

# La enfermedad de Huntington. Un recorrido a través de la historia

E. Cubo

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

## RESUMEN

El recorrido de la enfermedad de Huntington nos lleva a un fascinante viaje a través de la historia. Empezando por el uso de la antigua palabra griega *chorea* describiendo un trastorno funcional del movimiento, una extraña danza protagonizada por personas llevadas por la histeria en plena epidemia de peste bubónica en la Edad Media, hasta las primeras descripciones de esta enfermedad hereditaria neurodegenerativa en el siglo XIX y posterior descubrimiento del gen en 1993. Diferentes neurólogos como Charcot, Gowers, Lund y finalmente George Huntington realizaron aportaciones brillantes a la descripción de esta enfermedad. La contribución del neurólogo venezolano Américo Negrette, alertando de una comunidad en Maracaibo con una prevalencia excepcionalmente alta de la enfermedad de Huntington fue fundamental para el arranque del interés científico de esta enfermedad. Hoy en día se han descrito casos de afectados por la enfermedad de Huntington a nivel mundial, fruto de la migración de la enfermedad por Europa y posteriormente por otros continentes. Hasta la fecha actual no existe cura, pero los avances biotecnológicos durante los últimos años hacen que el silenciamiento del gen afectado pueda ser una realidad en los próximos años.

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Huntington, corea, Américo Negrette, manía danzante, gen HTT

## Introducción

El término de corea viene de la palabra griega *chorea* que significa danza. La primera descripción original que tenemos de corea denominada “manía danzante” procede de la Edad Media, coincidiendo con la epidemia de la peste bubónica que asoló Europa central. Las primeras crónicas datan el inicio de esta “manía danzante” en las navidades del 1021, cuando 18 personas se congregaron en la puerta de la iglesia de la ya desaparecida aldea sajona de Kölbick y danzaron obscenamente. El párroco los maldijo, y no recuperaron el control de las extremidades hasta un año después. Nuevos episodios ocurrieron en 1247, 1374 y 1518. La causa de esta “manía danzante” se atribuía al pecado, y la única curación posible era el peregrinaje a las ermitas consagradas a los santos protectores. Con frecuencia se invocaba a san Juan y san Antonio, y sobre todo san Vito, un mártir adolescente siciliano y patrón de los bailarines, el santo más popular, sobre todo entre alemanes y eslavos.

San Vito fue un mártir que falleció en el año 303 tras sufrir torturas con aceite hirviendo, y al que algunas teorías atribuyen el “milagro” de curar la epilepsia del hijo

de Diocleciano. En 1418, san Vito (algunas veces llamado san Guy), fue invocado para curar a estas personas afectadas por la corea, y desde entonces nombrado el santo específico para esta enfermedad. La curación de esta enfermedad se producía cuando los afectados tocaban los muros de las iglesias que contenían reliquias de san Vito. Desde entonces se usó el epónimo de corea de San Vito para describir a los afligidos curados en la capilla de San Vitus en Zabern, una pequeña aldea de Alsacia.

No obstante, fue Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelso, 1493-1541), muchos años después, el primero en acuñar el nombre de corea de San Vito o corea Sancti Viti al inicio del siglo XVI. Este médico y alquimista suizo distinguió entre la “chorea lasciva”, la “chorea imaginativa” y la “chorea naturalis”. Esta última sería la única que se originaría a partir de un trastorno físico real, mientras que las dos primeras representarían trastornos psicológicos.

No fue hasta los trabajos de científicos en el siglo XIX con Jean-Martin Charcot (1849-1919), Silas Weir Mitchell (1829-1914), William Osler (1849-1919) y William Richard Gowers (1845-1915), cuando se empezó a usar el término

de corea para describir un síndrome neurológico. Charcot contribuyó de forma fundamental a la descripción de la corea y su diagnóstico diferencial, pero falló en separar la corea de Sydenham, corea de etiología autoinmune, de la enfermedad de Huntington. Charcot, denominó la corea como “corea ordinaria”, y las diferentes características clínicas de la corea las atribuyó al paso de la “corea ordinaria” por diferentes miembros de la familia, y la influencia de los factores ambientales, negando que se tratase de diferentes tipos de corea. En su primera descripción, Charcot descartó que la corea fuera una entidad grave, aunque reconoció su carácter progresivo, y en grupos determinados de pacientes, la evolución de la corea hacía que se afectase la “mente” y el cuerpo. Charcot destacó el carácter hereditario de la corea: “si uno de los dos padres lo sufre, inevitablemente uno de los hijos lo sufrirá, porque esta enfermedad nunca escapa una generación”.

Fue Gowers quién diferenció los diferentes tipos de coreas y sus diferentes etiologías como la corea senil, la corea vascular (posiblemente inicio tardío de enfermedad de Huntington [EH]), la corea maniaca con psicosis probablemente relacionada con lupus eritematoso sistémico o EH, la corea tetanoide con distonía, probablemente enfermedad de Wilson, la corea funcional como posible trastorno psicógeno del movimiento, y la corea de Sidenham y corea de Sidenham paralítica. También fue el primero en notar la asociación de trastornos conductuales, y descenso de la fluencia verbal en los pacientes afectados por corea.

Hoy en día existen pacientes con EH en todos los continentes fruto de la emigración de la población europea, donde se cree que aparecieron los primeros casos. En Norteamérica, estudios de árboles genealógicos asocian la EH a Inglaterra, Alemania, Irlanda, Noruega. Existen referencias de los primeros casos en Europa y su emigración a Norteamérica. Vessie realizó un estudio familiar de 1000 casos de EH en Estados Unidos llegando a la conclusión que la EH se transmitió a partir de 2 hermanos que emigraron desde Suffolk en Inglaterra en 1630 y se establecieron en Nueva Inglaterra. Descendientes de estas familias fueron llamadas brujas, como la bruja de Grotchon.

Aunque la EH se considera todavía una enfermedad con escasa prevalencia, se cree que el envejecimiento de la población y mejora en el diagnóstico hacen que la prevalencia de la EH a nivel mundial esté creciendo. Actualmente se estima una prevalencia global de 2,71 por 100 000 habitantes. Esta cifra parece que se ha incrementado en los últimos 50 años siendo más alta en Australia, Europa Occidental y Norteamérica con aproximada-

mente 5,70 afectados por 100 000 habitantes, y más baja en la población asiática.

## Desarrollo

### La pre-era de la enfermedad de Huntington

En 1832, un médico inglés llamado Elliotson observó que la corea estaba asociada a la presencia de parálisis, idiotismo, la falta de cura y una historia familiar. En 1841, el Dr. Charles Oscar Waters en Nueva York escribió una carta donde describía un trastorno conocido popularmente como “magrums” (término popular para la EH) que significa movimiento serpenteante en holandés. Waters observó que esta enfermedad combinaba un trastorno degenerativo motor y cognitivo, así como su carácter hereditario. En la primera edición de *The practice of Medicine* publicado en 1842 por el Dr. Robley Dunglison, se describieron también pacientes con corea, que seguramente fueran casos de EH. El Dr. Charles Rollins Gorman también contribuyó con una descripción similar en la tercera edición del libro de Dunglison, pero falló en reconocer que la EH era una condición hereditaria. En 1846, una tesis doctoral titulada “Una forma de chorea, vulgarmente llamada magrums” fue presentada por Dr. Charles Foreman en la Facultad de Medicina de Jefferson (Filadelfia). Desafortunadamente se perdió y no existe ninguna copia de esta tesis. La primera descripción completa de la EH se produjo en 1860 por Christian Lund incluyendo el deterioro cognitivo asociado, mientras trabajaba en el Jefferson Medical College en Noruega. Desgraciadamente, el impacto de esta publicación fue mínimo al ser publicado en una revista con escasa circulación en noruego, y por tanto no se conoció su existencia fuera de su país, hasta que fue traducida al inglés un siglo después.

### George Huntington

En 1872, George Huntington (1850-1916), nacido en East Hampton (Nueva York), y graduado en la Universidad de Columbia en 1871, publicó una descripción de la corea hereditaria de inicio en el adulto titulado “On chorea” en el *Medical and Surgical Reporter* después de su presentación en la academia de Medicina Meigs y Mason en Middleport, Ohio (Estados Unidos) a la edad de 22 años. Aunque George Huntington no fue el primero en describir esta corea hereditaria, su descripción fue tan brillante que no ha habido ningún intento por cambiar el nombre excepto el cambio de corea de Huntington por EH. George Huntington, de una forma brillante, reconoció el

carácter hereditario de padres a hijos, el inicio en la edad adulta, la progresión hacia la discapacidad, la asociación entre corea y demencia, la conducta inapropiada y desinhibida, el suicidio frecuente, la falta de respuesta al tratamiento y la muerte precoz. El contacto de George Huntington con pacientes con corea fue a través de la práctica asistencial que tenía mientras ayudaba a su padre y abuelo en su ciudad natal, y en la observación de los pacientes en sus trayectos a caballo mientras realizaba sus visitas a los pacientes. “On chorea” fue uno de los 3 tratados que publicó a lo largo de su carrera sobre la EH, atrayendo la atención de los neurólogos más celebres en aquella época.

Américo Negrette: diagnosticando la enfermedad de Huntington en Venezuela

En 1955, Américo Negrette publicó un libro describiendo una comunidad con un número inusualmente alto de pacientes afectados por corea en la ciudad de San Luis, en los alrededores de la ciudad de Maracaibo, en el estado de Zulia en Venezuela. Durante ese periodo, Américo Negrette trabajaba como médico rural y profesor de la Cátedra de Clínica Médica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zulia en Venezuela. La comunidad con corea que describió por primera vez Américo Negrette, eran llamados por sus congéneres “Sanviteros”, famosos por ser personas sin ley y peligrosos, sin acceso a la sanidad y totalmente discriminados. Fue entonces cuando Américo Negrette comenzó a visitarles y concluyó que era una enfermedad familiar autosómica dominante, con diferentes manifestaciones incluyendo la corea y demencia. Su primera publicación con 68 afectados de corea de Huntington, provocó un gran rechazo entre los profesionales sanitarios de Venezuela y fue acusado de loco, deshonesto y de buscar notoriedad con investigaciones falsas. Sus superiores le despidieron de su trabajo en la universidad, pero su carrera académica retornó gracias al rector de la universidad, el Dr. José Domingo Leonardi, quién lo acogió nuevamente debido a la falta de evidencia contra él. Posteriormente escribió un libro que se llamó *Corea de Huntington* donde describía las manifestaciones clínicas de la enfermedad, incluyendo las manifestaciones psicológicas y su carácter hereditario.

Américo Negrette escuchó de la gente local que la introducción de la EH en Venezuela procedía de un marinero español llamado Antonio Justo Doria, que durante el siglo XVIII tras casarse con una criolla llamada Petronila González, extendió la enfermedad con sus numerosos hijos. No obstante, según los trabajos genealógicos realizados a

través de millares de certificados de nacimiento y defunciones por Alice Wexler, no hay datos concluyentes que permitan confirmar esta teoría, y sigue sin estar claro quién introdujo la EH en Venezuela.

El descubrimiento del gen

La EH empezó a tener eco en la sociedad americana durante los años 60. En los Estados Unidos nacen las fundaciones Alice Pratt Wills, Marjorie Guthrie, y Milton Wexler. La fundación de Marjorie Guthrie dedicada a la lucha contra la EH fue creada por la mujer de Woody Guthrie, quien murió a la edad de 55 años por la EH. Woody Guthrie fue un intenso activista político, y cantante con una carrera como cantautor muy prolífica. Esta fundación fue la precursora de la Sociedad Americana de EH (HDSA). Años más tarde, surge un fenómeno similar en Europa y Canadá, y durante la década de los 70, nacen distintas asociaciones de pacientes con EH en diferentes países: Países Bajos, el Reino Unido, Canadá, Alemania, Francia, Bélgica, e incluso Australia así como muchos otros posteriormente.

La investigación sobre la EH sufrió un giro radical cuando durante el Simposio Centenario de la EH en Ohio en 1972, Ramón Ávila-Girón, un estudiante de Américo Negrette presentó diferentes filmaciones de pacientes con corea procedentes de Maracaibo. Estas filmaciones provocaron un gran revuelo y escepticismo, pero hicieron que dos neurólogos de la época, los Dres. André Barbeau y Loe Went visitaran Maracaibo para confirmar los casos. Las evidencias fueron tan impresionantes que la fundación de Milton Wexler en Nueva York, orientada a la investigación de enfermedades hereditarias, y creada por Milton Wexler, esposo de Leonore Wexler (afectada por la EH) creó una comisión para el estudio de los afectados y familiares en riesgo, liderada por su hija Nancy Wexler. Nancy Wexler, neuropsicóloga de formación, organizó expediciones a Maracaibo desde 1979 hasta el 2002. La prevalencia en Maracaibo de la EH era tan extraordinariamente alta (1 de cada 10 personas) que hizo posible gracias a los trabajos de investigación liderados por Nancy Wexler, y las donaciones de millares de muestras de sangre, la identificación del primer locus en 1983 y posteriormente el gen causante de la EH en la región 4p 16.3 en 1993. Se identificó el gen *HTT*, responsable de la EH, cuyo exón 1 contiene la secuencia de tripletes CAG.

El impulso de las diferentes asociaciones de pacientes y el interés científico hizo que en el año 2003 se creara el registro europeo de la EH (EHDN) que incluye 26 países cuyo

objetivo es la creación de un registro observacional de la enfermedad. Ha representado la plataforma desde donde se han lanzado numerosos proyectos de investigación y actualmente está financiado por la CHDI, organización científica creada para estudiar la causa y tratamiento de la EH, afincada en Nueva York, Estados Unidos. Los estudios longitudinales patrocinados tanto por la EHDN y CHDI llamados Cohort, Track-HD y Enroll, han incluido millares de personas con EH, familiares en riesgo y controles. Gracias a estos estudios se está facilitando un mejor conocimiento de la EH, sus manifestaciones clínicas, variabilidad fenotípica, así como el desarrollo de nuevos ensayos clínicos con terapias farmacológicas y no farmacológicas. No cabe duda de que la gran esperanza en la EH, como en otras enfermedades neurodegenerativas monogénicas, es el silenciamiento del gen afectado. Ya existen ensayos clínicos para silenciar el gen en la EH, y no cabe duda de que los progresos biotecnológicos harán factible la curación de determinadas enfermedades genéticas como la EH en los próximos años.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Hecker JFC. The dancing mania. En: The epidemics of Middle Ages. Londres: The Sydenham Society; 1846. p.91-4.
- Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. History of chorea: part 3 of the MDS-sponsored history of movement disorders exhibit, Barcelona, June 2000. *Mov Disord.* 2001;16:331-8.
- Aubert G. Charcot revisited: the case of Bruegel's chorea. *Arch Neurol.* 2005;62:155-61.
- Haas LF. St Vitus (286-302). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:387.
- Jummani R, Okun M. Sydenham chorea. *Arch Neurol.* 2001;58:311-3.
- Vale TC, Cardoso F. Chorea: a journey through history. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2015;5:tre-5-296.
- Pappert EJ, Goetz CG. Early American neurologic textbooks. *Neurology.* 1995;45:1228-32.
- Goetz CG, ed. Charcot, the clinician: the Tuesday lessons. New York: Raven Press; 1987.
- Huntington G. On Chorea. Medical and surgical reporter. Philadelphia: SW Butler; 1872.
- Gowers WR, ed. A manual of diseases of the nervous system. London: J & A. Churchill; 1986.
- Vessie PR. Hereditary chorea: St. Anthony's dance and witchcraft in colonial Connecticut. *J Conn State Med Soc.* 1939;3:596-600.
- Vessie PR. On the transmission of Huntington's chorea for 300 years. *J. Nerv. Ment Dis.* 1932;76:553-73.
- Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, Tabrizi SJ, Douglas I, Evans SJ, Smeeth L. The prevalence of Huntington's disease. *Neuroepidemiology.* 2016;46:144-53.
- Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2012;27:1083-91.
- Stevens DL. The history of Huntington's chorea. *J R Coll Physicians Lond.* 1972;6:271-82.
- Waters CO. Description of chorea. En: *Dunghlison R, ed. Practice of medicine.* Filadelfia: Lea & Blanchard; 1842.
- Dunghlison R, ed. *Practice of medicine.* Philadelphia: Lea & Blanchard; 1848.
- Donaldson IM, Marsden CD, Schenider SA, Bhathia KP. Huntington's disease. En: Donaldson IM, Marsden CD, Schenider SA, Bhathia KP, ed. *Marsden's book of movement disorders.* Londres: Oxford University Press; 2012. p.1552.
- Van der Weiden RM. George Huntington and George Sumner Huntington. A tale of two doctors. *Hist Philos Life Sci.* 1989;11:297-304.
- Whittier JR, Korenyi C. Effect of oral fluphenazine on Huntington's chorea. *Int J Neuropsychiatry.* 1968;4:1-3.
- DeJong RN. The history of Huntington's chorea in the United States of America. *Adv Neurol.* 1973;1:19-27.
- Negrette A, ed. *Corea de Huntington.* Maracaibo: Talleres Gráficos de la Universidad del Zulia; 1963.
- Negrette A. Corea de Huntington. Comunicación inicial. En: *Memorias del VI Congreso Venezolano de Ciencias Médicas.* Caracas, 1955.
- Negrette A. Corea de Huntington. Maracaibo: Talleres Gráficos de la Universidad del Zulia; 1962.
- Wexler NS, Conneally PM, Housman D, Gusella JF. A DNA polymorphism for Huntington's disease marks the future. *Arch Neurol.* 1985;42:20-4.
- Ringman JM. The Huntington disease of woody guthrie: another man done gone. *Cogn Behav Neurol.* 2007;20:238-43.
- Wexler A. Mapping fate: a memoir of family, risk, and genetic research. Berkeley: University of California Press; 1996.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993;72:971-83.
- Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2009;8:791-801.
- Orth M, European Huntington's Disease Network, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett S, Wild EJ, et al. Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:1409-12.
- Schultz JL, Kamholz JA, Moser DJ, Feely SM, Paulsen JS, Nopoulos PC. Substance abuse may hasten motor onset of Huntington disease: evaluating the Enroll-HD database. *Neurology.* 2017;88:909-15.
- Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington's disease-update on treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:33.