, 1993, Vol. 1, N°6: 635—636. Una vez amplificados los fragmentos fueron analizados utilizando un Analizador Genético ABI PRISM 310 de Applied Biosystems.
- 2) Quest Diagnostics en Valencia, España, cuya metodología posterior a la extracción de ADN, la amplificación se realizó mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), utilizando dos sets de primers con fluoresceína, y el tamaño de las repeticiones se determinó por electroforesis en un secuenciador de DNA automatizado.

Se habían realizado 26 pruebas genéticas y se excluyeron 15 casos: 6 eran familiares del caso índice, 6 casos resultaron negativos por EH y otros 3 casos no se realizaron la prueba genética.

Criterios de Inclusión: caso-índice: Todo caso de Nacionalidad Panameña, mayor de 15 años, un caso por familia, con cuadro clínico probable (trastorno del movimiento, trastorno de conducta y trastorno cognitivo), descripción genealógica de por lo menos 3 generaciones, con o sin antecedentes familiares similares, estudio de resonancia magnética (1.5T) sugestiva que demuestre atrofia de núcleos caudados, constancia del estudio genético confirmatorio con un alelo con más de 40 repeticiones de CAG en gen HTT.

Criterios de Exclusión: se excluyeron casos sin confirmación genética en el expediente.

Se confeccionó el Registro Nacional de Enfermedad de Huntington, incluye variables de edad, género, ubicación, edad de inicio de los síntomas, genealogía -de por lo menos 3 generaciones (abuelos, padres, hermanos e hijos si hubiere), transmisión paterna/materna, número de familiares sintomáticos, descripción del número de repeticiones de cada alelo, sobrevida (edad de inicio de los síntomas hasta la fecha actual), defunción (edad de inicio de los síntomas hasta su fallecimiento).

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas dictadas por la Declaración de Helsinki y siguiendo las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Todas las operaciones estadísticas fueron realizadas con el programa informático para análisis de datos Epi-Info 7.1.5. Con la información recolectada se procedió a presentar los datos mediante tablas y se analizaron los resultados con medidas de tendencia central. Los datos demográficos se presentaron como frecuencias relativas simples en la forma de porcentajes. Las variables cuantitativas continuas de distribución normal se analizaron como promedios y desviación estándar, mientras que las de distribución no paramétrica como medianas con límites mínimo y máximo, o con rangos intercuartiles, según el caso. Para el contraste de variables se utilizó la prueba U de Mann-Whitney se empleó en la comparación de medianas, para variables continuas no paramétricas entre dos grupos. Todos los análisis fueron hechos a dos colas y considerados significativos cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se encontraron 11 caso-índice, 6 femeninas, edad promedio al momento del diagnóstico de edad promedio 40 años (rango 23-63), media 43 ± 12.4 , la edad de inicio 29 años (rango 14-43), media 27 ± 11.13 , incluidos tres casos de inicio juvenil (menores de 20 años). En la genealogía se reportan 91 casos sintomáticos de los 185 familiares en riesgo, principalmente en la Provincia de Panamá, Penonomé y Herrera, (Ver Gráfico N°1). En 9 de los 11 casos la transmisión fue paterna, no hubo casos sin antecedentes familiares. El alelo normal se describe entre 13-23 repeticiones de CAG, en el alelo mutante fue entre 41-59 repeticiones de CAG, (Ver Tabla N°1). Entre la edad de inicio y el número de repeticiones de CAG del alelo mutante, se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney con un valor de $p=0,00038$ encontrando asociación signi-

ficativa. La sobrevivencia de nuestros casos varió ampliamente entre 1 a 20 años con promedio de 15 años, media 9 ± 15.1 . Encontramos 4 defunciones de estos 11 casos, de los cuales 1 por suicidio, y los otros 3 por neumonía por aspiración.

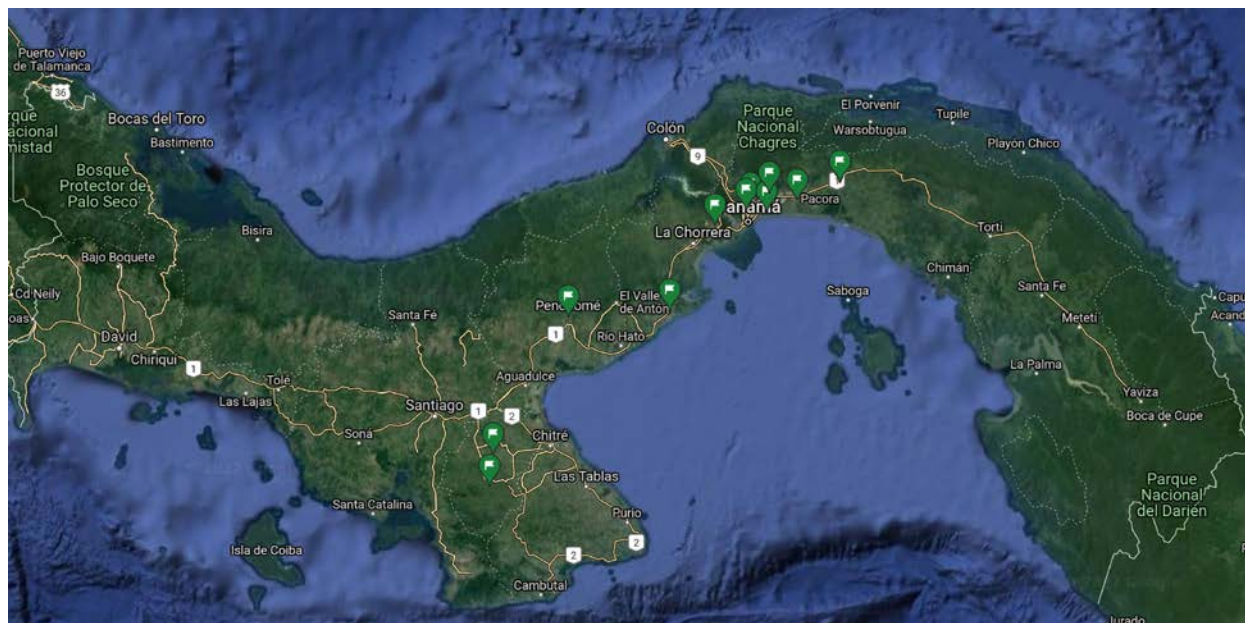
DISCUSIÓN

Este reporte acerca de las características clínicas y genéticas en casos con Enfermedad de Huntington es el primero en su clase en Panamá y se incluyeron 11 casos-índice que tienen tendencias parecidas a lo reportado en la literatura. Incluyendo los tres casos de inicio temprano, la edad de inicio en promedio fue de 29 años y se ha reportado usualmente el inicio de síntomas entre los 35 a 44 años [5], la transmisión paterna y el número de repeticiones alélicas coincide con lo reportado en la literatura [5], al igual que la sobrevivencia de 15 años en promedio y se reporta entre 15 a 18 años [6]. No hay estudios epidemiológicos de EH en Centroamérica, ni en Panamá [4] y las discrepancias con lo reportado en la literatura podría sugerir un subregistro debido a que el estudio genético no se realiza en nuestro país otro motivo más para justificar la necesidad de continuar la investigación en el tema. Nuestro estudio muestra la presencia de casos autóctonos en Panamá, sería interesante también realizar el complemento genealógico para comprobar esta hipótesis. No existen datos de incidencia o prevalencia para Panamá, tampoco es el objetivo del estudio, pero nuestra información pareciera indicar una prevalencia baja ($0.25 \times 100,000$ habitantes) en comparación a lo reportado a nivel mundial $2.71/100,000$ habitantes [3], representados principalmente en la región céntrica del país. Cuidadosa planificación y ejecución para la captación, tamizaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento en personas con esta enfermedad es necesaria para resolver estas preguntas y disminuir los importantes sesgos presentados en este trabajo.

Tabla 1. Enfermedad de Huntington en población panameña, 2007-2021.

CASO-ÍNDICE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total (%)	Prom.
Edad (años)	55	43	33	27	46	28	38	44	63	49	23		40.8
Edad de inicio(años)	43	43	18	27	14	25	31	43	19	40	21		29.4
Género (F)	1		1	1		1			1		1	6(54%)	
Familiares	42	12	16	51	7	5	9	9	19	13	2	185	
Sintomáticos	7	4	7	14	3	2	7	4	2	4	1	91	
Transmisión*	P	P	P	M	P	P	P	P	P	P	M	9(81%)	
Alelo #1	13	19	23	20	22	16	16	20	19	21	18		19
Alelo #2	41	46	55	55	46	56	48	45	42	46	59		49
Sobrevivencia (años)	23	1	23	15	38	3	7	1	44	9	2		15
Defunciones		1	1	1	1							4	

Prom: Promedio; *Transmisión: paterna (P), Materna (M)

Gráfica 1. Ubicación de los casos de Enfermedad de Huntington en Panamá.

Ubicación de los casos en Ciudad de Panamá, Penonomé y Herrera.

CONCLUSIONES

Las características clínicas de los 11 casos-índice de los que describimos a 6 mujeres, con promedio de inicio de síntomas a los 29 años, herencia de transmisión paterna en 9 casos, la supervivencia de 15 años desde el inicio de síntomas, alelo normal entre 13-23 repeticiones de CAG, mientras que alelo mutante oscila entre 41 y 59 repeticiones de CAG. Estudios futuros deberán realizarse para conocer la prevalencia en Panamá y Centro América además de determinar el origen ancestral de esta población.

REFERENCIAS

- [1] Vessie P. On the transmission of Huntington's chorea. (1932). *J Nerv Ment Dis*, 76, 553-573. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005053-193212000-00001>
- [2] Warby S, Visscher H, Collins J, Doty C, Carter C, Butland S. (19/1/2011). HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet*. 19(5), 561-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.229>
- [3] Tamara Pringsheim, Katie Wiltshire, Lundy Day, Jonathan Dykeman, Thomas Steeves, Nathalie Jette. (27/8/2012). The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorder*, 27, 1083-91. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.25075>
- [4] R M Castilhos, M C Augustin, J A Santos, C Perandones, M L Saraiva-Pereira, L B Jardim. (13/8/2016). Genetic aspects of Huntington's disease in Latin America. A systematic review. *Clin Genet*, 89(3), 295-303. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.12641>
- [5] M.A. Rosales-Reynoso, A.B. Ochoa-Hernández, P. Barros-Núñez. (16/7/2009). Diseases caused by triplet expansion. *Neurología*, 49(2), 79-87. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.4902.2008633>
- [6] Castilhos RM, Souza AF, Furtado G, Gheno T, Silva A, Vargas F, Lima M. (17/10/2013). Huntington disease and Huntington-like in a case series from Brazil. *Clin Genet*, 86(4), 373-377. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.12283>
- [7] Cruz-Coke R, Moreno R. Genetic epidemiology of single gene defects in Chile. (9/1994). *J Med Genet*, 31(9): 702-706. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.31.9.702>
- [8] Lima E Silva, Serra H, Bertuzzo C, Lopes-Cendes. (3/2000). Molecular diagnosis of Huntington disease in Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(1), 11-17. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000100002>
- [9] The U.S.-Venezuela Collaborative Research Project, Wexler N. (9/3/2004). Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age and onset. *Proc Natl Acad Sci*, 101(10), 3498-3503. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308679101>

- [10] Cornejo-Olivas M, Inca-Martínez M, Espinoza-Huertas K, Veliz-Otani D, Velit-Salazar M, Marca V, Olimpio O. (2015). Clinical and Molecular Features of Late Onset Huntington Disease in a Peruvian Cohort. *J Huntington Dis.* 4(1), 99-105. DOI: <https://doi.org/10.3233/JHD-140119>
- [11] Vásquez-Cerdas M, Campos-Ramírez D, Gutiérrez-Doña B. (1/9/2011). Abordaje integral de pacientes costarricenses afectados con la enfermedad de Huntington y sus familiares. *Acta Med Cosrric*, 53(3), 136-143. DOI: <https://doi.org/10.51481/amc.v53i3.756>
- [12] Gatto E, Parisi V, Etcheverry J, Sanguinetti A, Cordi L, Binelli A, Persi G, Squitieri F. (24/11/2015). Juvenile Huntington disease in Argentina. *Arq Neuropsiquiatr.* 53, 127-135.
- [13] Vásquez-Mojena Y, Alguna-Salvia, L, Laffita-Mesa, J, González-Zaldívar Y, Almaguer-Mederos L, Rodríguez-Labrada R. (15/12/2013). Genetic features of Huntington disease in Cuba population: Implications for phenotype, epidemiology and predictive testing. *J Neurol Sci.* 335, 101-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.08.037>
- [14] Jankovic J, Tolosa E. (27/6/2003). Parkinson's Disease and Movement Disorders. *European Journal of Neurology*, 10(5), 603-604. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00637>.
- [15] Conneally M. Huntington Disease: Genetics and Epidemiology. (5/1984). *Am J Hum Genet.* 36, 506-526.
- [16] Chritchley M, Great Britain and the Early history of Huntington's chorea. (1973). *Adv Neurol*, 1, 13-18.
- [17] Fisher E, Hayden, M. (1/2014) Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population risk. *Mov Discord*, 29(1), 105-114. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.25717>
- [18] Miao X, Zhi-Ying W. Huntington Disease in Asia. (5/7/2015). *Chin Med J (Engl)*. 128(13), 1815-9. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.159359>
- [19] Baine F, Kay C, Ketelaar M, Collins J, Semaka A, Doty C, Krause A. Huntington disease in the South African population occurs on diverse and ethnically distinct genetic haplotypes. (6/3/2013). *Eur J Hum Genet*, 21(10), 1120-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.2>
- [20] Agostinhos LA, Rocha CF, Medina-Acosta E, Barboza H, Alves da Silva A, Pereira S. (11/10/2012). Haplotype analysis of CAG and CCG repeats in 21 Brazilian families with Huntington's disease. *J Hum Genet* 57, 796-803. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhg.2012.120>