

ESTUDIO DE UNA FAMILIA CON COREA DE HUNTINGTON EN CAÑETE*

Por J. M. CUBA** y L. TORRES***

RESUMEN

De 14 familias con Corea de Huntington (C. H.) identificadas en el Valle de Cañete, se estudia una, integrada por 392 personas y en la que se encuentra 30 pacientes; 16 hombres y 14 mujeres, y 2 sospechosos. La enfermedad habría aparecido en esta familia hace 120 á 150 años. Los apellidos y los rasgos físicos corresponden todos a mestizos. Se recomienda el estudio de las tres últimas generaciones, compuestas por sujetos menores de 30 años. Se considera que a partir del Valle de Cañete se habría extendido la Corea de Huntington en el Perú. En el presente trabajo no se estudiaron los aspectos psiquiátricos de la enfermedad.

SUMMARY

We have studied one of the 14 families with Huntington's Chorea identified in the Cañete Valley. We found 30 cases in the 392 members of this family; 16 male, 14 female, and 2 suspicious. In this family the disease appeared 120 or 150 years ago. All the subjects are half-bred by surnames and physical characteristics. The study of the recent generations with people under 30's is recommended. We conclude that the Huntington's Chorea has been spreaded from the Cañete Valley. In the present study we have not studied the psychiatric aspects of the disease.

PALABRA-CLAVE: Corea de Huntington.

KEY WORD: Huntington's Chorea.

* Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas "Santo Toribio de Mogrovejo". Trabajo realizado con la ayuda del CONCYTEC.

** Jefe del Departamento de Neurología y Gerontología, INCN. Prof. Principal de Neurología.

*** Médico Asistente del INCN, Prof. de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

INTRODUCCION

La Corea de Huntington (C. H.) es un desorden autosómico dominante, con penetrancia completa, que clínicamente aparece entre los 20 y 30 años, y evoluciona de modo lento y progresivo (MARTÍN,¹⁶ MAZZIOTA *et al.*¹⁷). Los síntomas principales son los movimientos involuntarios de tipo coreico, las manifestaciones psicopatológicas y la demencia. No se conoce la etiología (HAYDEN *et al.*¹³), sin embargo, algunas investigaciones señalan que el gen mutante estaría en el cromosoma 4, en el extremo del brazo corto (GUSELLA *et al.*¹²).

La anatomía patológica muestra lesiones en las células pequeñas, principalmente del núcleo caudado y en segundo lugar del putamen. También se encuentran lesiones en la corteza cerebral; alteraciones que se observan con la tomografía por emisión de positrones (YOUNG *et al.*²²).

En la neuroquímica, se ha encontrado una importante reducción del ácido gama aminobutírico (GABA), en los ganglios basales y en el locus niger, así como de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), como consecuencia de la reducción masiva de las neuronas gabaminérgicas. Asimismo, la disminución de la acetilcolina y de la sustancia P en menor cantidad y no siempre frecuente, correspondería al mismo fenómeno. En cambio, la somatostatina y otros neuropéptidos estarían aumentados (AGID,¹ PERRY *et al.*¹⁹).

La enfermedad fue descrita en 1872 por George HUNTINGTON,¹⁴ en familias de emigrantes ingleses que residían al Este de Long Island, en New York (BRUYN⁴). Desde entonces esta enfermedad se ha estudiado en casi todo el mundo.

En América Latina, CRUZ-COKE¹⁰ en 1987 entre otros, se refiere a la C. H. en Chile. BARBOSA *et al.*³ en 1985 recogen las publicaciones en el Brasil y ALONSO *et al.*³ en 1985 hacen lo propio en México.

Los "focos" mejor estudiados, desde el punto de vista genealógico, son los de Venezuela y Perú. El de Venezuela, en la zona de Maracaibo estudiado por NEGRETE¹⁸ en 1963, YOUNG *et al.*²² en 1986 y otros; el del Perú, en el Valle de Cañete, por Cuba *et al.*⁵⁻⁹ desde 1979.

FIGURA 1



Nos parece de interés insistir en el estudio de las familias por la elevada frecuencia de esta enfermedad en la zona de Cañete. De las 14 familias encontradas, hemos escogido ésta, que en la serie la colocamos con el número 1, debido al elevado número de pacientes entre sus miembros, y además, a la gran cantidad de menores de 20 años, entre los que ha de esperarse numerosos pacientes o portadores de la enfermedad.

En el presente trabajo sólo nos limitamos al estudio de la genealogía de una familia para insistir, de una parte, en la frecuencia de casos con esta enfermedad, y de otra, como un primer paso para tratar de encontrar el probable origen racial, entre nosotros. No estudiamos aquí las personalidades anormales, ni los procesos psicopatológicos.

MATERIAL Y METODOS

Para este trabajo hemos realizado varias visitas al Valle de Cañete y a otras Provincias de Lima e Ica, en donde se encuentran los informantes con los cuales precisamos el árbol genealógico. Los pacientes y sus familiares fueron visitados en sus domicilios. Los supuestos sanos fueron observados en sus actividades.

Para el diagnóstico de C. H. hemos seguido los parámetros de FOLSTEIN *et al.*,¹¹ que consisten en precisar los movimientos coreicos, de comienzo insidioso, aparición tardía y curso progresivo; deterioro de las funciones intelectuales o alteraciones en el comportamiento, y finalmente antecedentes familiares de la enfermedad.

Casi todos los enfermos fueron hospitalizados y en algunos casos se realizaron exámenes especiales como L.C.R., potenciales evocados, electroencefalografía, radiografía de cráneo y tomografía axial computada. Cuando ellos o la familia lo permitieron, fueron fotografiados o filmados (Fig. 2).

FIGURA 2



V Generación, Pac. 1,
Mariano SAN.. SAN., 1983

1989

IV Generación, Pac. 2,
Francisco SAN...CAS.,
1987

Los familiares sospechosos, de más de 15 años, que no podían viajar a Lima, fueron examinados en el lugar, por neurólogos calificados*.

* Agradecemos a los Doctores C. Castro, J. Altamirano, E. Beteta y R. Johnson (EE.UU.), quienes nos han acompañado en algunas visitas.

En uno de nuestros viajes (1987) nos acompañó el grupo del Laboratorio del Profesor J. GUSELLA de Massachusetts*, quienes llevaron muestras de sangre para la investigación genética. En todos los viajes tuvimos la colaboración de médicos residentes y de estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

RESULTADOS

Hasta el presente (1989), hemos encontrado 14 familias, todas originarias de Cañete (Fig. 1), que las hemos numerado del 1 al 14 y las denominamos con las tres primeras letras de cada uno de los apellidos escritos con mayúscula; en ellas, de un total de 1,360 personas, se ha encontrado 116 casos de C. H. registrados en VII generaciones (TABLA I).

TABLA I

14 FAMILIAS CON 116 CASOS DE C. H. EN CAÑETE

Nº Fam.	Apellidos		Generaciones							Enfermos
			I	II	III	IV	V	VI	VII	
1.	CAS...	SAN...		1	4	7	14		4	30
2.	CAN...	SAN...	1	5	1	2				9
3.	HUA...	POR...	1	1	3	3	1			9
4.	CAM...	SAN...			1	3	4			8
5.	RUI...	OCH...		2	1	2				5
6.	FLO...	ABA...	1	1	1					3
7.	AVA...	SAN...		1	1	2				4
8.	SAN...	SAN...			1					1
9.	TAY...	CUZ...			1	7	2			10
10.	CAS...	NOL...			4	4	4			12
11.	SEG...	SAM...			1	7	2			10
12.	CAM...	SAN...			1	5				6
13.	YAY...	CAS...			1	3	3			7
14.	LLAN...	SAN...			1	1				2
Total de enfermos				3 11	22	46	30	4		116

En el presente estudio analizamos el árbol genealógico que corresponde a la familia CAS...SAN.... No ha sido posible encontrar el origen de esta familia, es decir el padre y la madre, por ello comenzamos con las dos familias que se juntaron en la generación I para convertirse en una sola.

* Ira Shoulson, de Rochester; Ann Young y John Penny de Ann Harbor; Nancy Wexler y otros.

Del total de 392 personas censadas, 201 son hombres y 175 mujeres, no fue posible precisar el sexo en 16 personas. Encontramos 30 enfermos con C. H.: 16 varones y 14 mujeres y dos pacientes "sospechosos" un hombre y una mujer (TABLA II).

TABLA II

RESUMEN DEL ARBOL GENEALOGICO DE LA FAMILIA Nº1 CAS... SAN...

Sexo	Nº de Personas	Enfermos	"Sospechosos"
Hombres	201	16	1
Mujeres	175	14	1
No identificados	16		
Total	392	30	2

En este árbol se registra 7 generaciones, las que están indicadas con números romanos a la izquierda en el diagrama. La distribución por generaciones la consignamos en la TABLA III.

TABLA III

GENERACIONES DE LA FAMILIA 1: CAS...SAN...

Generación	Familiares	Enfermos		Total	"Sospechosos"	
		H.	M		H.	M.
I	6	-	-	-		
II	12	1	-	1		
III	26	2	2	4		
IV	43	7	-	7		
V	103	4	10	14		1
VI	148	2	2	4	1	
VII	54	?	?	?		
Total	392	16	14	30	1	1

En la V generación, de 103 personas, 14 tuvieron C. H.: 4 hombres y 10 mujeres; además una es "sospechosa": Petronila SAN...OCH... de 43 años.

En la VI generación, de 148 personas cuyas edades fluctúan en su mayoría entre los 10 y 30 años, sólo se encontraron 4 pacientes: 2 hombres, 2 mujeres y un varón "sospechoso" Manuel ROJ... CAM..., fallecido. Es importante señalar que dos partos gemelares, no muestran signos de enfermedad, hasta ahora.

En la VII generación, de 54 personas, cuyas edades oscilan entre 7 y 14 años, aún no se registra casos. En la TABLA IV resumimos todos los casos de Corea de Huntington hallados.

TABLA IV

RELACION DE PACIENTES CON COREA DE HUNTINGTON EN LA FAMILIA CAS...SAN..., HASTA 1989.

Generaciones	Nombres, apellidos	Sexo		Edad	Vivo	Fallecido
		M.	F.			
I						
II						
III	1. Lorenzo SAN...NOL...	X				X
IV	1. Juana CAS...ABA...		X	45		X
	2. Manuel SAN...CUZ...	X				X
	3. Erasmo SAN...CUZ...	X				X
	4. Calixta OCH...CAM...		X		X	
V	1. Primitivo SAN...CAS...	X		50		X
	* 2. Francisco SAN...CAS...	X		64	X	
	3. Julian SAN...VIC...	X				X
	4. Melesio SAN...VIC...	X			X	
	5. Rufino SAN...VIC...	X		70	X	
	6. Angel SAN...	X				X
	7. Pablo CAM...OCH...	X		55		X
VI	* 1. Mariano SAN...SAN...	X		38	X	
	2. Gregorio SAN...SAN...	X		27	X	
	3. Victoria SAN...CUZ...		X	56		X
	4. Lidia SAN...CUZ...		X	48		X
	5. Jesus SAN...CUZ...		X			X
	6. Honoria SAN...CUZ...		X	69	X	
	7. Juana SAN...CAN...		X			X
	8. Marcelina SAN...CAN...		X	70	X	
	9. Dominga SAN...CAN...		X	80		X
	10. Paula SAN...CAN...		X	71		X
	11. Alejandro CAM...SAN...	X		20		X
	12. Victoria CAM...SAN...		X	22		X
	13. Rufina CAM...SAN...		X	35		X
	14. Máximo CAM...SAN...	X				X
VII	Petronila SAN...SAN...		X ?	43	X	
	1. Luis LUY...SAN...	X		50		X
	2. María ROJ...CAM...		X			X
	3. Hermelinda ROJ...CAM...		X			X
	4. Pedro CAM...YAT...	X			X	
Manuel ROJ...CAM...	X		?		X	

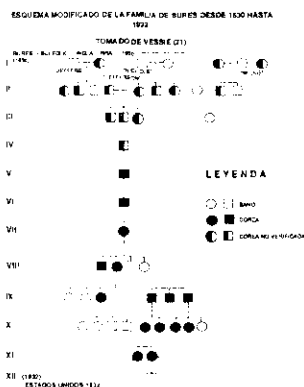
VII Las 54 personas de esta generación son menores de edad y están en observación.

* Ver Fig. 2.

COMENTARIO

Casi todas las publicaciones señalan los orígenes de esta enfermedad en Inglaterra. Así, el estudio de VESSIE en 1932,²¹ encuentra en Estados Unidos que los enfermos procedían del pueblo de Bures, en Suffolk, Inglaterra; la primera generación se habría embarcado en 1630 (Fig. 3).

FIGURA 3



En ella, la primera paciente con C. H. habría sido la esposa de "Jeffers", madre de "Jefferson", quien contrajo matrimonio con una hija de "Nichols", también enferma. Probablemente, estas líneas genealógicas, en 12 generaciones sucesivas hasta 1932, serían el origen de la C. H. en Estados Unidos. Es posible que de ellas se originen las observaciones de G. HUNTINGTON, en Long Island (LEREBOLLET¹⁵).

En América Latina, en una primera aproximación a la literatura, en Chile, CRUZ-COKE¹⁰ informa que se ha reportado en su país 22 casos a los que añade 10 nuevos, haciendo un total de 32, en 12 familias. Sin embargo, no se precisa el origen de cada familia, ni se señala algún "foco" especial.

En el Brasil, BARBOSA³ estudia varios casos de C. H. sin precisar los orígenes. En México, ALONSO & NIETO² se refieren a 28 pacientes, 12 mujeres y 16 varones, correspondientes a 26 familias, entre 1975 y 1983; tampoco precisan los orígenes.

El primer "foco" en América Latina, y en el que se señala el probable origen europeo, es el de Venezuela. NEGRETE¹⁸ estudia una familia descendiente de Antonio Justo Doria, probablemente español, que a través de 8 generaciones presentó 39 casos (17 varones y 22 mujeres) y 29 "tarados", haciendo un total de 78 pacientes vivos. La enfermedad habría comenzado en San Francisco y Lagunetas, ambos cercanos al Lago de Maracaibo, en la Provincia de Zulia (YOUNG *et al.*²²)

En el Perú la primera publicación sobre C. H. es de SAAVEDRA en 1950,²⁰ en una familia de Arequipa; se limitó sólo al árbol genealógico.

En 1979, uno de nosotros (CUBA, J. M.⁵) se refiere a la epidemiología de la C. H. en el Perú y señala, por primera vez, la frecuencia de esta enfermedad en el Valle de

Cañete. Posteriormente, en publicaciones sucesivas, se insiste en que el mayor número de familias de C. H. proviene de la Provincia de Cañete.⁶⁻⁹

En este trabajo estudiamos sólo una familia, con 392 integrantes en la cual encontramos 30 pacientes. Si estos resultados los comparamos con los de YOUNG *et al.*,²³ quienes en su estudio en Venezuela sólo encuentran 65 casos en 4000 individuos, colegimos que el número de pacientes es mucho mayor que en Venezuela pues aquí, en una sola familia de 392 personas, encontramos 30 enfermos.

En la región de Cañete, la C. H. habría aparecido hace 120 á 150 años, es decir entre 1869 y 1839. Esto se deduce porque Petronila CUZ... esposa del paciente Lorenzo SAN... NOL..., de la II generación, falleció a la edad de 55 años, en 1938, por consiguiente, habría nacido en 1883.

Los apellidos y las características físicas de los pacientes muestran mestizaje. No existen casos de raza negra, amarilla ni autóctona.

En este árbol genealógico merece especial atención el estudio de la quinta, sexta y séptima generaciones, pues en ellas se encuentra la mayor cantidad de menores de 30 años y se supone que muchos de ellos son portadores en quienes aún no ha aparecido la enfermedad.

En fin, nos parece de interés insistir en el estudio de las familias del Valle de Cañete, porque creemos que fue a partir de él que se diseminó la Corea de Huntington en el Perú.

R É S U M É

Parmi les 14 familles de C. de H. que nous avons identifiées dans le Valle du Cañete on a étudié qu'une: la Famille CAS... SAN..., parmi les 392 familiaux nous avons trouvé 30 malades: 16 hommes, 14 femmes et 2 suspects. La C. de H. dans cette famille aurait débuté 120 à 150 ans avant (1869-1839). Le nom aussi que l'aspect physique correspond à métis nous n'avons pas trouvé de race noire jeune ou indienne. Il est intéressant aussi de poursuivre l'étude des trois dernières générations parce que elles sont de moins de 30 ans. En fin, à partir de la Valle de Cañete saurait répondre la C. de H. dans le reste de Pérou. Dans ce travail nous n'avons pas étudié ni les particularités anormales ni l'aspect médico-legal des familiaux.

ZUSAMMENFASSUNG

Von 14 Familien mit Huntington Corea, im Cañete Tal gefunden, studiert man eine, die aus 392 Personen besteht und in der man 30 Patienten findet (16 Männer und 14 Frauen und 2 Verdächtige). Die Krankheit ist in dieser Familie vor 120 bis 150 Jahre aufgetreten. Die Nachnamen und körperlichen Merkmale entsprechen den Mestizen. Man empfiehlt eine Untersuchung der 3 letzten Generationen, die aus Personen unter 30 Jahren besteht. Man behauptet, daß vom Cañete Tal aus sich die Huntington Corea in ganz Peru verbreitet hat. In dieser Arbeit hat man nicht die psychiatrischen Gesichtspunkte der Krankheit studiert.

BIBLIOGRAFIA

1. AGID, Y. (1975): "Approche Neuropharmacologique de la Chorée de Huntington", *Rev. Neurol.* (París), *131*: 847-865.
2. ALONSO, M. E. & NIETO, D. (1985): "Aspectos clínicos y genéticos de la Enfermedad de Huntington", *Rev. Invest. Clin.* (México) *37*: 125-130.
3. BARBOSA, E. R. *et al.* (1985): "Coreia Familiar Benigna: Relato de Dois casos", *Arq. Neuro-psiquiat.* *43* (2): 180-186.
4. BRUYN, G. W. (1968): "Huntington's Chorea: Historical, Clinical and Laboratory synopsis". In P.J. Vinken & G.W. Bruyn (Eds.) *Handbook of Neurology*, Vol. 6, Amsterdam, Elsevier, 298-378.
5. CUBA, J. M. (1979): "Corea de Huntington: Epidemiología en el Perú y Terapéutica". II Jornada Científica U.P.C.H. Lima-Perú, Diciembre 10-15. Abst. N° 70.
6. CUBA, J. M., CASTRO, C. & BENZAQUEN, M. (1983): "Sobre la epidemiología de la Corea de Huntington en el Perú", *Rev. de Neuro-Psiquiatría* *3-4*: 1-7.
7. CUBA, J. M. (1985): "Un foyer de Chorée de Huntington Au Pérou: Et note épidémiologique", *Bull. Soc. Anat.* *10*: 73-75.
8. CUBA, J. M. (1986): "Un Foyer de Chorée de Huntington au Pérou", *Rev. Neurol.* *142*: 151-153.
9. CUBA, J. M. & TORRES, L. (1989): "Huit Arbres Généalogiques de Chorée Huntington à Cañete (Pérou)", *Rev. Neurol.* (París), *145*, 6-7: 482-484.
10. CRUZ COKE, R. (1987): "Epidemiología genética de la Corea de Huntington en Chile", *Rev. Méd. Chile*, *115*: 483-485.
11. FOLSTEIN, S. E., LEIGH, R. J., PARHAD, I. M. & FOLSTEIN, M. F. (1986): "The diagnosis of Huntington's disease", *Neurology* *36*: 1279-1283.
12. GUSSELLA, J. F., WEXLER, N. S. *et al.* (1983): "A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease", *Nature*, *306*: 234-238.
13. HAYDEN, M. R., HEWITT, J., *et al.* (1987): "The Combined use of positron emission tomography and DNA polymorphisms for preclinical detection of Huntington's disease", *Neurology* *37*: 1441-1447.
14. HUNTINGTON, G. (1872): "On Chorea", *The Medical and Surgical Reporter*. *26*: 317-321.
15. LEBREUILLET, J. (1957): "La Chorée de Huntington", *Revue Du praticien*. *2*: 139-150.
16. MARTIN, J. B. (1984): "Huntington's disease: New approaches to an old problem", *Neurology* *34*: 1059-1072.
17. MAZZIOTTA, J. C., PHELPS, M. E. *et al.* (1987): "Reduced Cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease", *N. Engl. J. Med.* *316*: 357-362.
18. NEGRETE, A. (1963): "Corea de Huntington" (estudio de una sola familia investigada a través de varias generaciones), Talleres Gráficos Zulia, Maracaibo, Venezuela.
19. PERRY, T. L., WALL, R. A., & HANSEN, S. (1985): "Brain Amino Compounds in a Huntington's disease patient on isoniazid therapy", *Neurology* *35*: 755-758.
20. SAAVEDRA, A. (1950): "Sobre un caso de Corea de Huntington", *Rev. de Neuro-Psiquiatría*, *2*: 232-239.
21. VESSIE, P. R. (1932): "On the transmission of Huntington's Chorea for 300 years - the bures family group", *The Journal of Nervous and Mental Diseases*, *76*: 553-573.
22. YOUNG, A. B., STOUTSON, I. *et al.* (1986): "Huntington's disease in Venezuela: Neurologic features and functional decline", *Neurology*, *36*: 244-249.