

# Corea de Huntington en la provincia de Jaén: Estudio de dos familias

C. Carnero Pardo \*  
N. Lendínez López \*\*  
I. Pilo Martín \*\*\*

## RESUMEN

Se realiza un estudio de campo de dos familias de Jaén afectadas de Corea de Huntington, detectándose un total de 29 enfermos (16 varones y 13 mujeres), de los cuales viven en la actualidad 12 (7 mujeres y 5 varones). Lupión con 7 enfermos y una prevalencia de 533/100.000 hab. se sitúa entre las áreas de más alta prevalencia de la enfermedad. Hemos constatado un progresivo adelanto de la edad de comienzo del cuadro que encontramos en relación con una transmisión del carácter predominantemente por varones, circunstancia ésta que pensamos sea debida a la influencia de factores sociales.

## SUMMARY

In the present paper the authors report an «on the place» study including two families affected ob Huntington disease with a total amount of 29 affected patients (16 male and 13 female) with 12 patients still alive (7 female and 5 male). The geographycal area of Lupión, with 7 patients, has a prevalence of 533/100.000 in habitants which can be rated among the highest reported. We have found a tendency toward lower presentation agest that we put in close relationship with the fact transmission is mainly through male affected patients, probably due to the influence of social factors.

## INTRODUCCION

Desde que en 1872 la tetrada de historia familiar, corea, demencia y alteraciones psiquiátricas fue aceptada como entidad clínica tras la descripción de George Huntington (9), el cuadro ha sido descrito en todos los continentes y afectando a todas las razas (12, 13, 18). La prevalencia de la enfermedad es muy variable dependiendo de la zona y raza considerada, admitiéndose como válidas cifras de 5-10/100.000 hab. para la población mundial (13).

En España, carecemos de estudios epidemiológicos amplios si exceptuamos el realizado por Calcedo Ordóñez

en la provincia de Cádiz (2), fruto del cual, fue la identificación de 5 familias afectadas por la enfermedad, con un total de 36 casos entre vivos y fallecidos. En 1983, Castillo y col. (3) aportan otras tres familias con un total de 21 casos y otros 2 enfermos sin antecedentes familiares; por su parte, Giménez Roldán afirmaba en 1979 (5) haber manejado unos 50 enfermos en los diez años previos, pero ni éste ni el anterior, aportan datos utilizables con fines epidemiológicos. Con tan escasas referencias, resulta muy difícil hacerse una idea de la frecuen-

cia y distribución de la enfermedad en nuestro país.

El reciente descubrimiento de un marcador genético de la enfermedad (7, 17) y su posible aplicación en el diagnóstico precoz y consejo genético de personas en riesgo, aunque crea graves cuestiones éticas y jurídicas, debe estimular las investigaciones epidemiológicas a fin de precisar prevalencias de áreas en nuestro país y elaborar árboles familiares extensos que permitan identificar la población susceptible de aplicación de la nueva tecnología genética.

## AGRADECIMIENTOS

Sin la colaboración de los vecinos y autoridades de Lupión y Begijar este trabajo no hubiera sido posible, mención especial merecen los miembros de las familias afectadas.

El material gráfico fue confeccionado por el Dr. Díez López; el manuscrito fue revisado por el Dr. Ferrero Arias, a ambos les estamos especialmente agradecidos.

\* Tte. Médico Alumno Serv. Neurología. H.M.C. «Gómez Ulla».  
\*\* Méd. Titular de Lupión.  
\*\*\* Cte. Médico Jefe Serv. Neurología. H.M.C. «Gómez Ulla».  
Servicio de Neurología. Hospital Militar Central «Gómez Ulla», Madrid.

Aportamos en este trabajo los resultados de un estudio de campo efectuado en la provincia de Jaén sobre dos familias afectadas de Corea de Huntington (CH) en el que se intenta determinar la prevalencia de la enfermedad en dicha provincia al tiempo que se estudian diversos aspectos relacionados con el modelo de herencia.

**MATERIAL Y METODOS**

Se realiza un estudio de campo en los municipios de Lupión y Begijar

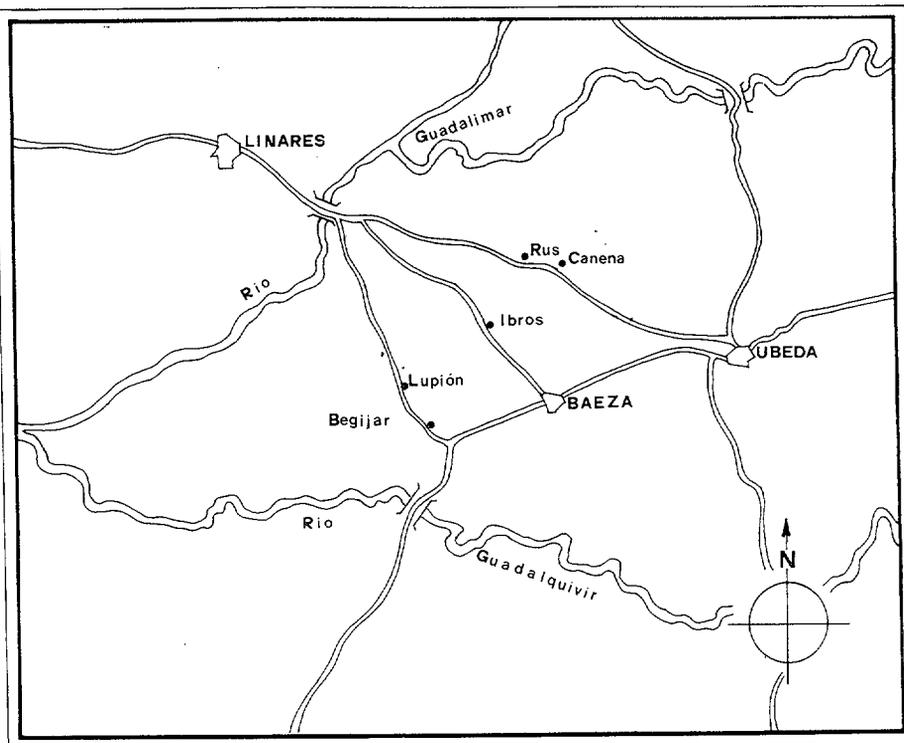


Figura 1. - Plano de situación.

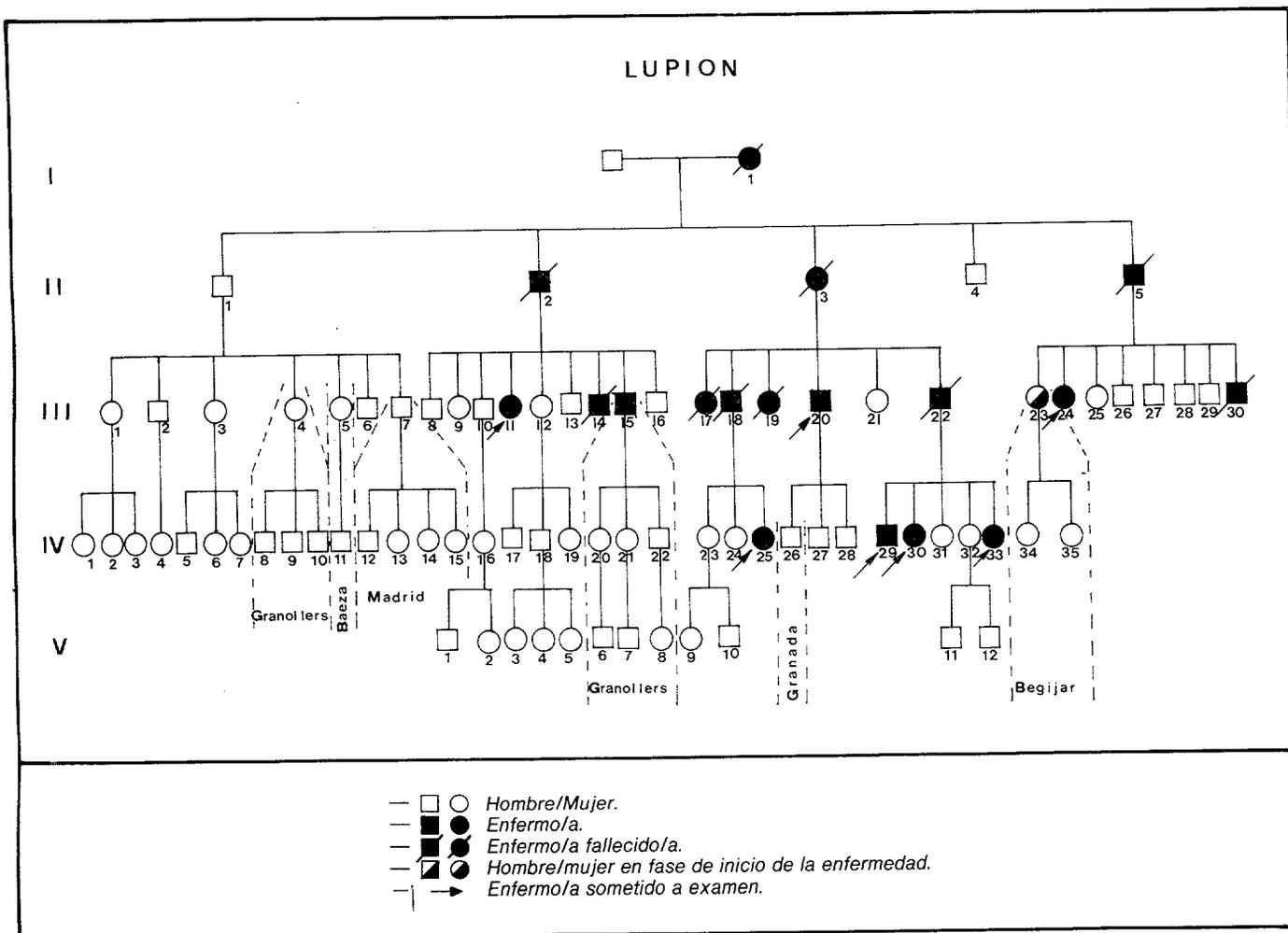


Figura 2. - Arbol genealógico de la familia de Lupión.

encaminado a reconstruir los árboles genealógicos de dos familias afectadas por CH; el mismo tiene como base los datos proporcionados por miembros sanos de las dos familias, ancianos de los respectivos pueblos y Registros Civil y Parroquial de ambas localidades.

El diagnóstico de CH se estableció en base a los siguientes criterios: transmisión sin hiato generacional, movimientos anormales y deterioro mental, excepto en los sujetos de la primera generación de ambas familias en los que no fue posible demostrar el primero de ellos. La siempre imprecisi-

sa edad de comienzo fue determinada promediando los datos procedentes de varios informadores distintos. El Gobierno Civil de Jaén proporcionó la información referente a los aspectos demográficos.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante un test de comparación de proporciones o medias para muestras pequeñas excepto en una tabla de contingencia  $2 \times 2$  para cuyo análisis se utilizó la prueba de Fisher para calcular el grado exacto de significación (84). El nivel de significación se estableció en  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Lupión y Begijar son dos localidades de la provincia de Jaén, de 1.314 y 3.223 habitantes respectivamente, pertenecientes ambas al Partido Judicial de Baeza y separadas entre sí por 1,5 Km. de una carretera comarcal (Fig. 1).

**Familia de Lupión** (Fig. 2): se ha investigado un total de 83 miembros a

lo largo de 5 generaciones, detectándose 18 enfermos y una mujer en probable fase de inicio de la enfermedad, de los cuales 9 viven en la actualidad: 7 en Lupión, 1 en Begijar y otro en Granollers.

**Familia de Begijar:** un total de 9 enfermos y un varón en fase de inicio han sido localizados entre 68 miembros de un pedigríe que se extiende a través de 5 generaciones. En la actualidad viven 3 enfermos: 2 en Begijar y 1 en Ibros (Jaén) (Fig. 3).

La TABLA 1 resume los datos referentes a sexo, edad de nacimiento, edad de muerte, edad de comienzo de la enfermedad y duración de la misma, así como sexo del progenitor que transmite la enfermedad, número total de hijos y número de los mismos afectados hasta febrero de 1985.

La tasa de prevalencia entendida como número de enfermos en febrero de 1985 por 100.000 hab., calculada para Lupión (7 enfermos), Begijar (3 enf.) y para el total provincial (11 enf.) fue de 533, 93 y 1,6/100.000 hab., respectivamente. El reparto global por

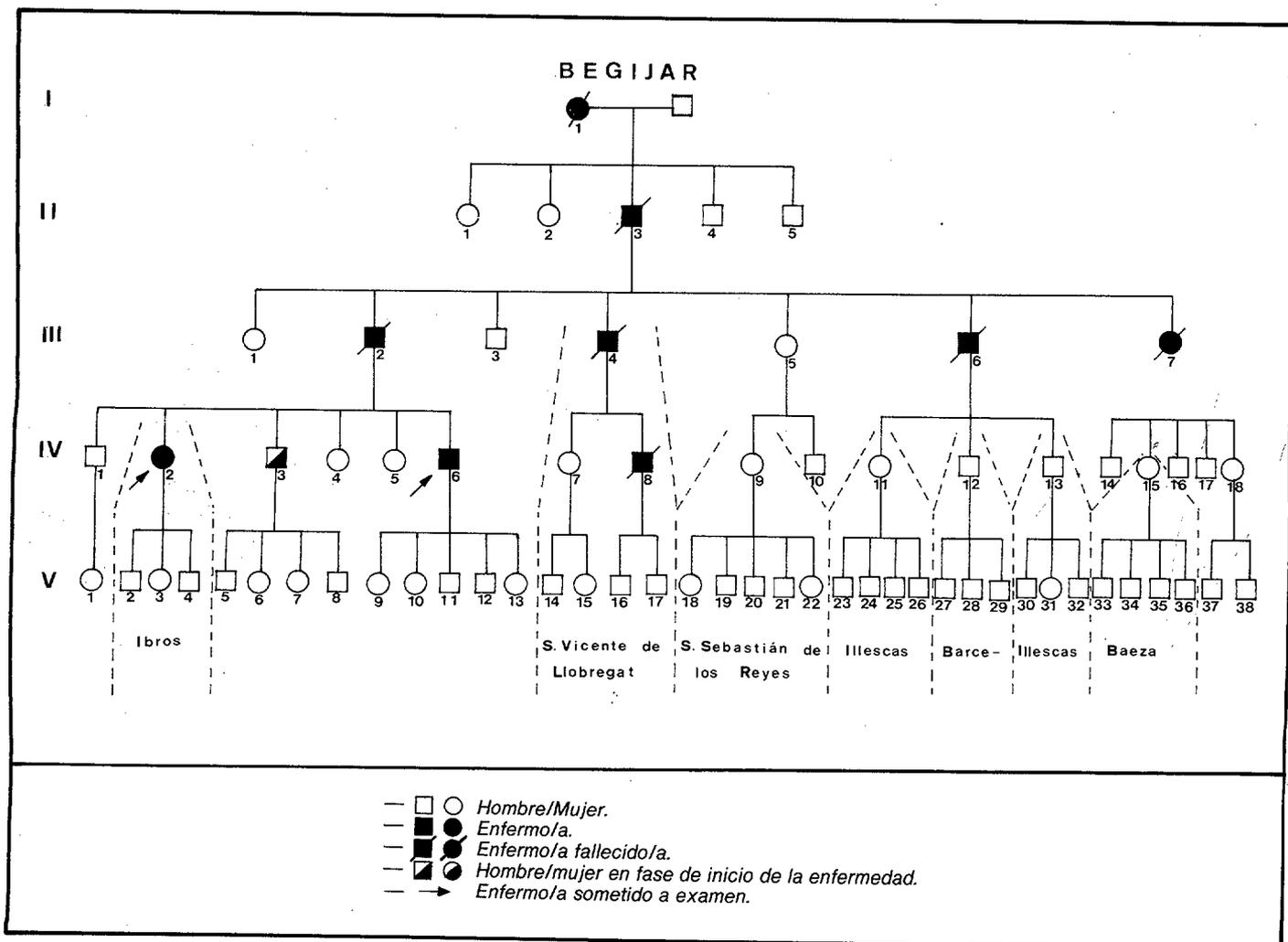


Figura 3. — Arbol genealógico de la familia de Begijar.

## DISCUSION

La alta tasa de prevalencia encontrada en Lupión y Begijar tan sólo comparables a las encontradas en las tribus venezolanas de orillas del lago Maracaibo y en algunas pequeñas localidades del Oeste de Escocia (13), hacen de esta área una de las de mayor densidad de enfermedad en todo el mundo. Estas altas son debidas sin duda, al igual que en el caso referenciado, a lo reducido de la localidad, aunque en nuestro caso, no hemos constatado cruces consanguíneos, circunstancias que ha podido ser observada en las tribus venezolanas. La tasa de prevalencia calculada para el total provincial es equiparable a la de 1,3/100.000 hab. encontrada por Calcedo Ordóñez en la provincia de Cádiz en 1969 (2), ambas, son muy inferiores a las aceptadas como válidas para la población mundial: 5-10/100.000 hab., lo que sugeriría

sexos es de 16 varones y 13 mujeres, lo que supone un 55 y 45% respectivamente. La edad de comienzo sólo podía ser determinada en 27 enfermos, siendo la media de 36,4 años con un rango de 12-56 años. La duración media de la enfermedad para 15 sujetos fue de 11,4 años, rango 3-17. La edad de muerte media para los 15 sujetos anteriores resultó ser de 48 años, rango 29-67.

en principio que la CH en nuestro medio es mucho menos frecuente que en el área anglosajona a la que se refiere principalmente la tasa referenciada (13).

Hemos podido constatar el carácter autosómico dominante y la penetrancia completa del modelo de herencia que adopta la CH; no obstante, no ha sido posible encontrar un vínculo familiar (reconocido o encubierto) común a los dos árboles genealógicos, hecho que en principio parecía fácil dado la poca frecuencia de la enfermedad y la cercanía de las localidades; por el contrario, parece tratarse de dos familias independientes cuyos primeros afectados, siempre según los datos recabados, llegaron a sus respectivas localidades procedentes de otros puntos de la geografía española: de Levante en el caso de la familia de Begijar y de Granada en el de la Lupión.

Nuestros datos referente a sexo, edad de comienzo, duración y edad de muerte, coinciden con los publicados por otros autores (2, 11, 14, 18). Tan sólo hemos encontrado un afectado (Lupión, IV, 29), por la forma infantojuvenil o rígidoacínética de la enfermedad, lo que supone un 3,49%, porcentaje situado dentro del rango proporcionado por diferentes series: 1-9,6% (8).

Hemos observado un progresivo adelanto de la edad de comienzo de la enfermedad en las sucesivas generaciones (Tabla 2), que pensamos sea debida a la transmisión del carácter preferentemente por varones (7, 10, 16). Si aceptamos como buena la hipótesis de Boenhke (1), y todo parece indicar que si lo es, de que las madres coreicas transmiten un factor citoplasmático «protector» (probablemente un gen del DNA mitocondrial) que hace que la CH se manifieste más tardíamente, podemos suponer, que en nuestro caso, al haber tan sólo 9 sujetos «protegidos» de un total de 27, la edad de presentación del cuadro será más precoz; esto se hace más evidente en la última generación donde todos los sujetos son «no protegidos» ya que heredan la enfermedad del padre. Cabe preguntarse entonces porqué hay más varones que mujeres que transmiten la enfermedad, existiendo tan sólo dos respuestas a esta pregunta, o bien los pacientes con CH tienen más hijos que hijas, extremo éste que nunca ha sido referenciado y que nosotros mismos no hemos podido comprobar, o por el contrario, existiendo idéntica proporción de varones y mujeres, los enfermos contraen matrimonio más frecuentemente que las muje-

	Sujeto	Sexo	Ncto/Muerte	(1)	(2)	(3)	(4)
Lupión	I.1	M	1864/1930	¿	¿	¿	5/3
	II.2	V	1895/1942	42	5	M	9/3
	II.3	M	1897/1949	35	15	M	6/5
	II.5	V	1902/1948	38	8	M	8/3
	III.11	M	1948/Vive	34	-	V	-/-
	III.14	V	1921/1968	35	12	V	-/-
	III.15	V	1922/Vive	56	-	V	3/-
	III.17	M	1927/1964	24	13	M	-/-
	III.18	V	1922/1968	32	14	M	3/1
	III.19	M	1933/1981	35	13	M	-/-
	III.20	V	1929/Vive	44	-	M	3/-
	III.22	V	1925/1971	34	12	M	5/3
	III.23	M	1934/Vive	50	-	V	2/-
	III.24	M	1934/Vive	44	-	V	-/-
	III.30	V	1940/1982	31	11	V	-/-
	IV.25	M	1958/Vive	22	-	V	-/-
IV.29	V	1955/Vive	12	-	V	-/-	
IV.30	M	1957/Vive	23	-	V	-/-	
IV.33	M	1961/Vive	23	-	V	-/-	
Begijar	I.1	M	¿/¿	¿	¿	¿	5/1
	II.3	V	1877/1940	48	15	M	7/4
	III.2	V	1907/1974	50	17	V	6/3
	III.4	V	1910/1939	26	3	V	2/1
	III.6	V	1914/1967	39	14	V	3/-
	III.7	M	1927/1974	35	12	V	5/-
	IV.2	M	1936/Vive	39	-	V	3/-
	IV.3	V	1933/Vive	51	-	V	4/-
IV.6	V	1941/Vive	39	-	V	5/-	
IV.8	V	1936/1983	39	8	V	2/-	

- (1): Edad de comienzo.  
 (2): Duración.  
 (3): Sexo del progenitor que transmite la enfermedad.  
 (4): N.º de hijos/n.º hijos afectados (feb. 85).

Tabla 1. - Tabla resumen.

	Casados	Solteros	Total	
Coreicos	13	3	16	p < 0,05
Coreicas	4	7	11	
Total	17	10	27	

Tabla 3. - Estado civil de los enfermos según el sexo.

res. Hemos comprobado en nuestras familias (Tabla 3), que existe una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en este sentido, ya que en nuestra casuística los enfermos se casan más que las enfermas. Esta diferencia tan sólo puede ser explicada por la intervención de factores sociales que pensamos sean los siguientes: en ambientes reducidos como es el caso de nuestros dos pueblos, la gente al descubrir el carácter hereditario de la enfermedad, muestra un cierto rechazo hacia los miembros de estas familias a la hora de entablar relaciones estables; este rechazo unido al distinto papel que asume cada sexo a la hora de buscar pareja (dife-

rencia que es aún más acusada en ambientes rurales), pensamos sean los causantes de la diferencia encontrada. Así, la mujer al adoptar un papel pasivo (de espera), difícilmente encontrará pareja con la que casarse ya que nadie irá a buscarla sabiéndola miembro de la familia afectada. El rechazo es contrarrestado por el varón al adoptar un papel activo (de búsqueda).

Factores sociales habían sido previamente involucrados por otros (15) como influyentes en el modelo de herencia de la enfermedad; a nuestro modo de ver tienen gran importancia sobre todo en pequeñas colectividades como hemos podido comprobar en nuestro caso, actuando como un factor de selección ambiental ya que la aparición temprana de síntomas dificulta el establecimiento de parejas y por tanto disminuye la transmisión

del carácter. Según nuestra hipótesis, la historia transgeneracional de la CH en pequeñas localidades se adapta a tres fases: una primera de crecimiento exponencial del número de casos por generación y que la constituirían las primeras generaciones a partir del primer caso; una fase de equilibrio, y una tercera de disminución del número de casos por generación que aparece tras la identificación social del carácter hereditario de la enfermedad y que se debe por un lado al rechazo y por otro, a la aparición más temprana de los síntomas. Esta última fase culminará con la desaparición en 3-4 generaciones de la enfermedad en el núcleo urbano en cuestión. El tiempo sancionará lo acertado de nuestra hipótesis.

Tanto Lupión como Begijar, han sido muy afectados por la emigración, lo que ha favorecido la dispersión de las familias y la llegada a otros puntos de la geografía española de pacientes afectados o susceptibles de padecer la CH (en los correspondientes pedigrees se han especificado las localidades destino en cada caso). La evolución de estas nuevas siembras de la enfermedad, pensamos se ajuste a las fases anteriormente expuestas.

Generación	N.º	Enfermos	Hijos de	Hijos de	Edad de co-
			Coreicos	Coreicas	mienzo media
II	4		0	4	41,75
III	15		10	5	37,93
IV	8		8	0	31
Total	27		18	9	36,44

Tabla 2. - Edad de comienzo por generaciones.

## BIBLIOGRAFIA

- BOENHKE, H.; CONNEALLY, PM.; LANGE, K.: «Two models for a maternal factor in the inheritance of Huntington disease». *Am. J. Hum. Genet.*, 35, 845-860, 1983.
- CALCEDO ORDOÑEZ, A.: «Enfermedad de Huntington en la provincia de Cádiz». *Rev. Clin. Esp.*, 79, 333-344, 1970.
- CASTILLO, J., et al.: «Corea de Huntington: Nuevos aspectos diagnósticos y terapéuticos». *Gaceta Médica de Galicia*, 2, 71-88, 1983.
- DOMENECH i MASSONS, JM.: «Bioestadística: métodos estadísticos para investigadores». *Ed. Herder*, Barcelona, 1982.
- GIMENEZ-ROLDAN, S., et al.: «Fisiopatología farmacológica de las coreas». *IV Congreso Nacional de Neurología*, La Coruña, 1979.
- GUNBY, P.: «DNA probe offers possibility of genetic linkage for Huntington's disease». *Arch. Intern. Med.*, 144, 243-244, 1984.
- HALL, JG.; TE-JUATCO, L.: «Association between age of onset and parental inheritance in Huntington chorea». *Am. J. Med. Gen.*, 16, 289-290, 1983.
- HAYDEN, MR., et al.: «The high frequency of juvenile Huntington's chorea in South Africa». *J. Med. Gen.*, 19, 94-97, 1982.
- HUNTINGTON, G.: «On chorea». *Med. Sur. Rep.*, 26, 317, 1872.
- MYERS, RH., et al.: «The maternal transmission in Huntington's disease». *The Lancet*, Jan 29, 208-210, 1983.
- ROCCATAGLIATA, G., et al.: «Ricoverti nel genovesato por Corea di Huntington: 1930-1977. Premesse per un'indagine epidemiologica». *Riv. Pat. Nerv. Ment.*, 100, 239-244, 1979.
- SCRIMGEOUR, EM.: «Huntington's disease in Tanzania». *J. Med. Gen.*, 200-203, 1981.
- SHOULSON, I.: «Huntington's disease: A decade of progress». En JANKOVIC, J. (ed.): «Movements Disorders». *Neurologic Clinics*, vol. 2, n.º 3, 515-526, 1984.
- WALKER, DA., et al.: «Huntington's Chorea in South Wales. A genetic and epidemiological study». *Clin. Gen.*, 19, 213-221, 1981.
- WALLACE, DC.: «The social effect of Huntington's disease on reproductive effectiveness». *Ann. Hum. Gen.*, 39, 375-379, 1976.
- WENT, LN.; VEGTER-VAN DER VLIS, M.: «Transmission paternofilia de la Corea de Huntington». *Lancet* (ed. esp.), 5, 181-182, 1984.
- WEXLWE, NS.; CONNEALLY, PM.: «A DNA pleomorphism for Huntington's disease marks the future». *Arch. Neurol.*, 42, 20-23, 1985.
- WRIGHT, HH.; STILL, CHN.; ABRAM, RK.: «Huntington's disease in black kindreds in South Carolina». *Arch. Neurol.*, 38, 412-414, 1981.